

FACULTAD DE MEDICINA DE ZARAGOZA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Vacunas contra el dengue,
recomendaciones para su uso.**

*Vaccines against dengue virus,
recommendations for its use.*

AMANDA DE LABAIG REVERT

Director: Carlos Martín Montañés



Universidad Zaragoza



Universidad
Zaragoza

DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PUBLICA
CURSO ACADÉMICO 2017/18

INDICE

RESUMEN	3
Objetivo.....	3
INTRODUCCIÓN	4
METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA.....	5
VIRUS DEL DENGUE.....	7
Virología.....	7
Transmisión del virus y control de los vectores	9
Patogénesis	10
Replicación del virus del Dengue en la célula huésped:	11
Respuesta inmune, humoral y celular:	12
Invasión de células endoteliales:.....	12
Diferencias entre primoinfección e infecciones posteriores:.....	12
Amplificación dependiente de anticuerpos:	13
Proteína NS1 y sus interacciones:	15
Mediadores inflamatorios lipídicos:	15
Clínica.....	15
Diagnóstico	18
Manejo	18
Epidemiología	19
DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA EL DENGUE	21
Vacuna quimérica tetravalente de virus vivos atenuados, CYD-TDV	23
Vacuna contra el dengue, tetravalente, inactivada y purificada (DPIV)	23
Vacuna recombinante de subunidad glicoproteica (DEN1-80E)	23
Vacuna de ADN (DIME100).....	24
Vacuna tetravalente de virus vivos atenuados TV003/TV005.....	24
Vacuna tetravalente del laboratorio Takeda TDV	26
PRIMERA VACUNA LICENCIADA CONTRA EL DENGUE (CYD-TDV)	28
DISCUSIÓN	34
CONCLUSIONES	35
BIBLIOGRAFÍA	36

RESUMEN

El dengue es en la actualidad, el virus más común transmitido por mosquitos. Las estrategias de control de vectores, han resultado ser ineficaces para controlar la infección en humanos. Al no existir tratamiento, es esencial el desarrollo de una vacuna efectiva contra el virus. En el año 2015 se licenció la primera vacuna contra el dengue CYD-TDV (Dengvaxia®), que mostró ser eficaz y segura en estudios fase III, y actualmente está licenciada en 20 países. A finales de 2017, a raíz de un programa de vacunación infantil establecido en 2016, en Brasil y Filipinas, se detectaron efectos adversos graves en algunos de los niños vacunados. La OMS publicó en abril de 2018, nuevas recomendaciones para el uso de esta vacuna. En este trabajo revisamos las vacunas más avanzadas en desarrollo clínico contra el dengue y la vacuna CYD-TDV, en profundidad.

Abstract: *Dengue is currently the most common virus transmitted by mosquitoes. Vector control strategies have proved ineffective in controlling infection in humans. In the absence of treatment, the development of an effective vaccine against the virus is essential. In 2015, the first vaccine against dengue CYD-TDV (Dengvaxia®) was licensed, which proved effective and safe in phase III studies, and is currently licensed in 20 countries. At the end of 2017, following a childhood vaccination program established in 2016, in Brazil and the Philippines, serious adverse effects were detected in some of the vaccinated children. The WHO published in April 2018, new recommendations for its use. In this work we review the most advanced vaccines in clinical development against dengue and the CYD-TDV vaccine, in depth.*

Palabras clave: “Dengue”, “Fiebre de dengue”, “patogénesis”, “vacunas contra el dengue”, “Dengvaxia”.

Key words: “Dengue”, “dengue fever”, “pathogenesis”, “dengue vaccines”, “Dengvaxia”

Objetivo

El objetivo de este trabajo, es el de realizar una revisión bibliográfica actualizada de las publicaciones en vacunas de dengue en ensayos clínicos, y revisar las últimas recomendaciones para el uso de la vacuna CYD-TDV, licenciada en el año 2015.

INTRODUCCIÓN

El dengue es en la actualidad, el virus más común transmitido por mosquitos. La infección por el virus del dengue, se está convirtiendo en un **problema de salud global** (1), siendo Asia la región más afectada, seguida de América Latina y África. Se ha extendido desde regiones tropicales (2), a regiones subtropicales, incluso a zonas geográficas donde antes no se asentaba la infección, causando graves problemas de salud pública y pérdidas socioeconómicas muy importantes (1).

El número de casos declarados de dengue a la Organización Mundial de la Salud (OMS), ha aumentado de 0,4-1,3 millones en la década de 1996-2005, a 3,2 millones en el año 2015. Aunque, un elevado número de casos no se informan a los servicios sanitarios o no se llegan a diagnosticar. Actualmente, el dengue no sólo causa más de 9.000 muertes al año, además, provoca pérdida de años de vida ajustados en función de discapacidad (AVAD). Se estiman 1,1 millones de AVAD perdidos en 2013 (2).

La **infección en humanos**, puede cursar de forma asintomática o desembocar en un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que van desde un síndrome febril atípico, hasta dengue severo, con hemorragias que comprometen hemodinámicamente al paciente (3). La enfermedad está condicionada por la edad, si la infección es primaria o secundaria, por el estado inmunológico del paciente, así como por, el serotipo y genotipo de virus del dengue (4).

Por el momento, solo se pueden tratar los síntomas, ya que **no existe tratamiento para la enfermedad**. Además, los programas de **control del vector** del dengue **han fracasado** en su intento por controlar la transmisión del virus (1).

Desde la Segunda Guerra Mundial, ha habido un aumento exponencial de la incidencia del dengue (5). Es por tanto, cada vez más **urgente obtener una vacuna** lo suficientemente eficaz para prevenir la enfermedad en zonas donde el dengue tiene una prevalencia elevada. Actualmente, seis tipos

diferentes de vacunas han sido probadas en ensayos clínicos en humanos, y una de ellas, la vacuna tetravalente CYD-TDV, finalizó dos ensayos clínicos Fase III de eficacia con más de 30.000 participantes incluyendo edades de 2 y 16 años y que fue aprobada para su uso en 2015 (6).

El 26 de julio de 2016, la OMS publicó un artículo en el cual se resumía la eficacia que había tenido la vacuna en los estudios de Fase III. Advertía, que para implantar un programa de vacunación, era necesario establecer la seroprevalencia del virus y los datos de eficacia, para definir la población diana. Además, no recomendaba la vacunación en niños menores de 9 años, debido a que, a esas edades la seroprevalencia es muy baja (2,7). **En diciembre del año 2017**, se suspendió de forma temporal el programa de **vacunación (con la vacuna Dengvaxia®)**, destinado a jóvenes filipinos, por la **preocupación** de poder estar **causando dengue severo en niños** que no habían padecido antes la infección (8-10).

Los estudios más recientes muestran, que la vacuna es eficaz y segura, sólo cuando en la zona o población vacunada, hay una elevada transmisión del virus. **Dengvaxia®**, fue **aprobada** en países donde, efectivamente, hay una **elevada seroprevalencia** del virus como el **Sudeste Asiático, África y Latino América** (10,7). En el último aviso publicado por la OMS, se advierte la importancia del despistaje serológico previo a la vacunación.(11)

METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

Para la realización de este trabajo, se ha realizado una búsqueda bibliográfica sistemática en **PubMed** entre Noviembre del 2017 y Abril del 2018. Además se han consultado las **Guías** de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en lo referente a la clínica y el manejo de la infección por dengue. También se han incluido las actualizaciones publicadas por la OMS en su web.

La búsqueda en PubMed, se realizó acotando por términos indexados MeSH (“dengue”, “dengue fever”, “dengue vaccines”) y usando así mismo los mayor MeSH (“therapeutic use”, “pathophysiology”), para acotar más la

búsqueda. Se rescataron los resultados de los últimos 5 ó 3 años, según la búsqueda.

Los artículos que en su título recogiesen datos de otros virus como el Zika o el Chikungunya fueron descartados, también artículos que trataran temas que no concerniesen a las vacunas en desarrollo, como tratamientos experimentales con nuevas moléculas, salvo alguno que tuviese especial interés. Se seleccionaron así mismo, sólo los artículos más relevantes o con más impacto, como revisiones y los ensayos clínicos más actuales con muestras grandes y representativas.

Se accedió también a la web <https://clinicaltrials.org>, en la cual se consultó el estado de los ensayos clínicos que están en desarrollo actualmente. En total hay 99 estudios, entre los que siguen en desarrollo y los ya completados.

Los resultados de las diferentes búsquedas realizadas en PubMed fueron los siguientes:

- Dengue [MeSH Terms] AND (Review). Se encontraron 406 artículos, Seleccionando 20, descartando por título y abstract.
- Dengue [Title] AND global [Title]. Se encontraron 43 artículos, de los cuales se seleccionaron los que recogían el impacto del dengue a nivel global, 4 artículos.
- Dengue [Title] AND pathogenesis [Title] AND (Review): Se encontraron 22 artículos. De los cuales se rescataron 4.
- Dengue [Title] AND clinical[Title] AND (Review).Se encontraron 18 artículos. De los cuales se rescataron 4.
- Dengue vaccines/therapeutic use [MeSHTerms], últimos 5 años. Se encontraron 213 artículos, de los cuales se rescataron 40, descartando por título y abstract.
- Dengvaxia [All Fields]. Se encontraron 37 artículos. De los cuales se rescataron 5.

Como referencia también se utilizó, la última edición del libro Plotkin's Vaccines, la séptima edición de la editorial Elsevier (2017), concretamente el

capítulo 17 que habla sobre las vacunas del dengue en desarrollo y en investigación, este manual recoge todas las evidencias actuales sobre vacunas.

Finalmente se utilizaron un total de 64 referencias para elaborar el trabajo.

VIRUS DEL DENGUE

Virología

Están descritos cuatro serotipos diferentes del virus del dengue (**DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4**), son miembros del grupo Flavivirus y de la familia **Flaviviridae** (En la cual también se incluye el virus de la Fiebre amarilla, el virus de la encefalitis Japonesa, virus del Nilo Occidental y flavivirus transmitidos por garrapatas; que dentro de la familia son los que producen enfermedad en el ser humano) (12). Los genotipos Asiáticos DENV-2 y DENV-3 están frecuentemente asociados a dengue severo, acompañando más frecuentemente infecciones secundarias (5).

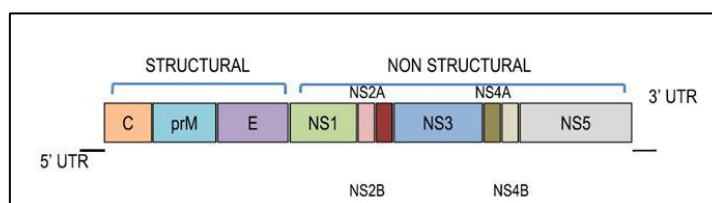


Fig.1 Organización completa del genoma y la proteína DENV (4).

El **genoma** del virus del dengue está compuesto por aproximadamente 11.000 pares de bases (pb), que se traducen en 3 **proteínas estructurales** (una proteína precursora de la membrana, prM, la proteína de la cápside, C, y la glicoproteína, E, de envoltura) y otras 7 **proteínas no estructurales** (13) (Fig.1). Las proteínas estructurales, conforman la superficie del virus y controlan como los anticuerpos neutralizan el virus. El virus del dengue, consiste en una partícula vírica esférica, de aproximadamente 50 nanómetros de diámetro, compuesta por una bicapa lipídica (que proviene de la célula huésped) como envoltura, y por una copia única de genoma de RNA monocatenario, de polaridad positiva. Adheridas en la parte externa de la membrana del virus, se encuentran las proteínas prM y E (6) (Fig.2).

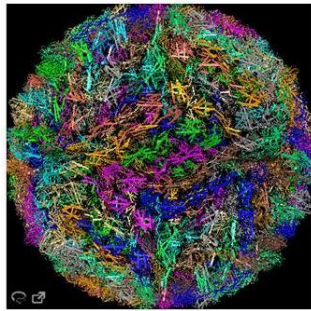


Fig.2 Superficie del virus del dengue (14).

La **proteína E**, que es la que estimula la respuesta inmune, es la principal de todas. La proteína E se une a los receptores de la célula huésped en el mecanismo de fusión durante la entrada del virus en las células, es la principal diana de los anticuerpos que neutralizan el virus. Cada proteína E está formada por tres dominios: DI, DII y DIII (Fig. 3). El último, es el que parece estar implicado en la unión con los receptores, ya que muchas de las mutaciones que afectan a la unión con el receptor se sitúan en este mismo (15).

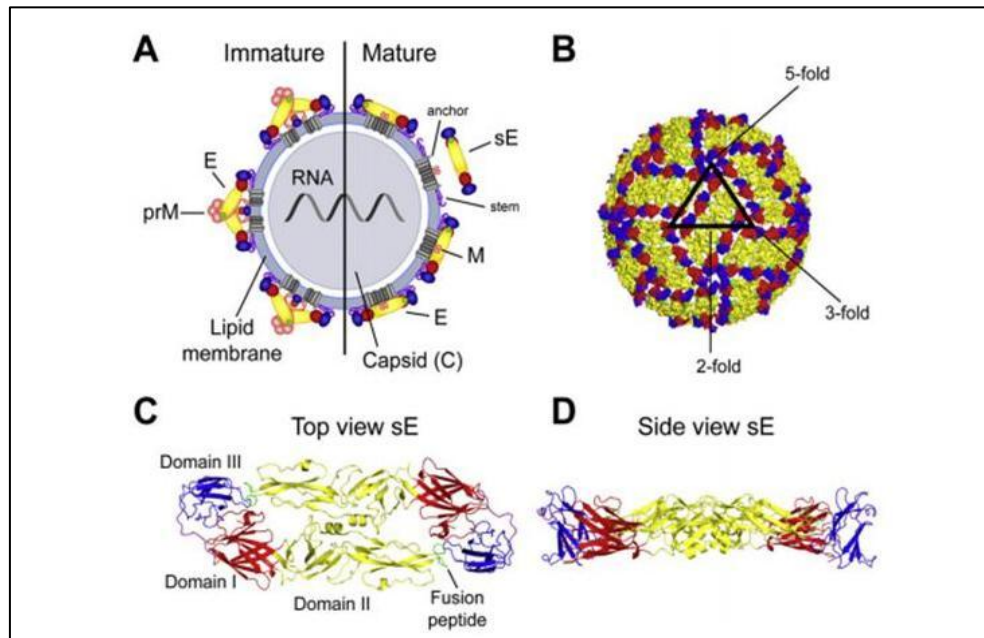


Fig.3 Conformación de las proteínas estructurales en el estado maduro e inmaduro del virus, corte axial. B) Distribución de la prE en la superficie del virus del dengue. C y D) Dominios de la prE dimérica señalados (13).

Dentro de las proteínas no estructurales, la **proteína NS1**, que existe tanto en su forma intra como extracelular (12), es excretada por las células infectadas, y circula a concentraciones elevadas en la sangre del paciente. Activa el receptor Toll-4 (TLR4), dañando directamente las células del endotelio, también daña los hepatocitos, activa el complemento y estimula la liberación de citoquinas proinflamatorias; todos los procesos que acompañan al síndrome de permeabilidad vascular del dengue (6). El descubrimiento sobre el mecanismo de acción y la estructura de la proteína NS1, aportaron mucha luz a todas las estrategias de desarrollo *in vitro* para nuevos modelos de antivirales y vacunas (16).

La proteína NS2A, parece ser un antagonista del interferón (INF), además de estar involucrada en el empaquetado y la replicación del RNA. La proteína NS2B, se asocia con la NS3 para formar el complejo proteasa, cofactor en la activación estructural de la serina proteasa de NS3. La proteína NS3, tiene diversas propiedades enzimáticas y está implicada en procesar la poliproteína viral y la replicación del RNA. Las proteínas NS4A y NS4B, son inhibidores de la señal del INF. Por último, la proteína no estructural NS5, tiene actividad como RNA polimerasa, metiltransferasa, es inductora de la interleucina 8 y tiene actividades de localización nuclear (12).

Transmisión del virus y control de los vectores

Los distintos tipos de virus del dengue (DENVs), se transmiten a los humanos a través de un ciclo mosquito-humano, en el cual el mosquito actúa como vector de la enfermedad. El mosquito *Aedes aegypti* (Fig.4), es el vector más frecuentemente relacionado con la transmisión del virus (1). Hay otros mosquitos de la misma familia que también han sido caracterizados como vectores, *Aedes albopictus* y *Aedes polynesiensis* (17). Estos mosquitos, habitan en climas cálidos y no sobreviven en latitudes por encima del paralelo 45° Norte, tampoco se encuentran a más de 1.000 m por encima del nivel del mar. Los mosquitos normalmente se encuentran cerca de contenedores de agua cerca de las casas, donde pasan de un estado inmaduro a adultos.



Fig.4 Mosquito *A. aegypti* (18).

Los humanos son el huésped principal del virus y *Aedes aegypti* es uno de los vectores más eficientes. Existen diversos factores que modifican la transmisión del virus, como los factores ambientales, climáticos (condicionan mucho la distribución y abundancia del vector), de inmunidad de la población e interacciones patógenas (5).

Hay diversas maneras de controlar la dispersión y aumento del vector en la comunidad, como: proteger de los mosquitos los contenedores de agua que están cerca de las casas, mejora de los sistemas de abastecimiento de agua a la comunidad; manejo adecuado de los residuos sólidos de la comunidad, esto es mediante el uso de embalajes de plástico, y la retirada de estos al menos dos veces por semana; la limpieza de las calles; también es importante a la hora de construir nuevas infraestructuras y edificios, diseñarlos de tal forma que no predispongan la extensión del vector, por ejemplo no construir canalones en las casas; dentro de las formas de controlar a los vectores también están los productos químicos como larvicidas e insecticidas, los cuales hay que aplicar según unos estrictos procedimientos (5). Aunque no hay muchos datos que recojan el impacto de estas intervenciones sobre la incidencia de la enfermedad del dengue (2).

Patogénesis

Después de ser inoculado por el mosquito, el virus se replica en las **células dendríticas** de la región donde ha sido inoculado. Posteriormente infecta los **macrófagos** y la activación de los **linfocitos** va seguida de la entrada del virus en el torrente sanguíneo. El dengue infecta primero las células de la estirpe mieloide, incluyendo macrófagos, monocitos y células dendríticas. También **infecta hepatocitos y células endoteliales**. La **dispersión**

hematógena es el mecanismo más probable para la implantación del virus en los órganos periféricos y ocasionalmente en el sistema nervioso central (2).

El fallo en la **respuesta inmune innata** y de las células huésped en impedir la **replicación** del virus, son claves para entender la patogénesis y poder establecer en un futuro dianas terapéuticas efectivas (19).

Replicación del virus del Dengue en la célula huésped:

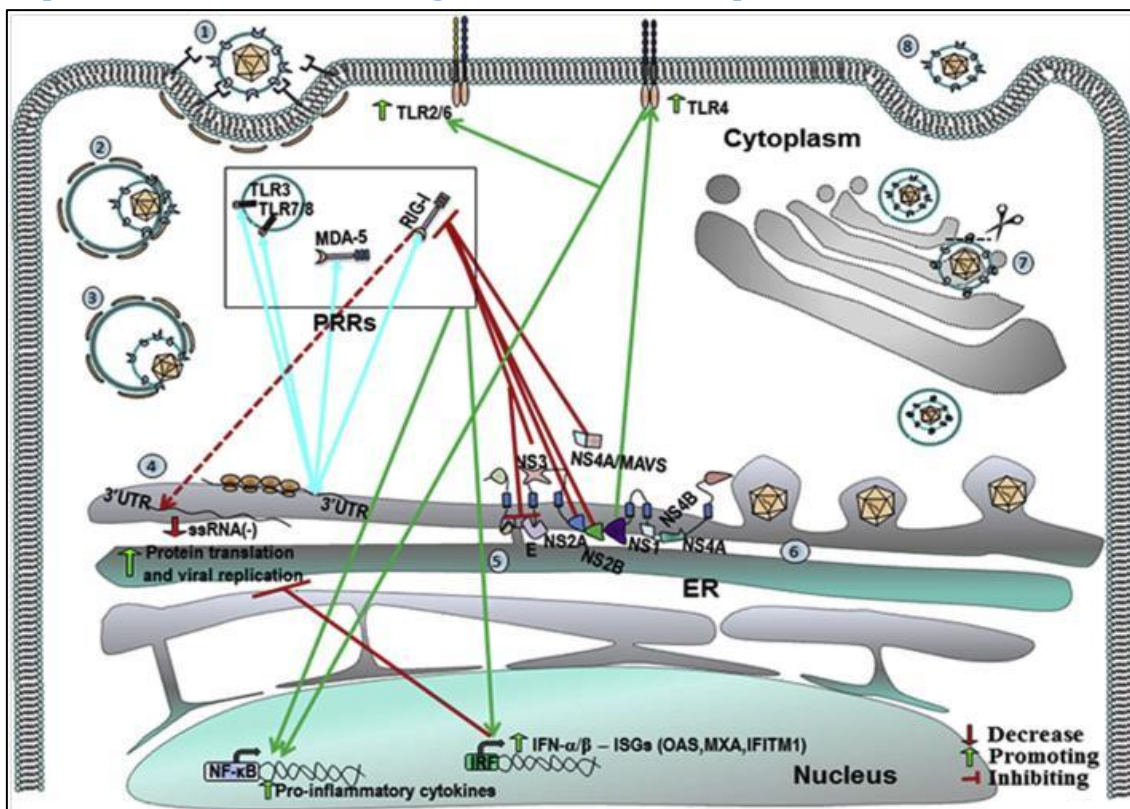


Fig. 5 Mecanismos de replicación, en la célula huésped, del virus del dengue (19).

“En la figura 5 se esquematiza, como “el virus se adhiere en la célula huésped gracias a las glicoproteínas de superficie [1], después mediante un mecanismo de endocitosis el virus penetra en el interior de la célula, el endosoma donde está contenido el virus se fusiona con la envoltura viral que requiere un pH bajo. El proceso de entrada en la célula termina con la liberación del RNA del virus al citoplasma celular [2,3]. La replicación viral empieza cuando el RNA es reconocido y traducido por la maquinaria celular a una poliproteína [4]. Esta poliproteína se procesa en el retículo endoplásmico, mediante proteasas que acaban por descomponerla en las proteínas

funcionales que constituyen el virus. El RNA replicado se empaqueta dentro de la proteína C (cápside), y adquiere la bicapa lipídica del retículo endoplásmico, además de los heterodímeros prM y E, para formar una partícula viral inmadura [6]. El proceso de maduración se produce en el aparato de Golgi de la célula [7]. Por último la partícula viral es liberada hacia el torrente circulatorio” [8] (19).

Se desconoce el mecanismo exacto por el cual, la infección por el virus del dengue pasa de ser una enfermedad de moderado riesgo a provocar hemorragias masivas, y poner al paciente en situación de shock potencialmente mortal. Hay diferentes hipótesis establecidas en torno a este mecanismo:

Respuesta inmune, humoral y celular:

La interacción entre los antígenos, los anticuerpos y el sistema del complemento median la permeabilidad vascular. Durante una segunda infección por Dengue, los anticuerpos IgG activan el complemento vía C3. Esto resulta en la elevación de anafilatoxinas (C3a y C5a) que provocan la permeabilidad vascular (20). El síndrome de permeabilidad vascular del dengue también se ha relacionado con una **respuesta exagerada de las células T**, que provocan la liberación de citoquinas (como la IL-2) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).

Invasión de células endoteliales:

Como hemos mencionado anteriormente se ha demostrado que el **virus invade las células endoteliales**. Estudios en ratones ha mostrado que podría haber otro mecanismo por el cual el dengue provoca permeabilidad vascular. Las células endoteliales se ven afectadas en su producción proteica y proteínas de superficie celular, que alteran la permeabilidad vascular; provocando inflamación, apoptosis y afectación de la coagulación (20). El virus también se replica en las células endoteliales, y recluta células del sistema inmune hacia él. Muchos estudios indican que el endotelio vascular es la diana de la respuesta inmune patogénica (18).

Diferencias entre primoinfección e infecciones posteriores:

La infección por el virus da lugar a la producción de un título alto de **anticuerpos neutralizantes**, que es un componente importante de la

respuesta inmunitaria protectora (21). Se considera que tras la **primoinfección** con un serotipo del virus del dengue, la inmunidad es duradera contra ese serotipo (protección homotípica) y temporal (de un promedio de dos años) contra los otros serotipos (protección heterotípica) (22). Se sabe que al perderse la inmunidad cruzada que confieren los anticuerpos neutralizantes, el riesgo de contraer la forma grave de enfermedad, si se produce una **segunda infección** por el virus del dengue, es superior que en la primoinfección. Una vez que el paciente se recupera de la segunda infección, los anticuerpos neutralizantes tienen un espectro más amplio (protección tetravalente), por lo que las infecciones posteriores rara vez producen dengue grave (23).

Amplificación dependiente de anticuerpos:

A) Las respuestas inmunes después de la infección primaria por DENV incluyen la infección de monocitos y otras células presentadoras de antígeno que producen citoquinas/quimiocinas y presentan antígenos a los linfocitos. Los linfocitos B y T se activan. Los **linfocitos B** producen **anticuerpos neutralizantes específicos de serotipo**, así como **anticuerpos de reacción cruzada**, débiles o **no neutralizantes** (24) (Fig.6).

B) Después de una infección heteróloga secundaria (por otro serotipo), la adsorción de DENV se facilita, mediante la unión de **anticuerpos no neutralizantes** de reactividad cruzada de una infección previa. Esta unión se produce gracias al **receptor Fc de los macrófagos**. Además, hay activación de células T de reacción cruzada, que producen respuestas asimétricas, y demuestran una citotoxicidad disminuida para células infectadas con DENV. Cantidades masivas de **citocinas proinflamatorias ("tormenta de citocinas") dan como resultado un aumento de la permeabilidad vascular**. A esto último, también contribuye la expresión, o liberación de la proteína NS1 por las células infectadas, que activa el complemento (24) (Fig.6).

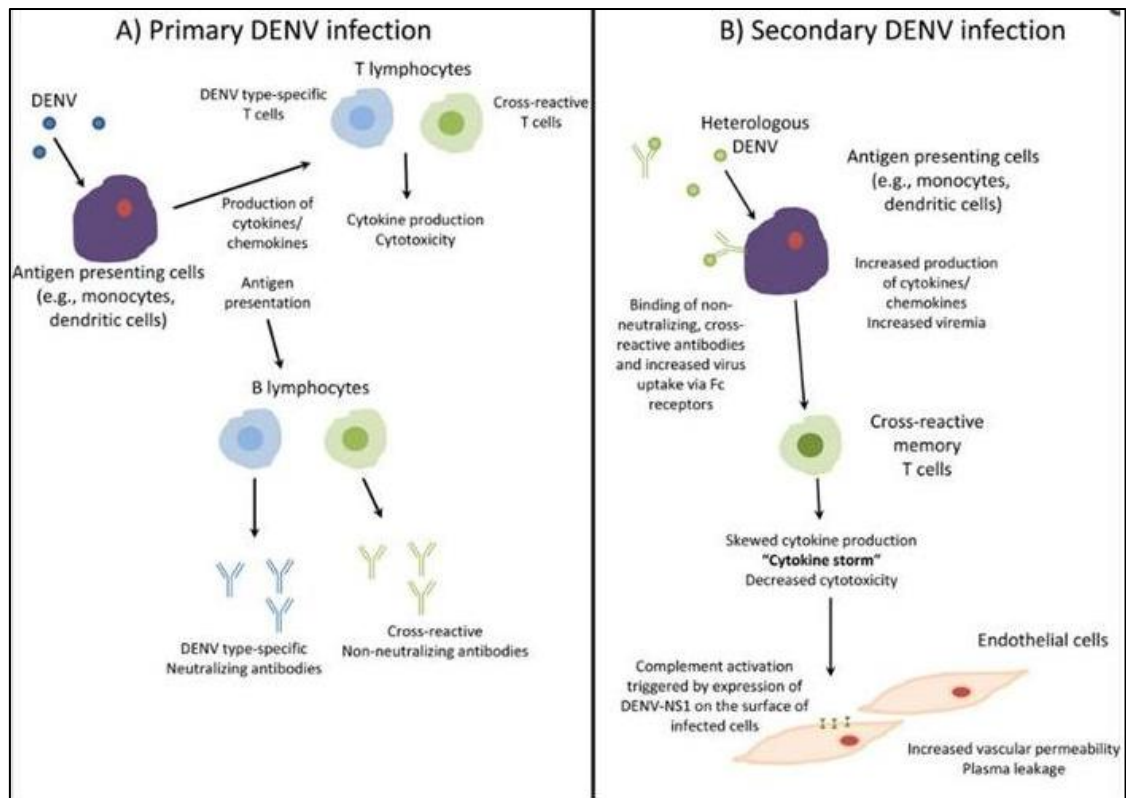


Fig.6 Desarrollo por fases (A y B) de la amplificación dependiente de anticuerpos (ADA, en inglés ADE) (24).

Los anticuerpos específicos generados en una primoinfección, pueden neutralizar a los virus en el caso de que se produzca una segunda. Sin embargo, en el caso del dengue, **los anticuerpos específicos también pueden incrementar o “amplificar” la replicación viral no neutralizando al virus, permitiendo que penetre en la célula y se replique (ADA)**. La viremia en una segunda infección por dengue puede aumentar, teniendo más riesgo de progresión a dengue severo (20) .

El ADA ha puesto en tela de juicio la prueba de neutralización por reducción de placas de dengue (PRNT) (25), considerada como patrón oro por la OMS para la evaluación de la inmunogenicidad de la vacuna contra el dengue.-(26). Los títulos de anticuerpos que, se supone, proporcionan inmunidad contra el dengue, podrían variar, especialmente para DENV-2 (25).

Todo indica, que el ADA parece ser el responsable de la posibilidad de progresión a dengue severo en individuos vacunados con CYD-TDV, como discutiremos posteriormente (27) .

Proteína NS1 y sus interacciones:

Por otro lado, hace ya más de 40 años, varias publicaciones se centraban en describir un antígeno soluble de fijación al complemento. Esta partícula fue designada más adelante como la **proteína no estructural NS1**. El desarrollo de ensayos de captura para esta proteína, reveló niveles incrementados en pacientes con progresión a dengue severo. Estos estudios han permitido conocer mejor el rol de esta proteína en la replicación viral, y eso se ve reflejado en las nuevas dianas que persiguen las vacunas en desarrollo (25).

Se ha comprobado que la proteína NS1 del DENV-2 inoculada en ratones previamente infectados por una cepa de DENV-2, produce permeabilidad vascular letal. Estos mecanismos parece que están controlados por el ADA (Fig. 5). Este mecanismo, introduce una nueva era de investigación en la patogénesis del dengue (20), y por tanto, influye en el desarrollo de nuevas vacunas con diferentes dianas.

Mediadores inflamatorios lipídicos:

Además, muchos mediadores inflamatorios lipídicos, como el factor activador de plaquetas (PAF), los leucotrienos, el factor de crecimiento vascular endotelial y la angiopoyetina-2 han mostrado estar elevados en pacientes con dengue severo (28).

Clínica

La mayoría de las infecciones por el virus del Dengue son asintomáticas, o se presentan con un síndrome febril leve (18). El periodo de **incubación** suele oscilar entre los 4 y los 10 días, desde la picadura por un mosquito infectado (29). La enfermedad puede tomar diferentes formas clínicas, con una evolución y resolución **impredecible** (30).

La mayoría de los pacientes se recuperan después de la enfermedad que es autolimitada, pero unos pocos progresan hacia dengue severo (29). Los

signos y síntomas clínicos de la infección por dengue incluyen: fiebre, náuseas, vómitos, eritema, dolor de cabeza y retroocular, mialgias y artralgias (síntomas que han caracterizado al dengue como “fiebre quebrantahuesos”) (18), petequias, y leucopenia. El virus del **Zika** y **Chikungunya** (también infecciones transmitidas por arbovirus), producen síntomas muy similares a los del dengue, complicando el manejo y el diagnóstico de este último, exigiendo un buen diagnóstico diferencial (31).

La enfermedad tiene un comienzo abrupto después del periodo de incubación, se describe típicamente en **tres fases** (Figura 7): 1) Febril, 2) Crítica, 3) Recuperación (30).

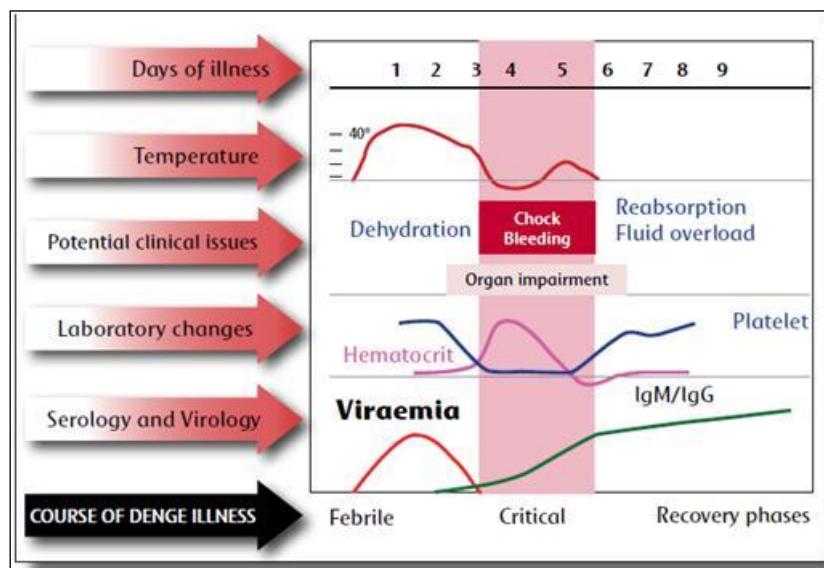


Fig. 7 Evolución por fases de la enfermedad del dengue. “PAHO/WHO. Dengue: guidelines for patient care in the region of the Americas. Second edition; 2016”

1.5.1. La fase febril se caracteriza por una subida abrupta de la fiebre y deshidratación, que puede durar de 2 a 7 días. Es en esta fase donde pueden observarse los **signos y síntomas** antes descritos. También puede observarse inyección conjuntival asociada a dolor de garganta. Puede haber **hepatomegalia** dolorosa en esta fase, además de un test del **torniquete positivo** (Aparición de petequias tras 5 minutos manteniendo sobre un brazo una presión media entre la PAS y la PAD), el cual podría confirmar la infección, aunque no predice la evolución, ni su ausencia descarta la enfermedad (31,28).

DENGUE SIN SIGNOS DE ALARMA	DENGUE CON SIGNOS DE ALARMA	DENGUE SEVERO
<p>Vivir/viajar a un área endémica. Fiebre (2-7 días) +2 de los criterios de esta columna:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nauseas, vómitos 2. Exantema 3. Dolor de cabeza y/o retroocular 4. Mialgias y artralgias 5. Petequias o signo del torniquete positivo 6. Leucopenia <p>Cualquier niño con síndrome febril agudo de 2 a 7 días de evolución, que provenga de un área con transmisión de dengue</p>	<p>Todos los casos de dengue que, preferentemente en el periodo de defervescencia presente uno o más de los siguientes síntomas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dolor abdominal intenso 2. Vómitos persistentes 3. Ascitis, derrame pericárdico y/o derrame pleural 4. Sangrado en mucosas 5. Letargia/ intranquilidad 6. Síncope 7. Hepatomegalia >2cm 8. Aumento progresivo del hematocrito 	<p>Todos los casos de dengue que presenten alguna de las siguientes manifestaciones:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Shock o distrés respiratorio debidos a permeabilidad vascular. 2. Sangrado severo (hematemesis, melenas, metrorragias abundantes, sangrado de SNC) 3. Daño orgánico severo: <ul style="list-style-type: none"> - Hígado AST, ALT>1000 -SNC, Glasgow <15 - Miocarditis - Daño de otros órganos

Tabla 1. Signos de alarma que requieren observación estricta y criterios de dengue severo (3).

Pueden existir **pequeños sangrados** en mucosas (encías y nariz sobre todo), así como también pueden darse sangrados excesivos en los sitios de venopunción. En cuanto a los datos de laboratorio en esta fase, podemos encontrar, **moderada trombocitopenia y leucopenia**, frecuentemente acompañadas de **elevación de enzimas hepáticas** (29).

1.5.2. La transición a la **fase crítica**, no se da en todos los pacientes (niños y adultos jóvenes sobre todo). Esta marcada por el descenso de la fiebre. En esta fase (24-48h) una elevación significativa del hematocrito, es

altamente sugestiva de permeabilidad vascular y por tanto, de compromiso hemodinámico. También es donde aparecen los signos de alarma (Tabla 1), la mayoría de ellos, debidos a la permeabilidad vascular (30).

Diagnóstico

Teniendo en cuenta el diagnóstico de sospecha clínico, el diagnóstico de laboratorio se realiza mediante la detección del virus, sus componentes o mediante serología (Fig 8). El test de elección después de los 5 primeros días de infección, es la detección de IgM e IgG mediante la técnica de enzimoimmunoanálisis de adsorción (ELISA). La confirmación del diagnóstico viene dada por técnicas más específicas como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). También es posible la detección de la proteína no estructural NS1, con una sensibilidad alrededor del 90% en la fase febril (29).

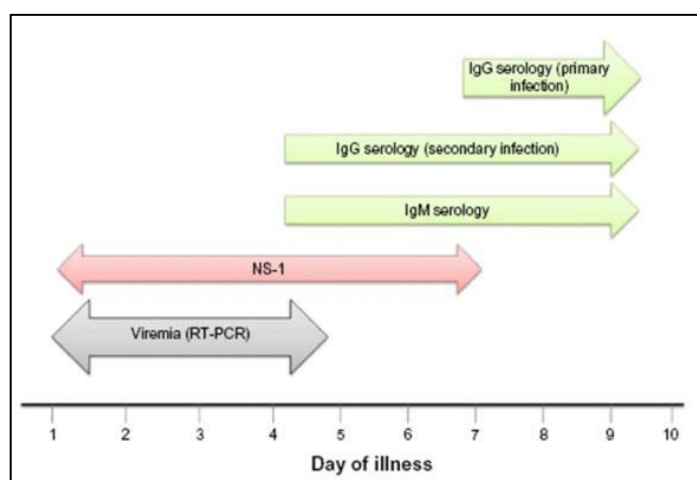


Fig. 8 Detección del virus, componentes virales y serología según el momento de la infección (33).

Manejo

En cuanto al manejo de los pacientes diagnosticados con dengue, se deben seguir las indicaciones de las Guías de la OMS, para la correcta clasificación según la gravedad de los pacientes. Fundamentalmente se clasifican en tres grupos: A) si no hay signos de alarma (estos pacientes podrían ser enviados a casa, con recomendaciones sobre hidratación correcta) B) Si existen signos de alarma o condiciones sociales adversas (requerirán cuidados hospitalarios, incluyendo si es necesario hidratación por vía

parenteral) y C) Dengue severo (estos casos requerirán el ingreso en una unidad de cuidados intensivos) (3).

Epidemiología

El dengue es una de las enfermedades que más rápido se propagan en el mundo (5). Desde la Segunda Guerra mundial, los cuatro virus del dengue se han extendido por las áreas tropicales y muchas subtropicales (Fig 9), alcanzando el estado de pandemia (6).

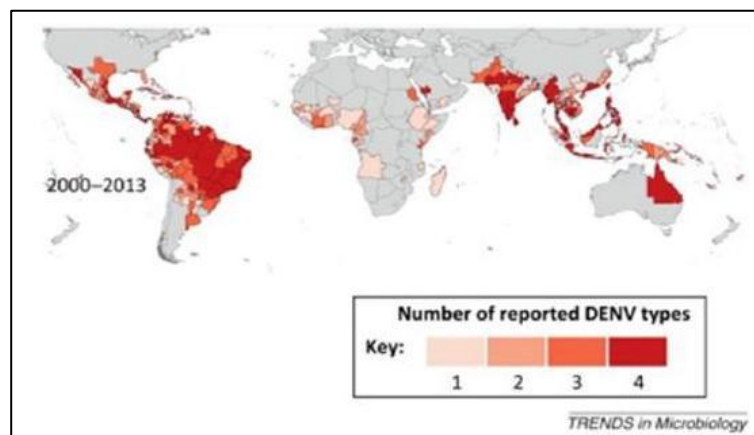


Fig. 9 Cocirculación de virus del dengue entre el año 2000-2013 (4).

La incidencia desde 1950, ha aumentado de forma exponencial (Fig 10), muy probablemente sea debido al crecimiento poblacional, el aumento de áreas de urbanización, la globalización, los viajes al extranjero y el cambio climático (2).

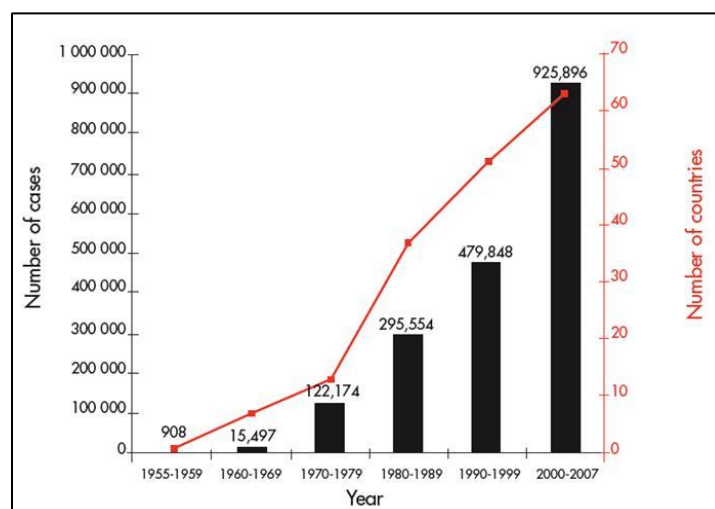


Fig.10 Promedio anual de dengue severo declarados a la OMS, entre 1955-2007 (5).

Actualmente, aproximadamente 3,9 billones de personas viven en países donde el dengue es endémico (esto representa la mitad de la población global). Se estima que los virus del dengue hayan causado 390 millones de infecciones, las cuales de 96 a 58 millones tienen manifestaciones aparentes de la enfermedad ya sea a nivel clínico o subclínico (1). De 1 a 2 millones de infecciones con clínica, necesitan hospitalización por presentar dengue severo o grave en 2010 (6).

A nivel global, mueren cada año, aproximadamente 20.000 personas por dengue, datos recogidos por Bhatt S *et al* (2013) (1). El número de casos graves declarados anualmente a la OMS se ha incrementado desde 0.4 a 1,3 millones en la década de 1996-2005, alcanzando los 2,2 millones en 2010 y los 3,2 millones en 2015 (2). Incluso hay predicciones que dicen, que entre 5 y 6 billones de personas podrían estar expuestas al dengue en 2080, debido al cambio climático y al crecimiento de la población (34).

Se necesitan más estudios para dilucidar todos estos datos ya que algunos estudios difieren en el número de casos de infecciones aparentes, de 96 millones a 58 millones. Estas discrepancias se deben a que no todos los casos se reportan y a la falta de pruebas diagnósticas de bajo coste, para realizar un buen diagnóstico diferencial. La tasa de mortalidad depende mucho de la calidad de la asistencia clínica ya que no existe una terapia antiviral eficaz. **La tasa de mortalidad en adultos es diez veces menor que en los niños.** La tasa de mortalidad general es muy probable que esté infravalorada, ya que es mayor en Estados Unidos, donde probablemente todas las muertes por dengue estén correctamente registradas. Sin embargo, en África la tasa de mortalidad está entre el 0.1-0.2% (35), lo cual es incomprensible puesto que la prevalencia de la enfermedad es muchísimo mayor en Latino América y en África que en Estados Unidos (Fig 11) (36).

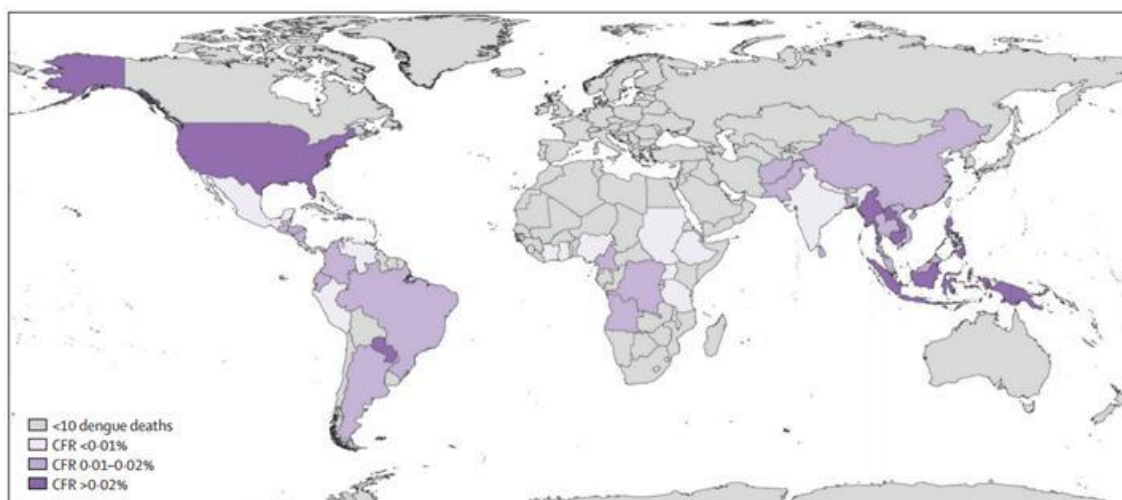


Fig.11 Tasas de mortalidad por dengue (CFR= Tasa de mortalidad) (35).

Aunque el dengue nunca había estado tan extendido como ahora, la primera descripción de esta enfermedad se remonta al Siglo III, en China. Estas primeras descripciones, llamaban “veneno de agua” a la enfermedad que causaba unos síntomas muy similares a los del dengue, fiebre, mialgias y artralgias, eccema y manifestaciones hemorrágicas. Fuentes históricas más recientes del siglo XVII y XVIII, sugieren la extensión de la enfermedad hasta Panamá, Jakarta, el Cairo, Filadelfia, etc. Incluso, hay registros que sugieren, la existencia de una posible pandemia en 1.788 que llegó a afectar a España, en concreto a Cádiz y a Sevilla. La extensión geográfica de la enfermedad, coincide con el aumento del comercio por vía marítima (12).

DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA EL DENGUE

Al no existir un tratamiento terapéutico contra el dengue, las medidas preventivas resultan primordiales, y dado que el control de vectores no ha dado el resultado esperado, es esencial desarrollar una vacuna eficaz contra el dengue, que permita ayudar al control de la enfermedad (34).

Debido a la gravedad que la infección por dengue puede presentar en los niños, el uso de la inmunoterapia pasiva con anticuerpos monoclonales neutralizantes específicos dirigida a las regiones conservadas de la proteína E, puede tener una indicación (37).

VACUNA	TIPO	FASE
DIME100	ADN monovalente.	I
DPIV	Tetravalente, inactivada, purificada.	I
DEN1-80E	Recombinante con subunidad glicoproteica.	I
TDV	Tetravalente, de virus vivos atenuados.	II-III
TV003/005	Tetravalente, de virus vivos atenuados.	III
CYD-TDV	Quimérica del virus de la fiebre amarilla, tetravalente, de virus vivos atenuados.	IV

Tabla 2. Vacunas actuales contra el virus del dengue, en diferentes fases de desarrollo, en ensayos clínicos.

Desde que en 1929, se inició la búsqueda de una vacuna contra el dengue (6), en los últimos años se han realizado muchos avances en la investigación y desarrollo de nuevas vacunas eficaces contra el dengue. Actualmente hay 6 vacunas en ensayos clínicos (Tabla 2) (34), y una de ellas ha superado dos ensayos clínicos Fase III de eficacia con más de 30.000 participantes de 2 y 16 años: la vacuna CYD-TDV del laboratorio Sanofi Pasteur, comercializada en 2015 con el nombre de Dengvaxia® (6).

Las causas por las que es difícil obtener una nueva vacuna contra el dengue incluyen entre otras (24):

1. La cocirculación de **múltiples serotipos del virus**, con una prevalencia impredecible tanto en el lugar como en el tiempo.
2. La falta de conocimiento básico de la **patogénesis** del dengue.
3. La falta de un **modelo animal** de la enfermedad.
4. La **complejidad** que entrañan los **mecanismos inmunológicos** que subyacen a la infección.

Actualmente existen diferentes vacunas contra el dengue, con diferentes estrategias, como son: vacunas inactivadas, vacunas vivas atenuadas basadas en el virus del dengue, vacunas recombinantes basadas en el virus de la fiebre amarilla, así como vacunas de subunidades y una vacuna de ADN (Tabla 2).

Vacuna quimérica tetravalente de virus vivos atenuados, CYD-TDV

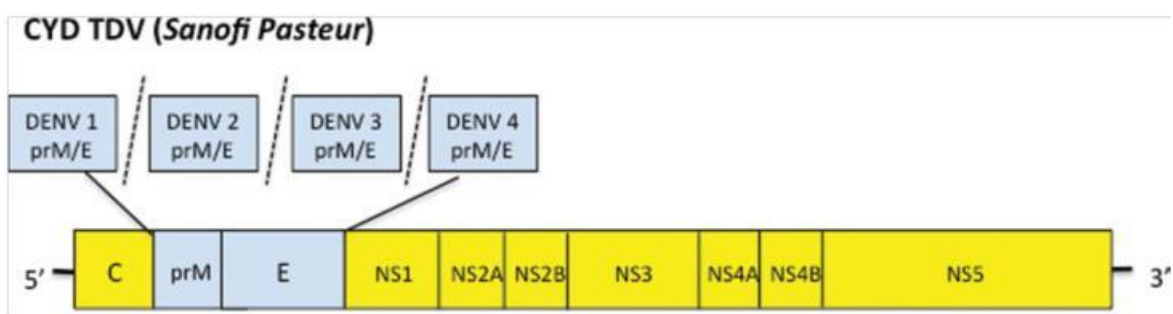


Figura 17.-(38).

CYD-TDV, es una vacuna de virus vivos atenuados, recombinante, tetravalente, quimérica del virus de la fiebre amarilla, que fue producida mediante la sustitución de las proteínas prM (de membrana) y E (estructurales) del virus de la fiebre amarilla, por las proteínas prM y E de los 4 serotipos de virus del dengue (38).

La vacuna contiene como base el material genético no estructural de la vacuna de la fiebre amarilla, YFV 17D, pero no contiene la proteína de envoltura y por tanto, no induce una respuesta neutralizante de anticuerpos contra la fiebre amarilla, no protegiendo contra esta (38).

Vacuna contra el dengue, tetravalente, inactivada y purificada (DPIV)

El "Walter Reed Army Institute of Research" (WRAIR), el laboratorio GlaxoSmithKline y Fiocruz, llevan a cabo el desarrollo de una vacuna contra el dengue purificada e inactivada (DPIV) (39). Después del primer estudio en humanos, la vacuna ha demostrado en 100 individuos, entre 18 y 39 años, un perfil aceptable de seguridad. Este estudio fase I, permite seguir desarrollando la vacuna ("ClinicalTrials.gov", NTC01666652).

Vacuna recombinante de subunidad glicoproteica (DEN1-80E)



Fig. 12 Vacuna DEN-80E: proteína recombinante trunca, contiene 80% del fragmento N-terminal de prE, de los 4 serotipos de DENV (38).

La vacuna DEN1-80E, ha sido probada con éxito en modelos animales preclínicos (38). El primer estudio Fase I en humanos, de seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad se realizó en 6 individuos. DEN1-80E, no provocó ningún evento adverso relevante, pero la respuesta inmune desapareció en las primeras 26 semanas, después de la tercera dosis (40). Se ha propuesto realizar un nuevo ensayo fase I, con un nuevo adyuvante, ISCOMATRIX®, para determinar si se produce una respuesta más marcada y duradera (38).

Vacuna de ADN (DIME100)

Después de haber demostrado que la vacuna de DNA monovalente, era inmunogénica en primates, se llevó a cabo el estudio Fase I (41) en humanos con la formulación D1ME100 (Fig 13). La vacuna ha demostrado ser segura, aunque sólo el 41,6% del grupo al que se le administró, una dosis elevada de la vacuna desarrolló anticuerpos neutralizantes. Están pendientes los resultados de un estudio más extenso con la formulación de Vaxfectin® (“ClinicalTrials.gov” NCT01502358).

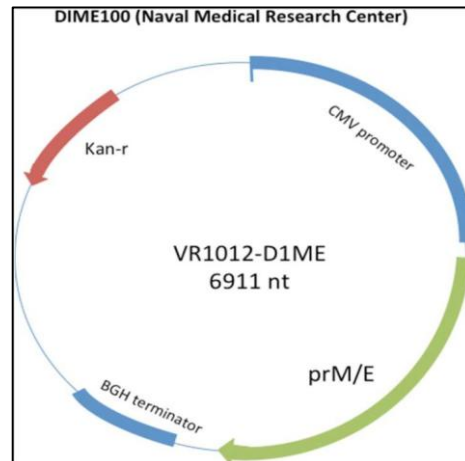


Fig. 13 Vacuna D1ME100, plásmido de ADN monovalente (38).

Vacuna tetravalente de virus vivos atenuados TV003/TV005

Esta vacuna contiene las proteínas no estructurales de los diferentes serotipos de dengue lo que le diferencia de la vacuna CYD-TDV (Fig 14).

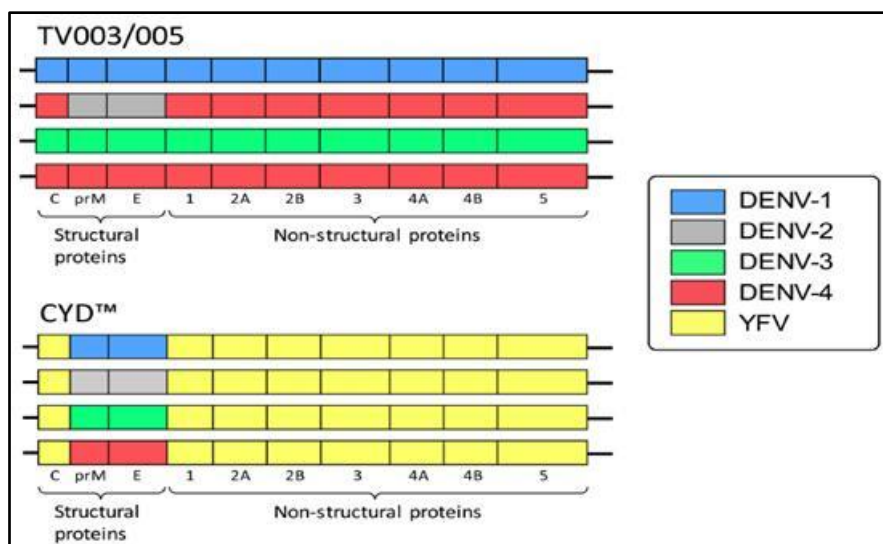


Figura 14. Comparación la estructura de la vacuna TV003/005 del NIH con la CYD-TDV (42).

La vacuna TV003, desarrollada por un grupo de científicos del NIH (National Institutes of Health), es una combinación multivalente de los cuatro serotipos de virus vivos atenuados del dengue. Los componentes de la vacuna se basan en limitar la replicación viral, eliminando una secuencia de 30 nucleótidos en la región 3' no traducida del genoma viral (42,43).

Al principio, la vacuna se probó en sus diferentes compuestos monovalentes, en estudios de fase I, para comprobar la inmunogenicidad de cada uno por separado. Se confirmó, que era muy alta en todos, excepto para DENV-2, por lo que se reformuló incrementando el compuesto de DENV-2 (TV005) (44).

Los estudios de seguridad e inmunogenicidad, se han realizado en ensayos clínicos, en voluntarios que habían tenido contacto previo con dengue y otros flavivirus (aún así, población sana) (45), y por otro lado ensayos clínicos en población seronegativa (45-46). Las fases I y II, han mostrado seguridad y alta inmunogenicidad posterior a la primera dosis de la vacuna. Los participantes de los ensayos eran adultos (de 18 a 50 años), no se incluyó a niños.

Son necesarios estudios complementarios que comparen d los niveles de anticuerpos, entre los individuos sin previa exposición a dengue y los que sí presentaban exposición. Queda por analizar también, si la medición de anticuerpos neutralizantes mediante el PRNT, es suficiente por sí sólo para

predecir protección contra la enfermedad. Además faltaría realizar nuevos estudios en zonas con elevada transmisión de la enfermedad (45).

Los ensayos fase III continúan en zonas endémicas (Brasil y Tailandia) y los resultados prometedores están pendientes de publicar (45). El estudio fase III, también evaluará la eficacia de una sola dosis (6).

Vacuna tetravalente del laboratorio Takeda TDV

Esta vacuna ha demostrado que produce tanto inmunidad humoral como inmunidad celular (linfocitos T CD4 y T CD8), además produce anticuerpos contra la proteína NS1, que ha demostrado ser protectora frente a la infección por dengue (Fig 15) (48).

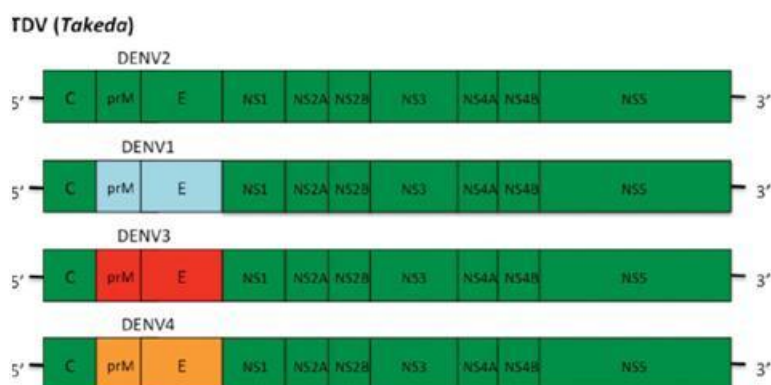


Figura 15. TDV (DENVax®). DNA complementario, derivado de una cadena de DENV-2 vivo atenuado (TDV-2) y tres virus quiméricos que contienen las proteínas prM y E de DENV-1, DENV-3 y DENV-4, en el esqueleto de TDV-2 (TDV-1,-3 y -4) (38).

DENVax®, ha demostrado ser bien tolerada en todos los ensayos de fase I, y no provocar efectos adversos graves (48,49). Los únicos efectos adversos más frecuentes descritos fueron: dolor en el lugar de la inyección, escozor y eritema. Estos fueron más frecuentes en el grupo experimental, que en el grupo placebo. Además, las tasas de seroconversión después de la vacunación fueron bastante altas, todas excepto para el serotipo 4.

Un ensayo clínico fase II randomizado (50), ha sido llevado a cabo en Asia y Latino América (regiones donde el dengue es endémico), en niños sanos entre 2 y 17 años. Es el primer estudio que evalúa el impacto de dos dosis administradas con 3 meses de diferencia (lo que también supondría una

ventaja, frente a las tres dosis de la vacuna CYD-TDV, que dificultan la adherencia al programa de vacunación).

A los 6 meses de este último ensayo de fase II, el 85% de los participantes eran seropositivos después de haber recibido 2 dosis de la vacuna DENVax, comparado con el 68% de seropositivos que solo habían recibido una dosis (50). Los títulos de anticuerpos a los 180 días después de la vacunación siguen siendo significativamente altos para la población seronegativa (Fig 16). Sin embargo, la protección frente a DENV-4 y DENV-3 no es muy alta.

La columna de gráficas del medio de la figura 16, representa los títulos de anticuerpos alcanzados por los sujetos seronegativos al principio del estudio. La curva señalada en morado representa el grupo placebo. Las gráficas de la derecha representan la respuesta inmunológica en seropositivos y la de la izquierda, en conjunto (50).

Los resultados de la fase II del ensayo, apoyan el inicio de estudios de fase III en un mayor rango de edad que para la vacuna CYD-TDV, lo que supondría una gran ventaja respecto a esta, ya que por ahora sólo está aprobado que se administre a niños mayores de 9 años (50).

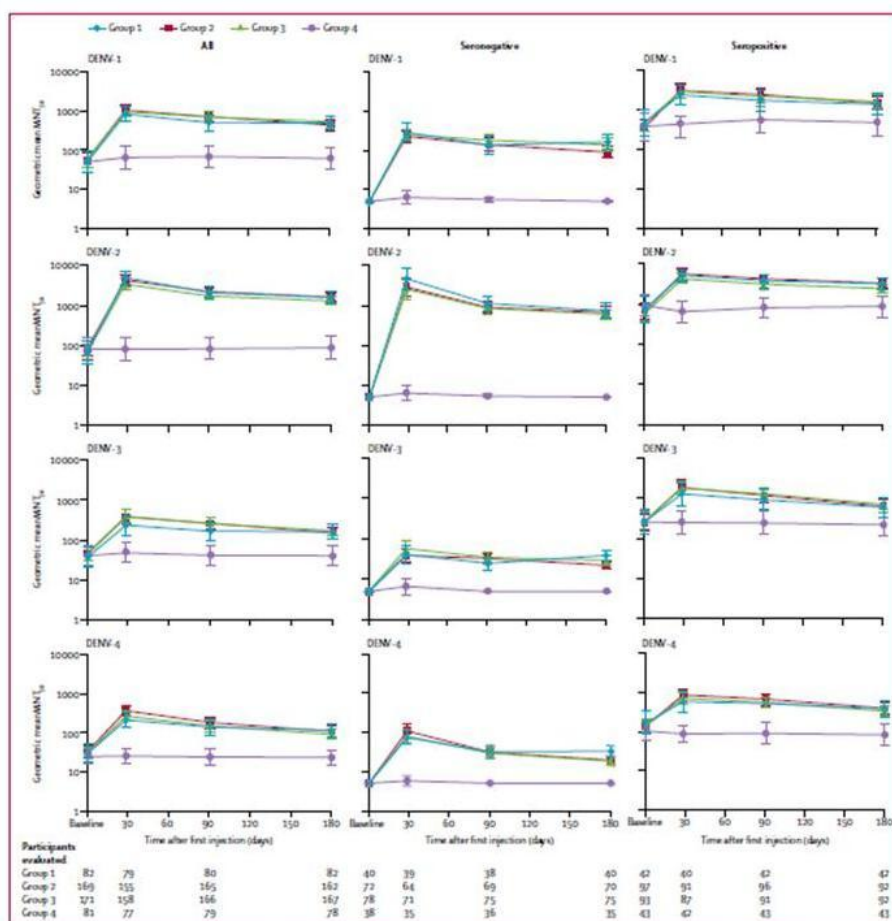


Figura 16. Títulos de anticuerpos tras la vacunación con DENVax (50).

PRIMERA VACUNA LICENCIADA CONTRA EL DENGUE (CYD-TDV)

CYD-TDV, ha sido la primera vacuna licenciada para su uso comercial, en varios países de Asia y Latino América, en personas entre 9 y 45 años. Para aprobar su licencia, la vacuna fue evaluada en dos ensayos clínicos de fase III multicéntricos (CYD14 y CYD15) (51).

La pauta de vacunación consiste en tres inyecciones de 0,5ml administradas en intervalos de 6 meses. No contiene adyuvantes ni conservantes, y su tiempo de conservación es de 36 meses siempre que se mantenga a una temperatura de 2°C a 8°C (17).

Contraindicaciones: reacciones alérgicas a la vacuna, inmunodeficiencia congénita o adquirida, SIDA o VIH con signos de

inmunodeficiencia, embarazadas y lactantes. La vacunación se debe postergar si la persona presenta fiebre de moderada a alta y/o enfermedad aguda (17).

Respecto a las indicaciones para vacunar, uno de los últimos comunicados de la OMS en Diciembre de 2017, advertía que solo se vacunase a individuos previamente infectados por dengue (52). Comunicado, que para algunos llegaba tarde (9), ya que se sabía el efecto que podía ocasionar en la población seronegativa la vacuna, incluso criticando la forma de presentar los resultados (27), de uno de los ensayos clínicos más importantes de Fase III (53), clave para que la OMS aprobase la vacuna.

Debido a la polémica generada alrededor de la vacuna, la OMS publicó otra actualización de las recomendaciones para el uso de Dengvaxia® en abril de 2018, donde expone que para los países que deseen implantar la vacunación como parte de su programa para el control del dengue, lo mejor sería establecer una estrategia de screening pre-vacunación (11).

Seguridad de la vacuna:

Basándose en estudios que avalaban su eficacia y seguridad, en abril del año 2016, comenzó un **programa de vacunación para niños en Filipinas** mayores de 9 años, vacunándose a unos 800.000. A finales de 2017 se incrementaron las hospitalizaciones y muertes de niños que habían sido vacunados, comprobándose que muchos de los niños vacunados no habían pasado ninguna infección previa por dengue (54). Por ello ha saltado la alarma, haciendo hincapié en las recomendaciones publicadas por la OMS para vacunar. Sobre todo, que no se vacunen a niños que sean seronegativos y que se vacunase solo en zonas donde la seroprevalencia superase el 70% (11).

Por otro lado, es importante tener en cuenta que **vacunar a un 20% de la población seropositiva entre 9-45 años, implica una reducción del total de hospitalizaciones del 60% en dos años**, según modelos matemáticos que simulan el efecto de vacunar a según qué poblaciones (55-56). También estos

modelos predicen que vacunando a un 20% de la población menor de 9 años las hospitalizaciones en este grupo se incrementan inmediatamente año tras año (56). En este estudio, también concluyen la necesidad de establecer un test de screening de serostatus previo a la vacunación.

Una revisión más reciente (27) sobre los ensayos clínicos llevados a cabo con esta vacuna, señala que no se siguió ningún parámetro objetivo, para determinar el punto de corte de vacunación, a niños de 9 años. Señala que cualquier **niño seronegativo**, independientemente de la edad se expone a un **grave riesgo** si es vacunado, debido al ADA (57). En el caso de Dengvaxia, la vacunación en niños seronegativos puede imitar una primoinfección, la cual, es el primer paso en el desarrollo de la ADA, esto es debido a que la vacunación es incompleta y distinta para cada uno de los serotipos, una infección natural más tarde en el curso de la vida, puede terminar por completar la secuencia de eventos causando dengue severo y poniendo en riesgo la vida del paciente vacunado (52, 58).

Los resultados de los ensayos clínicos realizados con esta vacuna indican que la vacunación de los individuos seropositivos, da tasas de inmunoprotección altas. Por lo que se hace cada vez más evidente, la necesidad de implementar un **test de screening** sistemático en cada campaña de vacunación. Aunque, la OMS también remarca que las tasas de falsos positivos suelen ser altas a veces y es necesario confirmar el diagnóstico aislando el virus (9, 16, 54, 56).

Las reacciones adversas locales y sistémicas observadas tras la administración de la vacuna, son similares a las de otras que contienen virus vivos atenuados. En el 66,5% de los individuos vacunados se refirieron reacciones sistémicas, frente al 59% de los pertenecientes al grupo en el cual se administró placebo. Las más frecuentes fueron cefaleas, malestar general y mialgias. Un 5% de los vacunados entre 18 y 60 años presentaron fiebre (17).

En la figura 18, se puede comprobar cómo en los seronegativos hay un mayor riesgo de hospitalización. Además los intervalos de confianza son

demasiado amplios, incluso en seropositivos, con lo cual no se pueden sacar resultados significativos.

Según los investigadores que trabajan en el desarrollo de la vacuna del laboratorio de Sanofi, los resultados son algo esperanzadores en los próximos años de seguimiento, ya que esperan que la tasa de hospitalizaciones disminuya, ya que esta habría disminuido del año 3º al 4º. Aún así, se seguirán observando los resultados en el 5º y 6º año de evaluación a largo plazo de la vacuna (59).

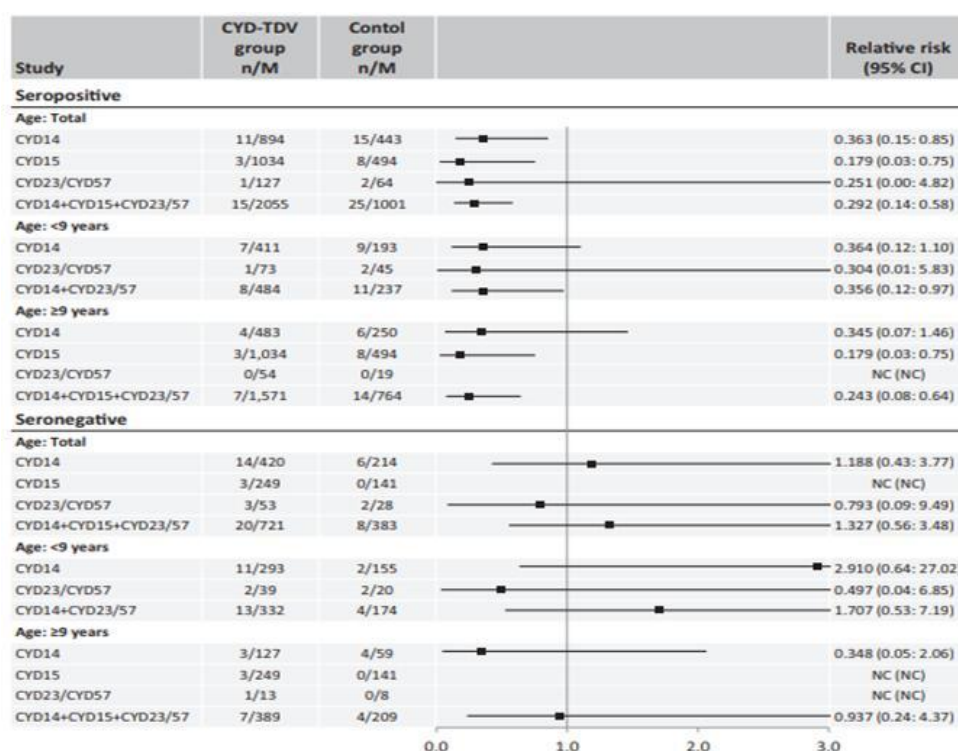


Figura 18. Resultados en cuanto al riesgo relativo (RR) de ser hospitalizado por infección confirmada de dengue. Según el grupo de edad y el estado serológico previo de los individuos incluidos en los diferentes ensayos (Fase IIb y fase III). Resultados derivados del seguimiento de los participantes desde el año 1 al 4 después de la primera dosis de la vacuna CYD-TDV (59).

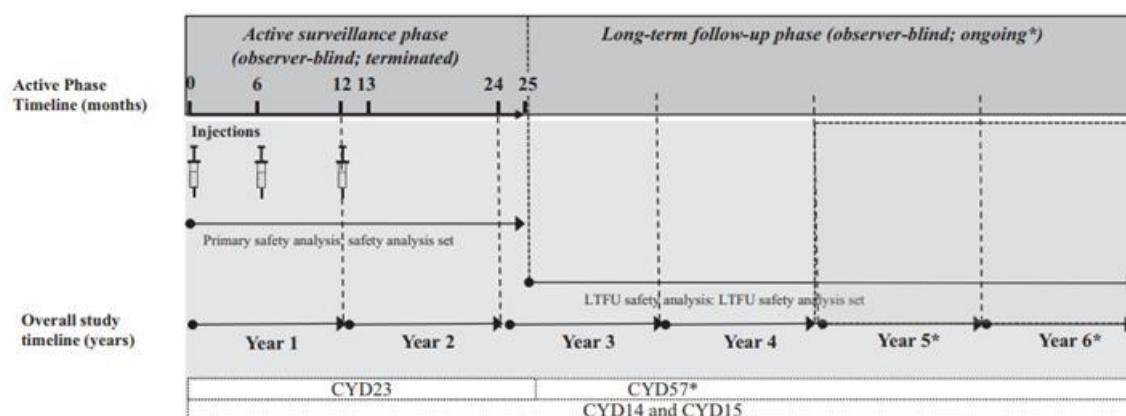


Figura 19. Secuencia temporal de seguimiento de los ensayos con la vacuna CYD-TDV: Desde el análisis de seguridad primario, llevado a cabo hasta el mes 25 después de la primera dosis, hasta la fase de seguimiento a largo plazo que continúa aún (59).

Eficacia:

En un estudio que combinaba los datos recogidos por dos ensayos clínicos de fase III CYD14 (53) y CYD15 (60), se estimó la eficacia de la vacuna para cada uno de los 4 serotipos de dengue, se estratificó según grupo de edad y según el estado serológico (61).

Los resultados de este estudio (Tabla 3) fueron los siguientes (61): eficacia de un 70.2% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 57.4% -80.1%) para DENV-1, 67.9% (95% CI, 49.9% -82.0%) para DENV-2, 77.5% (95% CI, 64.3% -90.2%) para DENV-3, 89.9% (IC 95%, 79.8% -99.9%) para DENV-4, y 75.4% (IC 95%, 68.3% -81.6%) en general.

Es importante remarcar que la seroprevalencia de los individuos de 9 años y menores, era aproximadamente del 80%, en ambos ensayos clínicos de fase III (51). Por ello, han surgido críticas, en cuanto a que muchos de los niños vacunados, en el programa de vacunación de Filipinas eran seronegativos (9).

Serotype	Age Group, y							
	≤5		6-8		9-11		≥12	
	Est. VE, %	(95% CI)	Est. VE, %	(95% CI)	Est. VE, %	(95% CI)	Est. VE, %	(95% CI)
1	29.8	(1.1-52.9)	62.6	(40.8-79.1)	60.0	(47.4-69.9)	58.0	(43.9-68.2)
2	22.1	(-17.5 to 49.9)	28.6	(-8.7 to 54.7)	43.8	(26.5-59.1)	54.5	(38.0-67.3)
3	54.7	(17.7-79.1)	76.1	(52.3-93.3)	67.3	(54.3-77.2)	79.5	(70.4-88.0)
4	56.8	(26.5-78.3)	64.6	(40.9-81.1)	78.3	(67.5-86.7)	86.5	(78.2-93.0)
All	38.9	(17.3-53.8)	57.3	(41.4-68.9)	61.3	(54.2-68.1)	67.7	(60.5-73.6)

Tabla 3. Estimación de la eficacia de la vacuna estratificada por grupo de edad (61).

En lo que respecta a las diferencias de eficacia entre países, esta oscila entre un 31.3% (IC del 95%: 1.3%-51.9%) en México y un 79.0%(IC del 95%: 52.3%-91.5%) en Malasia (53). Esta variabilidad refleja, en parte, las diferencias relativas al estado serológico en el inicio de los ensayos (62) y a los serotipos circulantes, dos factores que influyen en el rendimiento de la vacuna (17).

Inmunogenicidad:

En los ensayos clínicos realizados con la vacuna CYD-TDV, se remarcó que los títulos de anticuerpos neutralizantes no se correlacionaban con la eficacia en la protección. Por otro lado, la naturaleza de la respuesta inmune que sigue a la vacunación, podría no ser análoga a la que sigue la infección natural repetida, la cual está asociada a protección a largo plazo (38).

Hasta la fecha todas las vacunas en desarrollo se han centrado en determinar la respuesta mediante la comprobación de producción de anticuerpos neutralizantes. Pero, los resultados de los ensayos clínicos también han remarcado la importancia de la respuesta celular (58), no solo la humoral. El problema en este sentido, es que la respuesta celular es más complicada de medir, además que puede ser distinta en cada individuo (38).

Quedaría por investigar también, realmente cuantas dosis son necesarias, y si son necesarias dosis de refuerzo(38), que impacto económico tendrían estas (34).

DISCUSIÓN

Respecto a la controversia generada, en torno a la vacuna desarrollada por el laboratorio Sanofi Pasteur (Dengvaxia®). La OMS volverá a determinar las indicaciones para la implementación de esta, u otras vacunas contra el dengue, la última actualización se publicó en abril de 2018. Donde se hacía de nuevo hincapié de forma más explícita, en la importancia de implementar un test de screening previo a la vacunación, además de disponer de datos de prevalencia del virus en la población a vacunar. Todo ello debido al riesgo incrementado de hospitalización en los vacunados seronegativos. El uso de la vacuna queda limitado a la población que ha padecido una infección previa por dengue.(11)

Es importante, que se destinen recursos financieros para implementar un test de screening antes de poner la vacuna CYD-TDV. La protección que ofrece la vacuna CYD-TDV, es mayor para los serotipos 3 y 4. Es más eficaz en personas seropositivas. En Países donde la seroprevalencia sea alta, es conveniente vacunar a la población entre 9-60 años, ya que se ha demostrado que esto disminuye considerablemente las tasas de hospitalización. Se necesitan más estudios a largo plazo que valoren la efectividad real de la vacuna y el impacto en las zonas de alta seroprevalencia.

Se necesita estudiar la respuesta celular inducida por la vacuna y su factor protector, frente a la infección por el virus del dengue. También queda determinar la efectividad a largo plazo de la vacuna, así como si serán necesarias dosis de refuerzo (38). Aunque según hipótesis de los investigadores del laboratorio Sanofi Pasteur, creen que la vacuna en los individuos seronegativos solo produce un incremento aparente en la hospitalización los primeros años, luego probablemente estén protegidos frente a infecciones terciarias o cuaternarias (58). Por tanto, es prudente esperar a los resultados a largo plazo de los estudios realizados en individuos vacunados previamente seronegativos.

Las demás vacunas tetravalentes que se están investigando parecen tener los mismos perfiles de actuación que la vacuna CYD TDV, por lo que sería interesante el desarrollo de otras estrategias para aumentar la eficacia y seguridad de las vacunas contra el dengue. Valorar también el impacto económico que supone a los países en vías de desarrollo implementar programas de vacunación, y que exista realmente la posibilidad de fabricar vacunas a gran escala sin un coste desmesurado(33,63)

Respecto a las vacunas que ya han superado la fase I en los ensayos clínicos, DPIV (que contiene el virus inactivo), DEN1-80E (vacuna recombinante de la subunidad proteica E) y la vacuna de ADN monovalente. En todas ellas falta por determinar su eficacia y efectividad a largo plazo. Todas ellas han demostrado tener un perfil de seguridad alto.

Hay que destacar que las estrategias desarrolladas por la OMS, así como las organizaciones de salud de los países afectados, han conseguido controlar la enfermedad con medidas de soporte vital básicas (atención a los signos de alarma, como el sangrado masivo). Estas medidas son las únicas que hasta el momento han demostrado reducir la mortalidad, y ningún fármaco hasta la fecha ha demostrado ser efectivo (29).

CONCLUSIONES

El dengue es un problema de salud global, que podría empeorar en los próximos años debido al cambio climático y a las condiciones de vida. Es importante la existencia de una vacuna realmente efectiva, ya que no existe actualmente tratamiento curativo. La única vacuna hasta ahora licenciada, CYD-TDV (Dengvaxia®), está limitada a individuos que previamente han padecido una infección por dengue. La OMS recomienda utilizar un test de despistaje previo a la vacunación, considerando prioritario la investigación en profundidad de este aspecto. Nuevas y esperanzadoras estrategias de vacunación contra el dengue están en desarrollo clínico, necesarias para frenar la extensión del virus del dengue.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013 Apr 25; 496(7446):504–7.
2. WHO. <http://www.who.int/wer/2016/wer9130/en/>; 2016, [Consultada el 17 de Febrero de 2018].
3. PAHO. Dengue: guidelines for patient care in the Region of the Americas. 2016.
4. Cucunawangsih, Lugito NPH. Trends of Dengue Disease Epidemiology. *Virology*. 2017 Jan 15; 8: 1–6.
5. Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control: New Edition. World Health Organization; 2009
6. Plotkin S, Orenstein W, Offit P, Edwards M. Plotkin's Vaccines. In Halstead S, Thomas SJ, editors. *Dengue vaccines*. Elsevier; 2017, p 241-251.
7. Simmons CP. A Candidate Dengue Vaccine Walks a Tightrope. *N Engl J Med*. 2015 Sep 24; 373(13):1263–4.
8. Pang T, Gubler D, Goh DYT, Ismail Z. Dengue vaccination: a more balanced approach is needed. *Lancet*. 2018 Feb; 391(10121):654.
9. Aguiar M, Stollenwerk N. Dengvaxia: age as surrogate for serostatus. *Lancet Infect Dis*. 2018 Mar; 18(3):245.
10. Agarwal R, Wahid MH, Yausep OE, Angel SH, Lokeswara AW. The Immunogenicity and Safety of CYD-Tetravalent Dengue Vaccine (CYD-TDV) in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Acta Med Indones*. 2017 Jan; 49(1):24–33.
11. WHO. http://www.who.int/immunization/diseases/dengue/revised_SAGE_recommendations_dengue_vaccines_apr2018/en/; 2018, [Consultada el 28 de mayo de 2018].
12. Weaver SC, Vasilakis N. Molecular evolution of dengue viruses: Contributions of phylogenetics to understanding the history and epidemiology of the preeminent arboviral disease. *Infect Genet Evol*. 2009 Jul; 9(4):523–40.
13. Heinz FX, Stiasny K. Flaviviruses and their antigenic structure. *J Clin Virol*. 2012 Dec; 55(4):289–95.
14. Zhang Y, Zhang W, Ogata S, Clements D, Strauss JH, Baker TS, et al. Conformational changes of the flavivirus E glycoprotein. *Structure*. 2004 Sep; 12(9):1607–18.
15. Roehrig JT. Antigenic structure of flavivirus proteins. *Adv Virus Res*. 2003; 59:141–75.
16. Watterson D, Modhiran N, Young PR. The many faces of the flavivirus NS1 protein offer a multitude of options for inhibitor design. *Antiviral Res*. 2016 Jun; 130:7–18.
17. World Health Organization. Dengue vaccine: WHO position paper, July 2016 - recommendations. *Vaccine*. 2017 Mar 1; 35(9):1200–1.
18. Chawla P, Yadav A, Chawla V. Clinical implications and treatment of dengue. *Asian Pac J Trop Med*. 2014 Mar; 7(3):169–78.
19. Urcuqui-Inchima S, Cabrera J, Haenni A-L. Interplay between dengue virus and Toll-like receptors, RIG-I/MDA5 and microRNAs: Implications for pathogenesis. *Antiviral Res*. 2017 Nov; 147:47–57.
20. Halstead SB. Pathogenesis of Dengue: Dawn of a New Era. *F1000Research*. 2015 Nov 25; 4.
21. Wu RSL, Chan KR, Tan HC, Chow A, Allen JC, Ooi EE. Neutralization of dengue

- virus in the presence of Fc receptor-mediated phagocytosis distinguishes serotype-specific from cross-neutralizing antibodies. *Antiviral Res.* 2012 Dec; 96(3):340–3.
22. Montoya M, Gresh L, Mercado JC, Williams KL, Vargas MJ, Gutierrez G, et al. Symptomatic versus inapparent outcome in repeat dengue virus infections is influenced by the time interval between infections and study year. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013 Aug 8; 7(8): e2357.
 23. Olkowski S, Forshey BM, Morrison AC, Rocha C, Vilcarromero S, Halsey ES, et al. Reduced risk of disease during postsecondary dengue virus infections. *J Infect Dis.* 2013 Sep 15; 208(6):1026–33.
 24. McArthur MA, Sztein MB, Edelman R. Dengue vaccines: recent developments, ongoing challenges and current candidates. *Expert Rev Vaccines.* 2013 Aug 9; 12(8):933–53.
 25. Simmons CP, McPherson K, Van Vinh Chau N, Hoai Tam DT, Young P, Mackenzie J, et al. Recent advances in dengue pathogenesis and clinical management. *Vaccine.* 2015 Dec 10; 33(50):7061–8.
 26. Timiryasova TM, Bonaparte MI, Luo P, Zedar R, Hu BT, Hildreth SW. Optimization and validation of a plaque reduction neutralization test for the detection of neutralizing antibodies to four serotypes of dengue virus used in support of dengue vaccine development. *Am J Trop Med Hyg.* 2013 May; 88(5):962–70.
 27. Dans AL, Dans LF, Lansang MAD, Silvestre MAA, Guyatt GH. Controversy and debate on dengue vaccine series-paper 1: review of a licensed dengue vaccine: inappropriate subgroup analyses and selective reporting may cause harm in mass vaccination programs. *J Clin Epidemiol.* 2018 Mar; 95:137–9.
 28. Malavige GN, Ogg GS. Pathogenesis of vascular leak in dengue virus infection. *Immunology.* 2017 Jul; 151(3):261–9.
 29. Amin P, Acicbe Ö, Hidalgo J, Jiménez JIS, Baker T, Richards GA. Dengue fever: Report from the task force on tropical diseases by the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. *J Crit Care.* 2018 Feb; 43:346–51.
 30. WHO. Handbook for clinical management of dengue. http://www.who.int/dengue_control/9789241504713/en;2014. [Consultado el 20 de Febrero de 2018]
 31. Tool for the diagnosis and care of patients with suspected arboviral diseases. <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/33895>; 2017 [Consultado el 19 de Marzo de 2018]
 32. Cao XTP, Ngo TN, Wills B, Kneen R, Nguyen TTH, Ta TTM, et al. Evaluation of the World Health Organization standard tourniquet test and a modified tourniquet test in the diagnosis of dengue infection in Viet Nam. *Trop Med Int Health.* 2002 Feb; 7(2):125–32.
 33. Simmons CP, Farrar JJ, van Vinh Chau N, Wills B. Dengue. *N Engl J Med.* 2012 Apr 12; 366(15):1423–32.
 34. Pang EL, Loh H-S. Towards development of a universal dengue vaccine - How close are we? *Asian Pac J Trop Med.* 2017 Mar; 10(3):220–8.
 35. Stanaway JD, Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Coffeng LE, Brady OJ, et al. The global burden of dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Infect Dis.* 2016 Jun; 16(6):712–23.
 36. Wilder-Smith A, Byass P. The elusive global burden of dengue. *Lancet Infect Dis.* 2016 Jun; 16(6):629–31.
 37. Malisheni M, Khaiboullina SF, Rizvanov AA, Takah N, Murewanhema G, Bates M.

- Clinical Efficacy, Safety, and Immunogenicity of a Live Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine (CYD-TDV) in Children: A Systematic Review with Meta-analysis. *Front Immunol*. 2017 Aug 4; 8:863.
38. Torresi J, Ebert G, Pellegrini M. Vaccines licensed and in clinical trials for the prevention of dengue. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 May 4;13(5):1059–72.
 39. Schmidt AC, Lin L, Martinez LJ, Ruck RC, Eckels KH, Collard A, et al. Phase 1 Randomized Study of a Tetravalent Dengue Purified Inactivated Vaccine in Healthy Adults in the United States. *Am J Trop Med Hyg*. 2017 Jun 7; 96(6):1325–37.
 40. Manoff SB, George SL, Bett AJ, Yelmene ML, Dhanasekaran G, Eggemeyer L, et al. Preclinical and clinical development of a dengue recombinant subunit vaccine. *Vaccine*. 2015 Dec 10; 33(50):7126–34.
 41. Beckett CG, Tjaden J, Burgess T, Danko JR, Tamminga C, Simmons M, et al. Evaluation of a prototype dengue-1 DNA vaccine in a Phase 1 clinical trial. *Vaccine*. 2011 Jan 29; 29(5):960–8.
 42. Whitehead SS. Development of TV003/TV005, a single dose, highly immunogenic live attenuated dengue vaccine; what makes this vaccine different from the Sanofi-Pasteur CYDTM vaccine? *Expert Rev Vaccines*. 2016 Apr 2; 15(4):509–17.
 43. Blaney JE, Durbin AP, Murphy BR, Whitehead SS. Development of a live attenuated dengue virus vaccine using reverse genetics. *Viral Immunol*. 2006 Mar; 19(1):10–32.
 44. Kirkpatrick BD, Durbin AP, Pierce KK, Carmolli MP, Tibery CM, Grier PL, et al. Robust and Balanced Immune Responses to All 4 Dengue Virus Serotypes Following Administration of a Single Dose of a Live Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine to Healthy, Flavivirus-Naive Adults. *J Infect Dis*. 2015 Sep 1; 212(5):702–10.
 45. Whitehead SS, Durbin AP, Pierce KK, Elwood D, McElvany BD, Fraser EA, et al. In a randomized trial, the live attenuated tetravalent dengue vaccine TV003 is well-tolerated and highly immunogenic in subjects with flavivirus exposure prior to vaccination. Messer WB, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017 May 8; 11(5):e0005584.
 46. Kirkpatrick BD, Durbin AP, Pierce KK, Carmolli MP, Tibery CM, Grier PL, et al. Robust and Balanced Immune Responses to All 4 Dengue Virus Serotypes Following Administration of a Single Dose of a Live Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine to Healthy, Flavivirus-Naive Adults. *J Infect Dis*. 2015 Sep 1 ; 212(5):702–10.
 47. Durbin AP, Kirkpatrick BD, Pierce KK, Carmolli MP, Tibery CM, Grier PL, et al. A 12-Month-Interval Dosing Study in Adults Indicates That a Single Dose of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Tetravalent Dengue Vaccine Induces a Robust Neutralizing Antibody Response. *J Infect Dis*. 2016 Sep 15; 214(6):832–5.
 48. Osorio JE, Partidos CD, Wallace D, Stinchcomb DT. Development of a recombinant, chimeric tetravalent dengue vaccine candidate. *Vaccine*. 2015 Dec 10; 33(50):7112–20.
 49. Osorio JE, Velez ID, Thomson C, Lopez L, Jimenez A, Haller AA, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant live attenuated tetravalent dengue vaccine (DENVax) in flavivirus-naive healthy adults in Colombia: a randomised, placebo-controlled, phase 1 study. *Lancet Infect Dis*. 2014 Sep; 14(9):830–8.
 50. Sáez-Llorens X, Tricou V, Yu D, Rivera L, Tuboi S, Garbes P, et al. Safety and

- immunogenicity of one versus two doses of Takeda's tetravalent dengue vaccine in children in Asia and Latin America: interim results from a phase 2, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Infect Dis*. 2017 Jun; 17 (6):615–25.
51. BACKGROUND PAPER ON DENGUE VACCINES. http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/april/1_Background_Paper_Dengue_Vaccines_2016_03_17.pdf. [Consultado el 29 de Marzo de 2018].
 52. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SRS, Ismail HIHJM, Chotpitayasunondh T, Chua MN, et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014 Oct 11; 384(9951):1358–65.
 53. Halstead SB. Safety issues from a Phase 3 clinical trial of a live-attenuated chimeric yellow fever tetravalent dengue vaccine. *Hum Vaccin Immunother*. 2018 Feb 26;7(8): e2357.
 54. Aguiar M, Stollenwerk N. Dengvaxia Efficacy Dependency on Serostatus: A Closer Look at More Recent Data. *Clin Infect Dis*. 2018 Feb 1; 66(4):641–2.
 55. Ferguson NM, Rodríguez-Barraquer I, Dorigatti I, Mier-Y-Teran-Romero L, Laydon DJ, Cummings DAT. Benefits and risks of the Sanofi-Pasteur dengue vaccine: Modeling optimal deployment. *Science*. 2016; 353(6303):1033–6.
 56. Aguiar M, Stollenwerk N, Halstead SB. The Impact of the Newly Licensed Dengue Vaccine in Endemic Countries. Guzman MG, editor. *PLoS Negl Trop Dis* . 2016 Dec 21;10(12):e0005179.
 57. Guzman MG, Vazquez S. The Complexity of Antibody-Dependent Enhancement of Dengue Virus Infection. *Viruses*. 2010 Dec 8; 2(12):2649–62.
 58. Guy B, Jackson N. Dengue vaccine: hypotheses to understand CYD-TDV-induced protection. *Nat Rev Microbiol*. 2016 Jan 7; 14(1):45–54.
 59. Arredondo-García JL, Hadinegoro SR, Reynales H, Chua MN, Rivera Medina DM, Chotpitayasunondh T, et al. Four-year safety follow-up of the tetravalent dengue vaccine efficacy randomized controlled trials in Asia and Latin America. *Clin Microbiol Infect*. 2018 Feb 8
 60. Villar L, Dayan GH, Arredondo-García JL, Rivera DM, Cunha R, Deseda C, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med*. 2015 Jan 8; 372(2):113–23.
 61. Yang Y, Meng Y, Halloran ME, Longini IM. Dependency of Vaccine Efficacy on Preexposure and Age: A Closer Look at a Tetravalent Dengue Vaccine. *Clin Infect Dis*. 2018 Jan 6; 66(2):178–84.
 62. Aguiar M, Stollenwerk N. Dengvaxia Efficacy Dependency on Serostatus: A Closer Look at More Recent Data. *Clin Infect Dis*. 2018 Feb 1; 66(4):641–2.
 63. Harapan H, Fajar JK, Sasmono RT, Kuch U. Dengue vaccine acceptance and willingness to pay. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Apr 3; 13(4):786–90.
 64. WHO. http://www.who.int/immunization/policy/sage/sage_wg_dengue_reconvened_dec2017/en/; 2018 [Consultado el 5 de abril de 2018].