



Por una niñez y
adolescencia sanas,
en un mundo mejor

Sociedad Argentina de Pediatría

Diciembre 2023

DENGUE

INTRODUCCIÓN

El dengue es una infección viral transmitida a los seres humanos por la picadura de mosquitos hembras infectados, principalmente el mosquito *Aedes aegypti*. Constituye un problema creciente de Salud Pública a escala mundial, debido a varios factores: cambio climático, inadecuada recolección de residuos, el aumento de viajes y migraciones y gran cantidad de reservorios (posibilidad de almacenamiento de agua) que sirven como criaderos del vector.

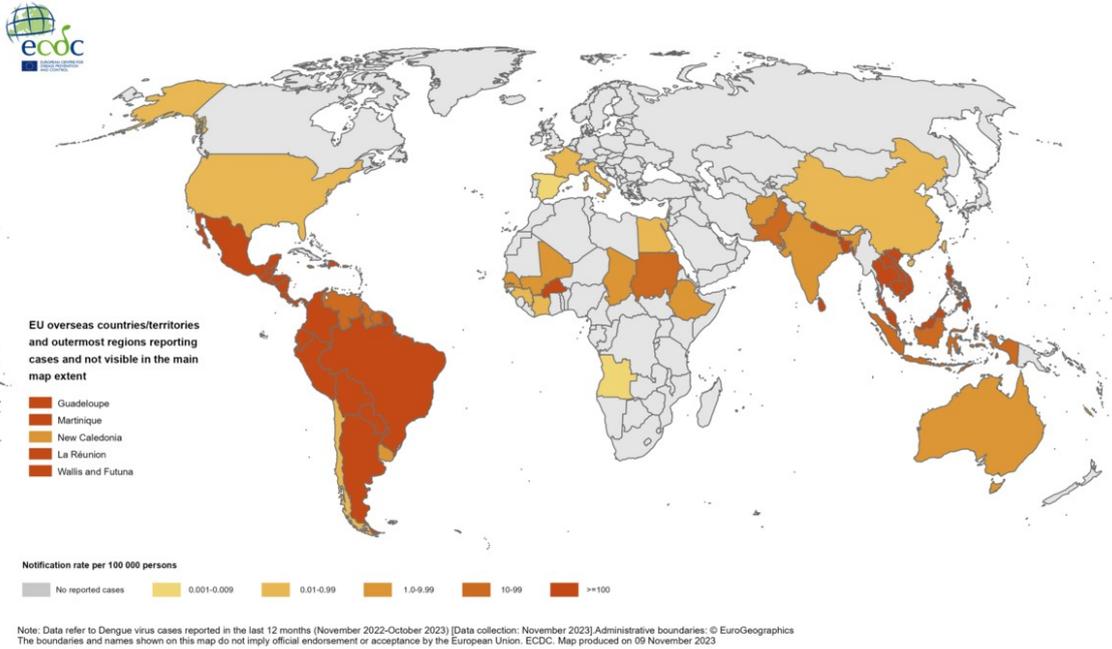
La infección es causada por el virus del dengue (DENV), del cual se conocen cuatro serotipos (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4).

EPIDEMIOLOGÍA MUNDIAL:

Aproximadamente la mitad de la población mundial está actualmente en riesgo de contraer dengue y se estima que cada año se producen entre 100 y 400 millones de infecciones.

Antes de 1970, sólo 9 países tenían epidemias graves de dengue en el mundo, actualmente la enfermedad es endémica en más de 100 países, siendo las Regiones de las Américas, Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental las más afectadas (fundamentalmente las áreas de mayor temperaturas). En Asia se concentra el 70% de la carga mundial de la enfermedad. (Figura 1).

Figura 1: Tasa de notificación de casos de enfermedad por el virus del dengue en 12 meses por 100.000 habitantes, noviembre de 2022 a octubre de 2023



Fuente: <https://www.ecdc.europa.eu/en/dengue-monthly>

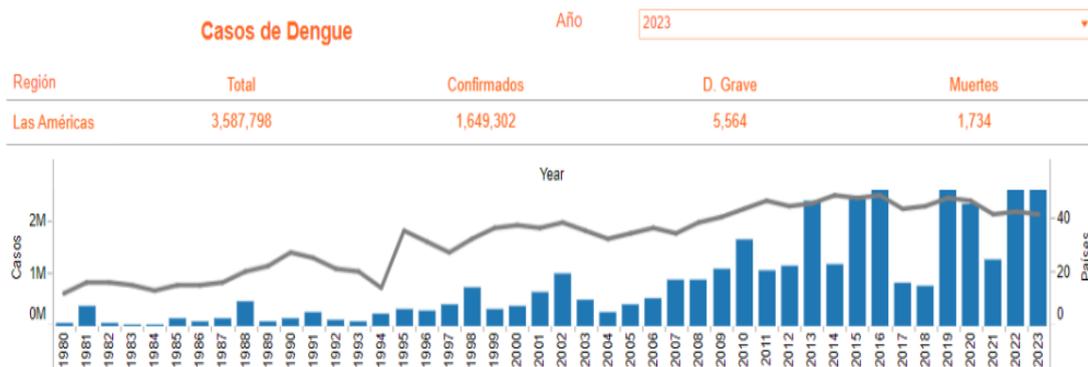
EPIDEMIOLOGÍA EN LAS AMÉRICAS:

Aproximadamente 500 millones de personas en las Américas están hoy en riesgo de dengue.

La incidencia del dengue ha aumentado en las Américas en las últimas cuatro décadas de 1,5 millones de casos acumulados en la década de 1980 a 16,2 millones en la década 2010-2019.

En el 2023, hay 5 países en las Américas que hasta la semana 41 presentaron dengue grave: Brasil 1396, Colombia 1262, Perú 999, Bolivia 627 y México 768 casos. (Figura 2).

Figura 2: Casos de dengue en la región de las Américas SE 42/2023



Fuente: Plataforma de Información en Salud para las Américas (PLISA). Datos reportados por los Ministerios e Institutos de Salud de los países y territorios de las Américas

EPIDEMIOLOGÍA EN LA ARGENTINA:

En Argentina, desde la reemergencia en 1998 la tendencia en número de casos está en ascenso y con tres grandes epidemias, en 2009, 2016 y 2020, incluyendo la expansión progresiva de las áreas de riesgo y la cocirculación de distintos serotipos.

Desde la semana epidemiológica (SE) 1/2023 hasta la SE 46/2023 se registraron en Argentina 132.987 casos de dengue: 124.007 autóctonos, 1.617 importados y 7.363 en investigación (Tabla 1):

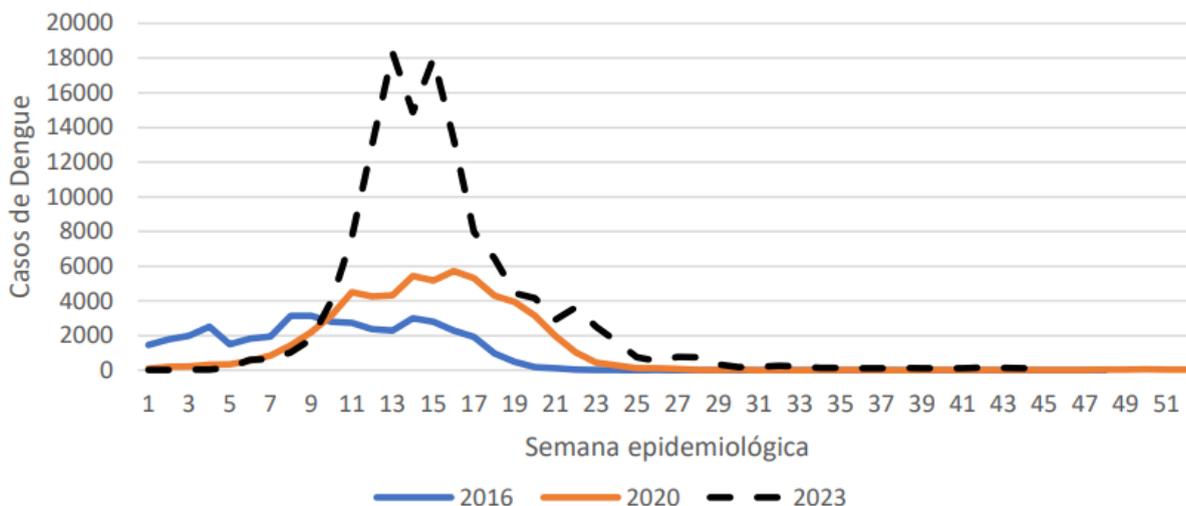
Tabla 1: Casos de dengue según antecedente de adquisición de la infección. SE 1/2023 a 46/2023.

Provincia	Autóctonos	En Investigación*	Importados	Total casos dengue
Buenos Aires	8981	1096	300	10377
CABA	12840	96	307	13243
Córdoba	7497	657	135	8289
Entre Ríos	599	99	32	730
Santa Fe	20289	1409	69	21767
Centro	50.206	3.357	843	54.406
Mendoza	6	17	28	51
San Juan	0	0	8	8
San Luis	26	12	29	67
Cuyo	32	29	65	126
Chaco	13311	2	12	13.325
Corrientes	1263	396	16	1.675
Formosa	512	318	21	851
Misiones	290	0	29	319
NEA	15.376	716	78	16.170
Catamarca	857	89	153	1.099
Jujuy	4577	920	75	5.572
La Rioja	344	53	14	411
Salta	13270	1932	213	15.415
Santiago del Estero	15377	159	6	15.542
Tucumán	23967	108	12	24.087
NOA	58.392	3.261	473	62.126
Chubut	0	0	8	8
La Pampa	1	0	29	30
Neuquén	0	0	43	43
Río Negro	0	0	13	13
Santa Cruz	0	0	35	35
Tierra del Fuego	0	0	30	30
Sur	1	0	158	159
Total PAIS	124.007	7.363	1.617	132.987

Fuente: Boletín Epidemiológico Nacional N°679, SE 46, Año 2023. En base a datos de SNVS 2.0

El brote epidemiológico de dengue del año 2023 es el mayor registrado tanto en magnitud como persistencia en comparación con los brotes epidemiológicos de las temporadas 2015/2016 y 2019/2020 (figura 3). El porcentaje de casos registrados aumentó un 45,89% y con respecto a la estacionalidad este año se advierte un retraso en el descenso del número de casos.

Figura 3: Casos de dengue en Argentina por SE según año 2016, 2020 y 2023.

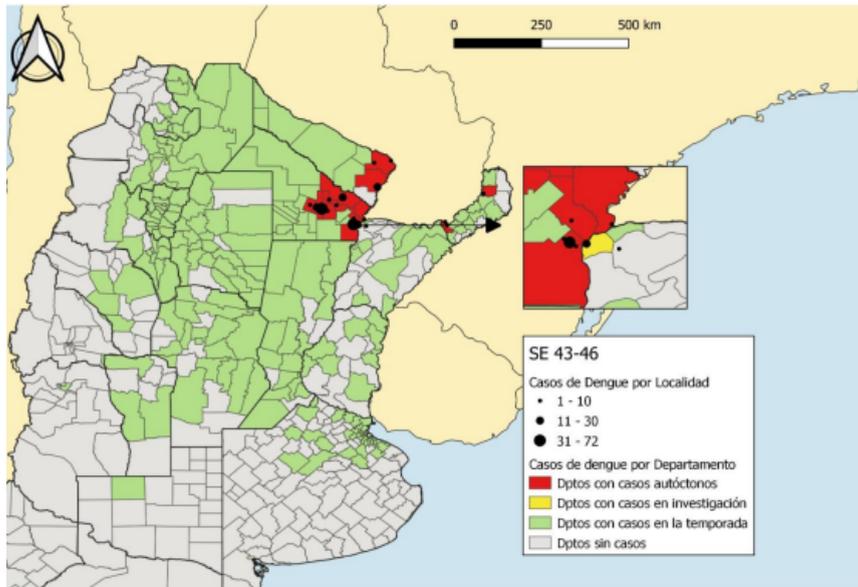


Fuente: MSAL. Dirección de Epidemiología. Boletín Epidemiológico Nacional N° 679. SE 46. Año 2023. En base a datos de SNVS 2.0

En cuanto a la distribución espacial, 186 departamentos pertenecientes a 18 jurisdicciones han presentado casos confirmados de dengue sin antecedentes de viaje durante la temporada 2022/2023.

En las últimas 4 semanas, 15 departamentos pertenecientes a 4 jurisdicciones de la región NEA registraron casos confirmados autóctonos o en investigación: Chaco, Corrientes, Formosa y Misiones. Los otros 171 departamentos que registraron casos autóctonos durante este año han pasado 28 días o más sin registrar nuevos casos. (Figura 4)

Figura 4: Departamentos con casos de dengue durante la presente temporada y departamentos con casos confirmados autóctonos y en investigación en las últimas 4 semanas epidemiológicas.



Fuente: MSAL. Dirección de Epidemiología. Boletín Epidemiológico Nacional N° 678. SE 45. Año 2023. En base a datos de SNVS 2.0.

Durante la presente temporada se registró en el país circulación predominante de DENV-2 identificándose en el 78,82%; seguido de DENV-1, en el 21,14%; y DENV3 en muy baja circulación, con el 0,04% (Figura 4). A nivel regional, DENV-2 predominó en todas las provincias de la región del NOA; en la mayoría de las de la región Centro; en la región del NEA predominó en casi todas las provincias DENV-1.

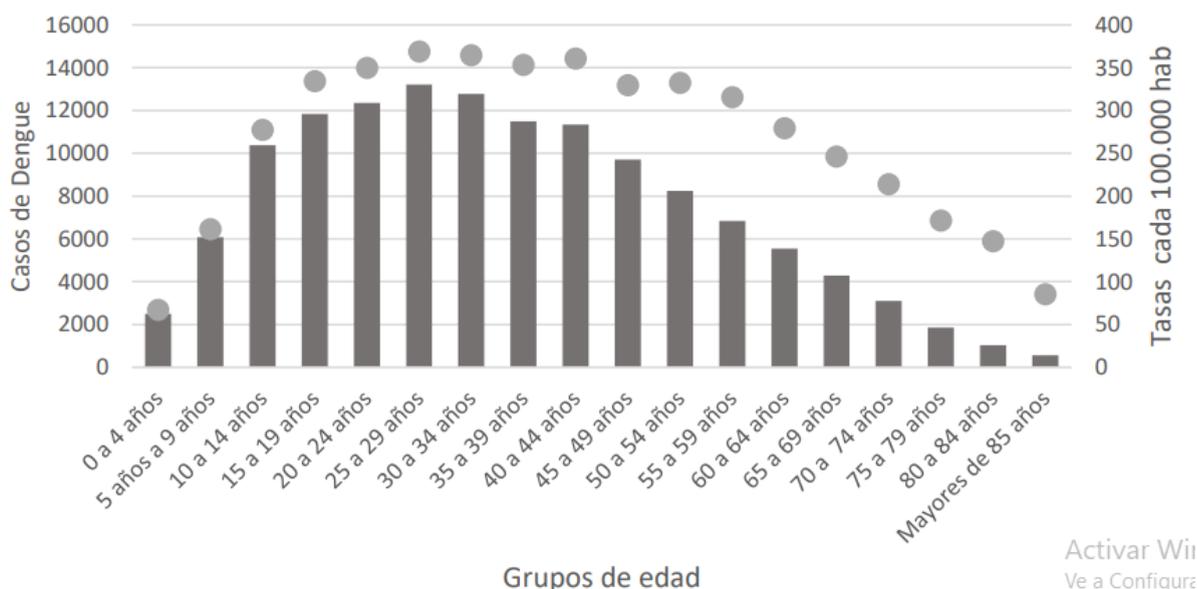
Figura 4. Distribución proporcional de serotipos en casos autóctonos según jurisdicción de residencia. Argentina. SE 01/2023 a SE 46/2023



Fuente: MSAL. Dirección de Epidemiología. Boletín Epidemiológico Nacional N° 678. SE 45. Año 2023. En base a datos de SNVS 2.0.

La incidencia acumulada a nivel país en la población general durante la temporada 2023, fue de 289 casos cada 100.000 habitantes, con las tasas más elevadas en personas entre 15 y 65 años (más frecuente en el adulto joven). (Figura 5)

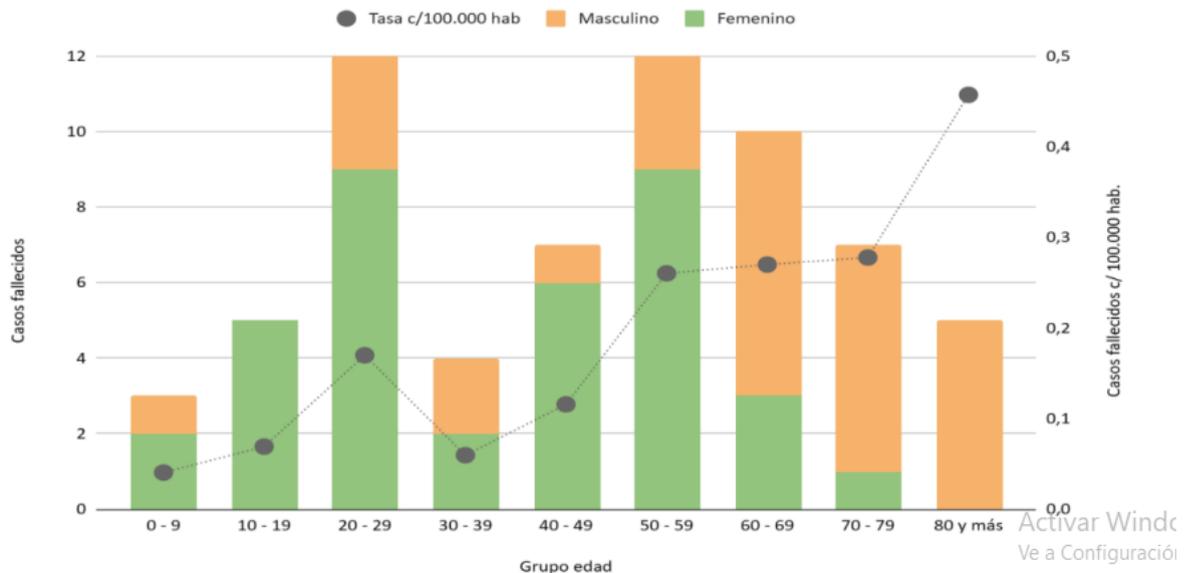
Figura 5: Casos y tasas de dengue según grupos de edad. SE 31/2022 a SE 29/2023. Argentina



Fuente: MSAL. Dirección de Epidemiología. Boletín Epidemiológico Nacional N° 678. SE 45. Año 2023. En base a datos de SNVS 2.0.

Se registraron 65 casos fallecidos hasta la SE 46/2023, con una letalidad del 0,049. Con relación a la distribución por edad, se registran casos en todos los grupos con una mediana de 51 años. Las tasas de mortalidad más alta en mayores de 80 años (Gráfico 7). El 55% de los casos tenían comorbilidades (obesidad, diabetes, enfermedad neurológica crónica) 28% no tuvieron comorbilidades y 17% sin datos.

Figura 6: Casos fallecidos según sexo, edades decenales y tasas c/100.000 hab. SE 01/2023 a SE 46/2023 (n=65).



Fuente: MSAL. Dirección de Epidemiología. Boletín Epidemiológico Nacional N° 678. SE 45. Año 2023. En base a datos de SNVS 2.0.

VACUNACIÓN

La Estrategia de Gestión Integrada para la prevención y control del dengue (EGI-Dengue, Organización Panamericana de la Salud) es un modelo cuyo objetivo es fortalecer los programas nacionales para reducir la morbilidad, la carga social y económica generada por los brotes y epidemias de dengue.

La recomendación del Grupo Asesor de Expertos de la OMS es que la introducción de una vacuna del dengue debe ser parte de una estrategia global de control de la enfermedad junto con una comunicación adecuada, el control de vectores sostenido, la atención clínica basada en la evidencia y una estricta vigilancia epidemiológica.

Vacuna TAK-003

La vacuna TAK-003 (Qdenga®) del laboratorio Takeda, es una vacuna recombinante, a virus vivo atenuado, tetravalente elaborada a partir del “esqueleto” del virus del dengue serotipo 2, que brinda estructura para los 4 tipos de dengue.

Aprobaciones

Se aprobó en Indonesia en agosto 2022, seguida por la Unión Europea en diciembre 2022, por el Reino Unido en enero 2023 y por la Agencia Regulatoria de Brasil (ANVISA) en marzo de 2023. En la Argentina, fue aprobada por ANMAT el 26 de abril de 2023 y se encuentra disponible en el sector privado. Hasta el momento, ningún país ha implementado la vacunación con QDENGAR® como parte de una estrategia de salud pública.

EFICACIA

La aprobación de esta vacuna está basada en 19 ensayos clínicos con más de 27.000 participantes de edades entre 15 meses y 60 años en zonas endémicas y no endémicas.

La vacuna TAK-003 (4-16 años) ha demostrado en el seguimiento de 12 a 18 meses una eficacia del 80,2% contra el dengue sintomático hasta los 12 meses y 90,4% frente a la hospitalización hasta los 18 meses.

En el seguimiento a largo plazo hasta los 4,5 años se encontró que, para evitar el dengue virológicamente confirmado, fue de 62,0% en los seropositivos y de 54,3% en los seronegativos, y la eficacia para evitar hospitalización por dengue fue de 86,0% en los seropositivos y de 77,1% en los seronegativos. Esto evidencia, que la mayor respuesta se da en las personas que padecieron previamente la infección. En esta etapa de seguimiento ha demostrado eficacia contra los cuatro serotipos del virus en niños seropositivos en países endémicos y contra los serotipos 1 y 2 en niños seronegativos.

En niños seronegativos iniciales, el estudio de la vacuna no demostró eficacia contra la enfermedad sintomática contra los serotipos 3 y 4 y la hospitalización por el serotipo 3; hubo muy pocos casos de serotipo 4 hospitalizados para evaluar la eficacia.

No hay datos de eficacia clínica en individuos mayores de 16 años. La aprobación entre los 17 y 60 años se basa en la extrapolación de datos de inmunogenicidad de estudios realizados en localidades endémicas y no endémicas, aplicando criterios de inmunopuente.

Los autores unen los datos de inmunogenicidad de un estudio de eficacia de fase 3 de la vacuna TAK-003, realizada en niños y adolescentes en áreas endémicas, con estudio de inmunogenicidad en adultos en áreas no endémicas. Las respuestas de anticuerpos neutralizantes fueron comparables en ambos estudios. Estos datos respaldarían el potencial de eficacia clínica de TAK-003 en adultos.

FORMA FARMACÉUTICA

Es una vacuna con 2 componentes, un vial que contiene la vacuna liofilizada y un vial o jeringa prellenada que contiene el diluyente (solución de cloruro de sodio al 0,22%)

MANIPULACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Una vez reconstituida se utiliza en un plazo de 2 horas. La vacuna sin diluir tiene un periodo de validez de 18 meses. Se conserva en heladera entre 2°C y 8°C y no se debe congelar.

Indicaciones

Está indicada a partir de los 4 años con esquema de dos dosis (0 y 3 meses) de 0,5 ml para todos aquellos individuos que hayan o no padecido una infección previa por cualquiera de los serotipos del virus dengue.

No se ha establecido necesidad de revacunación. Se administra por vía subcutánea.

CONTRAINDICACIONES

- 1) Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la vacuna, o hipersensibilidad a una dosis previa de Qdenga.
- 2) Personas con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, incluidos los tratamientos inmunosupresores como la quimioterapia o altas dosis de corticosteroides sistémicos (p. ej., 20 mg/día o 2 mg/kg de peso corporal por día de prednisona durante dos semanas o más) en las cuatro semanas previas a la vacunación.
- 3) Individuos con infección por VIH sintomática o asintomática cuando se acompaña con evidencia de función inmune alterada
- 4) Mujeres embarazadas.
- 5) Mujeres en periodo de lactancia.

PRECAUCIONES

La vacunación debe posponerse en sujetos que presenten una enfermedad febril aguda grave.

ADMINISTRACIÓN CON OTRAS VACUNAS

Puede coadministrar con la vacuna contra la hepatitis A (estudiada en adultos 18-60 años) y contra la fiebre amarilla.

SEGURIDAD

Durante el desarrollo clínico de TAK-003 no hubo riesgo de seguridad importante.

En los estudios clínicos los eventos adversos notificados con más frecuencia, fueron dolor en el sitio de la inyección (50%), cefalea (35%), mialgia (31%), eritema en el sitio de la aplicación (27%), malestar general (24 %), astenia (20%) y fiebre (11%). Ocurrieron generalmente en los 2 días posteriores a la inyección.

¿A QUIÉN VACUNAR Y CUANDO?

- La vacunación debe ser parte de una "Estrategia de gestión integrada para la prevención y control del dengue"
- Es de indicación individual.
- Individuos de 4 a 60 años de edad que habiten en áreas con riesgo de transmisión.

- En viajeros si bien la vacuna no está estrictamente indicada, podría considerarse en viajeros frecuentes por razones laborales o aquellos con estadía prolongada a áreas endémicas de 4 a 60 años de edad, idealmente con infección previa. Es importante completar el esquema de 2 dosis para lograr una adecuada inmunización previa al viaje.

Comité Nacional de Infectología Sociedad Argentina de Pediatría

BIBLIOGRAFÍA

- 1-Ministerio de Salud de la Nación. Boletín Epidemiológico Nacional N°679, SE 46, Año 2023.
- 2-Comunicado de prensa. Ministerio Salud Argentina. Abril 2023 (consultado: 30 de noviembre de 2023). Disponible en:
<https://www.argentina.gob.ar/noticias/la-anmat-aprobo-el-uso-de-la-vacuna-del-laboratorio-takeda-contr-a-el-dengue>.
- 3-European Centre for Diseases Control. Communicable disease threats report, 23-29 July 2023, week 30. Published July 28, 2023. Accessed november 25, 2023.
https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/communicable-disease-threats-report-week-30-2023_0.pdf.
- 4-Estrategia de gestión integrada para la prevención y el control del dengue - OPS/OMS. Organización Panamericana de la Salud. Accessed december 04, 2023.
<https://www.paho.org/es/temas/dengue/estrategia-gestion-integrada-para-prevencion-control-dengue>.
- 5-Tomás SJ. Is new dengue vaccine efficacy data a relief or cause for concern? npj Vaccines (2023) 8:55; <https://www.nature.com/articles/s41541-023-00658-2>.
- 6-Inge LeFevre, Lulu Bravo et al. Bridging the immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003) from children and adolescents to adults. Vaccines. 2023; 8: 75.
- 7- <https://www3.paho.org/data/index.php/es/temas/indicadores-dengue.html>.
- 8- Tricou V, Eyre S, Ramjee M, et al. A randomized phase 3 trial of the immunogenicity and safety of coadministration of a live-attenuated tetravalent dengue vaccine (TAK-003) and an inactivated hepatitis a (HAV) virus vaccine in a dengue non-endemic country. Vaccine. 2023; 41 (7):1398-1407. doi:10.1016/j.vaccine.2023.01.007.
- 9- López P, Lanata CF, Zambrano B, et al. Immunogenicity and Safety of Yellow Fever Vaccine (Stamaril) When Administered Concomitantly With a Tetravalent Dengue Vaccine Candidate in Healthy Toddlers at 12–13 Months of Age in Colombia and Peru: A Randomized Trial. Pediatric Infectious Disease Journal. 2016; 35(10):1140-1147. doi:10.1097/INF.0000000000001250.
- 10- Rivera L, Biswal S, Sáez-Llorens X, et al. Three-year Efficacy and Safety of Takeda's Dengue Vaccine Candidate (TAK-003). Clinical Infectious Diseases. 2022;75(1):107-117. doi:10.1093/cid/ciab864.
- 11- Dayan GH, Langevin E, Gilbert PB, et al. Assessment of the long-term efficacy of a dengue vaccine against symptomatic, virologically-confirmed dengue disease by baseline dengue serostatus. Vaccine. 2020;38(19):3531-3536. doi:10.1016/j.vaccine.2020.03.029
- 12- Biswal S, Borja-Tabora C, Martinez Vargas L, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4-16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020; 395 (10234):1423-1433. doi:10.1016/S0140-6736(20)30414-1.

- 13- ClinicalTrials.gov N CT02747927. Disponible en: clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02747927 (consultado en noviembre de 2023); 2. Rivera L, et al. *Clin Infect Dis* 2022; 75:107–117.
- 14- Biswal S, Reynales H, Saez-Llorens X, et al. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2019;381(21):2009-2019. doi:10.1056/NEJMoa1903869
- 15-<https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/conain-09-11-23-vacuna-contradengue-posicion-grupo-de-trabajo.pdf>.
- 16- Biswal S. Takeda dengue vaccine (TAK-003) safety and efficacy. ACIP presentation meeting presented at: 24/02/23; February 8, 2023. Accessed September 6, 2023. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-02/slides-0223/Dengue-02-Biswal-508.pdf>