



Por un niño  
sano en un  
mundo mejor

# Sociedad Argentina de Pediatría

MIEMBRO de la ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DE PEDIATRÍA y de la ASOCIACIÓN INTERNACIONAL DE PEDIATRÍA

---

## Dengue: estado actual y prevención

**Documento elaborado por el Comité Nacional de Infectología, la Subcomisión de Epidemiología y la Subcomisión de Investigación de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP)**

### **Introducción**

Es la infección viral transmitida por vectores, más ampliamente diseminada en el mundo, representando un severo problema de salud pública. La infección es causada por el virus del dengue, del cual se conocen 4 serotipos siendo el vector más importante en las Américas el mosquito *Aedes aegypti*, presentando un alto impacto económico y social. No existe al momento tratamiento antiviral específico, y el abordaje diagnóstico y terapéutico representa un desafío en salud pública.

### **Epidemiología del dengue en Argentina:**

En el mundo, según una estimación reciente, se producen 390 millones de infecciones por dengue cada año (intervalo creíble del 95%: 284 a 528 millones), de los cuales 96 millones (67 a 136 millones) se manifiestan clínicamente (cualquiera que sea la gravedad de la enfermedad).<sup>1</sup> En otro estudio sobre la prevalencia del dengue se estima que 3900 millones de personas, de 128 países, están en riesgo de infección por los virus del dengue.<sup>2</sup>

En cuanto a su severidad, la OMS estima que se presentan anualmente 3,2 millones de casos de dengue grave que generan al menos medio millón de hospitalizaciones. Se estima que entre 13.000 a 20.000 personas mueren cada año por dengue, de los cuales al menos 6 000 son niños.<sup>3</sup>

Aunque la carga total de la enfermedad a nivel mundial es incierta, el comienzo de las actividades para registrar todos los casos de dengue explica en parte el pronunciado aumento del número de casos notificados en los últimos años. Otra característica de la enfermedad son sus modalidades epidemiológicas, en particular la hiperendemicidad de los múltiples serotipos del virus del dengue en muchos países y la alarmante repercusión en la salud humana y en la economía nacional y mundial.<sup>4</sup>

Hasta la semana epidemiológica 11 de 2017, la Región de las Américas había notificado 50.172 casos, cifra inferior a la registrada en el mismo periodo en años anteriores. Además de que el número de casos aumenta a medida que la enfermedad se propaga a nuevas zonas, se están produciendo brotes epidémicos de carácter explosivo.<sup>5</sup>

---

La distribución etaria de los casos de dengue varía en los países de la región. Si bien, cerca del 70% de la carga se encuentra en los adolescentes y adultos jóvenes.<sup>6</sup>

En Argentina se cuenta con registro de epidemias desde 1916. En 1997, 50 años después de la erradicación de *A. aegypti* de las Américas (año 1947), se evidencia reintroducción del virus dengue en Salta. La extensión de los brotes que se sucedieron a través de los años no fue homogénea espacial ni temporalmente. Un estudio de Giovacchini y col. muestra los brotes registrados en nuestro país que fueron resumidos en la tabla 1.

**Tabla 1-** Características epidemiológicas de los brotes epidémicos de dengue registrados en Argentina entre 1916-2017.<sup>7</sup>

<b>Año</b>	<b>Jurisdicciones afectadas</b>	<b>Casos</b>	<b>Graves y fallecidos</b>	<b>Serotipo</b>
<b>1916</b>	Corrientes, Entre Ríos	50% de la población		
<b>1926</b>	Mesopotamia y Rosario			
<b>1997</b>	Salta			
<b>1998</b>	Salta	330		DEN-2
<b>1999</b>	Salta			DEN-2
<b>2000</b>	Salta, Formosa, Misiones	445		DEN-1
<b>2002-2003</b>	Salta			DEN-1; DEN-2; DEN-3
<b>2004</b>	Salta, Jujuy, Formosa	1491		DEN-3
<b>2006-2008</b>	Salta, Misiones, Formosa, Corrientes			DEN-2; DEN-3
<b>2009</b>	Salta, Jujuy, Catamarca, Tucumán, Santiago del Estero, La Rioja, Formosa, Corrientes, Chaco, Misiones, Entre Ríos, Santa Fe, Córdoba, Buenos Aires y CABA	26.923	3 dengues hemorrágicos, 5 fallecidos (letalidad 1,85 casos por 10.000 casos autóctonos confirmados)	DEN-1
<b>2009-2010</b>	Misiones, Chaco, Jujuy, Santiago del Estero, Santa Fe, Buenos Aires, Salta	1.338		DEN-2; DEN-4
<b>2011</b>	Misiones, Santa Fe, Salta, Chaco	332		DEN-1
<b>2012</b>	Salta, CABA	275		DEN-1;

				DEN-2; DEN-3
<b>2013</b>	Salta, Córdoba, Corrientes, Buenos Aires, Chaco, Formosa, Misiones	2.922		DEN-1; DEN-2; DEN-4
<b>2014</b>	Salta, Córdoba	463		DEN-1;DEN- 4
<b>2015</b>	Córdoba, CABA			DEN-4
<b>2015-2016</b>	Salta, Jujuy, Catamarca, Tucumán, Santiago del Estero, La Rioja, Formosa, Corrientes, Chaco, Misiones, Entre Ríos, Santa Fe, Córdoba, Buenos Aires y CABA	41.207	10 fallecidos.	DEN-1 (99%); DEN- 4
<b>2017 (*)</b>	Formosa, Santa Fe, Buenos Aires, Chaco, Corrientes	254		DEN-1

\* (\*) Hasta SE26

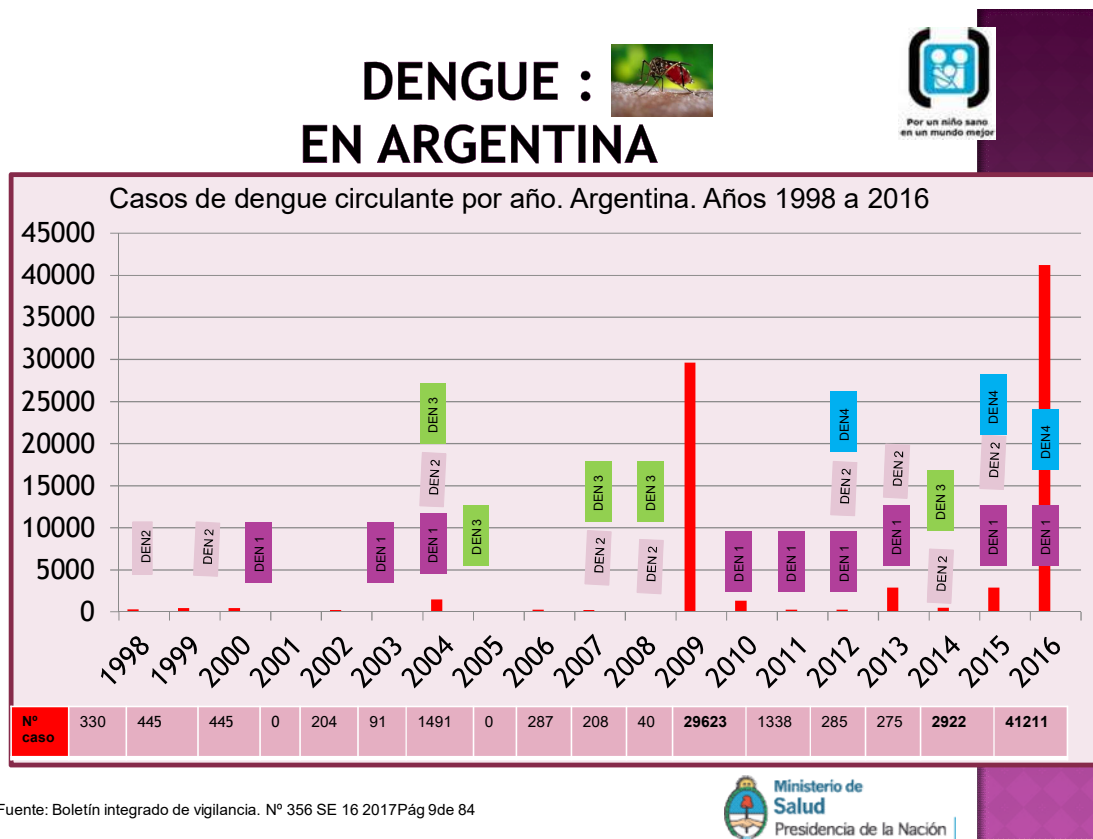
Desde el año 1996, y hasta el año 2008, se registraron brotes esporádicos en las provincias del norte del país, especialmente durante los meses de noviembre a mayo. Posteriormente, entre las semanas epidemiológicas (SE) 53 del 2008 a la 21 del 2009, se registró una epidemia de gran magnitud por serotipo DEN-1. En el periodo siguiente al brote del 2009 y hasta el año 2014, se sucedieron brotes de menor magnitud. En el primer semestre del año del 2015, se confirmó la circulación viral del DEN-4, en Córdoba capital y se registraron áreas con casos confirmados autóctonos en ciudad de Buenos Aires y provincia de Buenos Aires. En noviembre del 2015 se identificó un brote de dengue que afectó inicialmente la provincia de Formosa y luego Misiones. El brote se extendió hasta la SE 25 del 2016 y resultaron afectadas 15 jurisdicciones con un total de 41207 casos confirmados. En este periodo se estudiaron por laboratorio 45.129 de los 76.734 casos notificados. El DEN-1 correspondió al 99% de los casos en los que se pudo identificar el serotipo. Se observó un pequeño número de casos correspondientes al serotipo DEN-4 en localidades de Buenos Aires, Salta y Santa Fe. Desde la SE 25 y hasta la SE 47 del 2016, no se registraron nuevos brotes de dengue en el país.<sup>8</sup>

Entre la SE 1 a 52 del 2017 fueron notificados 10.412 casos estudiados en el marco de la vigilancia integrada de arbovirus. De éstos, 8.845 no registraban antecedente de viaje y los 1.567 restantes correspondieron a casos con antecedente de viaje a áreas con circulación activa de arbovirus dentro y fuera del país. Los últimos casos autóctonos de arbovirosis en contexto de brote confirmados por laboratorio comenzaron con síntomas en la SE 26 (25 de junio al 1 de julio) con antecedente de viaje a Formosa con identificación el serotipo identificado fue DEN-1.<sup>9</sup>

Actualmente se encuentran en investigación casos positivos para arbovirosis notificados en el año 2018 correspondientes a las siguientes provincias:

- ✓ Formosa: se notificaron en la provincia del Chaco 2 casos confirmados de dengue serotipo DEN-1 con antecedente de viaje a Formosa capital. La provincia de Formosa todavía no notificó casos confirmados en esta temporada.
- ✓ Chaco: 1 caso probable sin registro de viaje con residencia en La Escondida.
- ✓ Misiones: 1 caso confirmado de dengue serotipo DEN-1 cuya condición de autóctono o importado se encuentra en investigación.
- ✓ Salta: 1 caso probable de chikungunya con FIS en la SE52 de 2017, cuya condición de autóctono o importado se encuentra en investigación.

Debido a estos registros del comportamiento de la enfermedad, Argentina no se considera país endémico de dengue.



La limpieza y eliminación de potenciales criaderos de mosquitos sigue siendo clave para prevenir las enfermedades transmitidas por el *Aedes aegypti*

El descacharrado o eliminación de potenciales criaderos de mosquitos es la principal medida de prevención del dengue y zika.

La limpieza frecuente en los hogares es fundamental ya que con las lluvias y las altas temperaturas, los huevos depositados en recipientes que acumulan agua se transforman en larvas y luego en mosquitos.

## Vacunas para el control del Dengue.

La carga de enfermedad de Dengue sin duda es un problema global que afecta a gran parte de la población mundial. Si bien a partir de cambios implementados en los años '70 en términos de control de vectores se logró reducir la carga de enfermedad en las Américas, desde el año 2001 se observó un incremento importante en el número de casos, condición que se mantiene vigente hasta la fecha. Factores como el aumento de las migraciones y viajes alrededor del mundo, el aumento de la temperatura del planeta y la urbanización no programada, son algunos de los factores primordiales que contribuyen a la carga de enfermedad actual en diferentes partes del mundo.<sup>10-11</sup>

Nuevas técnicas moleculares de vacunas contra el dengue como son la adaptación en cultivos celulares, la quimerización, mutagenesis, recombinación de subunidades, e inactivación han mejorado las perspectivas de controlar esta enfermedad.

Existen 5 vacunas actualmente en desarrollo:

1. tetravalente quimérica de Sanofi Pasteur (*Live attenuated – chimera 17D yellow fever + DENV*)
2. tetravalente quimérica de Takeda (*Live attenuated – chimera DENV-2 + DENV 1,3, 4*)
3. Butantan-NIH (*DENV attenuated -mutations + DENV/DENV chimera*),
4. vacuna Glaxosmithkline-WRAIR (*Cell culture derived, inactivated*) y
5. MERCK (*Hawaii Biotech*).

A la fecha solo la vacuna Sanofi Pasteur (*Live attenuated – chimera 17D yellow fever + DENV*) ha completado las fases de investigación clínica necesarias para la comercialización de la vacuna.

La información sobre la eficacia y seguridad de esta vacuna se sostiene en base a 3 ensayos clínicos aleatorizados y controlados de fase III de acuerdo a los criterios de diseño de OM<sup>12</sup>. Dichos estudios pivotales fueron desarrollados en Tailandia<sup>6</sup> (CYD23)<sup>13</sup>, cinco países de Asia<sup>7</sup> (CYD14)<sup>14</sup> y cinco de América Latina (CYD15)<sup>15</sup>

Por otro lado una vez finalizados los estudios de fase III se realizó, un análisis metaanálisis de los ensayos anteriores<sup>16</sup>

Todos estos estudios presentan resultados globales y estratificados en base al punto final primario de eficacia (dengue virológicamente confirmado que ocurre en los 28 días posteriores la dosis 3) y puntos finales secundarios como eficacia de la vacuna contra dengue severo, hospitalizaciones, serotipos y a exposición previa a dengue salvaje. En todos los casos se valoró además la seguridad de la vacuna

En la tabla 2 se describen los resultados asociados al punto final primario en los diferentes estudios y en la tabla 3 los resultados de acuerdo a la edad de los sujetos incorporados en los diferentes ensayos clínicos

**Tabla 2**

Estudio	CYD 23		CYD 14		CYD 15	
	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%
General	30.2	(-13.4 a 56.6)	56.5	(43.8 a 66.4)	60.8	(52.0 a 68.0)

1	55.6	(-21.6 a 84.0)	50.0	(24.6 a 66.8)	50.3	(29.1 a 65.2)
2	9.2	(-75.0 a 51.3)	35.0	(-9.2 a 61.0)	42.3	(14.0 a 61.1)
3	75.3	(-375.0 a 99.6)	78.4	(52.9 a 90.8)	74.0	(61.9 a 82.4)
4	100	(24.8 a 100)	75.3	(54.5 a 87.0)	77.7	(60.2 a 88.0)

\* >28 días después de tres dosis (análisis por protocolo) Eficacia de la vacuna contra dengue virológicamente confirmado que ocurre en los 28 días posteriores la dosis 3

**Tabla 3**

Grupo de edad	EV (%) - IC 95%
Todas las edades (PP) N: CYD 293 casos / 19.282 personas año N: Placebo 354 casos / 9.611 personas año	59.2 (52,3 - 65,0)
Todas las edades (ITT) N: CYD 563 casos / 20.767 personas año N: Placebo 694 casos / 10.364 personas año	60.3 (55,7-64,5)
9–16 años (ITT) N: CYD 367 casos / 17.230 personas año N: Placebo 521 casos / 8.596 personas año	65.6 (60,7- 69,9)
<9 años* (ITT) N: CYD 196 casos / 3.532 personas año N: Placebo 173 casos / 1.768 personas año	44.6 (31,6- 55,0)

La frecuencia de eventos adversos atribuibles a la vacunación fue semejante al placebo y el riesgo global para todos los sujetos de hospitalizaciones por dengue virológicamente confirmado fue de 0.84 (IC95% 0.56-1.24) <sup>16</sup> y estratificado por edad en niños menores de nueve años el riesgo relativo de hospitalizaciones en el grupo de vacunados fue mayor en el grupo placebo 1.58 (IC95%0.83-3.02) <sup>14</sup> y para mayores de nueve años 0.50 (IC95% 0.29-0.86) <sup>15</sup>.

Los resultados de los estudios pivotaes descriptos permiten consensuar que la vacuna tetravalente quimérica de Sanofi Pasteur (Live attenuated – chimera 17D yellow fever + DENV), es eficaz y segura. Los mejores valores de eficacia se observaron en personas mayores de 9 años y se observó una posible señal en niños menores de nueve años donde el número de hospitalizaciones fue mayor en el grupo placebo que en el grupo tratado.

Condiciones como el escaso número de sujetos incorporados en el grupo placebo en el estudio CYD 14 podrían justificar los resultados obtenidos en niños menores de 9 años <sup>17</sup>.

Recientemente Sanofi Pasteur anunció que su vacuna contra el dengue, (*Live attenuated – chimera 17D yellow fever + DENV*), podría provocar casos más graves de dengue en algunas personas—una

advertencia que transmitió después de que la vacuna ya se administró a más de 700 000 niños en Filipinas.

Las personas que estarían en mayor riesgo son aquellas que no han estado infectadas con el virus dengue previamente.

En este nuevo análisis que evaluó la seguridad y eficacia de la vacuna a largo plazo reveló que “en un plazo más largo, podrían ocurrir más casos de enfermedades graves después de la vacunación, luego de una infección por dengue” basándose en seis años de valoración de datos clínicos en quienes han sido infectados con dengue y quiénes no.

Después de advertir que las personas sin infección previa podrían estar en mayor riesgo de sufrir dengue grave si reciben (*Live attenuated – chimera 17D yellow fever + DENV*), Sanofi propone actualizar la etiqueta de la vacuna para solicitar que los profesionales de la salud “evalúen la probabilidad de una infección previa por dengue en una persona, antes de vacunarla”

En términos generales, los valores de eficacia deben ser considerados como efectivos para un país, no solo por el valor absoluto obtenido en los ensayos clínicos pivotaes sino también por la carga de enfermedad a la que está expuesto un país o región <sup>18</sup>

En el caso de la enfermedad por virus de Dengue, en particular, conocer la carga enfermedad ocasionada por Dengue en Argentina es el factor más importante para considerar la incorporación de los Programas Nacionales de inmunización.

Nuestro país presenta zonas como el Noreste y el Conurbano de la Ciudad de Buenos Aires donde se ha registrado la mayor cantidad de casos de Dengue <sup>19</sup>, de todas formas es posible que exista un subregistro o infranotificación que no permita estimar el impacto real que tendría la vacuna de Dengue en estas regiones. En ausencia de esta información, los responsables de la formulación de políticas y los grupos consultivos de salud pública de los países afectados, pueden tener dificultades para formular recomendaciones y decisiones racionales sobre la forma de introducir nuevas vacunas.

#### **Es por ello que recomendamos:**

- **Incrementar la calidad de vigilancia epidemiológica para tener una mejor estimación de carga de enfermedad.**
- **Realizar una valoración de costos de enfermedad en base a todas las formas de presentación clínica de la enfermedad de Dengue**
- **Estimar de acuerdo a los valores de eficacia el número de casos prevenidos por la vacunación así como un análisis de costo efectividad y análisis de modelos predictivos de impacto de un programa de vacunación.**
- **Teniendo en cuenta que la eficacia de la vacuna varió entre personas primoinfectadas y no infectadas la recomendación es iniciar vacunación SOLO en zonas donde la seroprevalencia se encuentre por encima del 70%.<sup>20</sup>**

#### **Bibliografía**

1. Guía para el equipo de salud Nro.2 (4ta. edición) ISSN 1852-1819/ ISSN 1852-219X (en línea) <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/000000062cnt-guia-dengue-2016.pdf>
2. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL et.al. The global distribution and burden of dengue. Nature; 496: 504 - 507.

3. Brady OJ, Gething PW, Bhatt S, Messina JP, Brownstein JS, Hoen AG et al. Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012; 6: e1760.
4. WHO PAHO. Number of Reported Cases of Dengue and Severe Dengue (SD) in the Americas, by Country: Figures for 2015 (to week noted by each country) 2016. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&Itemid=270&gid=32910&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32910&lang=en)
5. WHO. Dengue y dengue grave. Nota descriptiva Abril de 2017. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/es/>
6. Documento de posición de la International Dengue Initiative. Abril 2016.
7. Giovacchini C, Mariscal ME, Varela T. Epidemiología de las arbovirosis emergentes en las Américas con foco en la Argentina. *Actualizaciones en SIDA e Infectología*. 2016; 24(93):1-17.
8. Boletín Integrado de Vigilancia. Dirección Nacional de Epidemiología y Análisis de Situación de Salud. N° 366. SE 26. Junio 2017. Disponible en: [http://www.msal.gob.ar/images/stories/boletines/boletin\\_integrado\\_Vigilancia\\_N366-SE26.pdf](http://www.msal.gob.ar/images/stories/boletines/boletin_integrado_Vigilancia_N366-SE26.pdf)
9. Gulber D.J *Trends Microbiol* 2002; 10(2):100-103 Epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health, social and economic problem in the 21st century.
10. GLOBAL VECTOR CONTROL RESPONSE 2017–2030 (Version 5.4) Background document to inform deliberations during the 70th session of the World Health Assembly
11. Guidelines for the clinical evaluation of dengue vaccines in endemic areas [http://www.who.int/immunization/documents/WHO\\_IVB\\_08.12/en/](http://www.who.int/immunization/documents/WHO_IVB_08.12/en/) Capeding MR, et al *Lancet* 2014; 834 1358-1365
12. Sabchareon A, Wallace D, Sirivichayakul C, Limkittikul K, Chanthavanich P, Suvannadabba S, et al. Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren: a randomised, controlled phase 2b trial. *Lancet* 2012; 380(9853):1559-1567.
13. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SRS, Ismail HI, 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; 384(9951):1358-1365.
14. 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; 372(2):113-123.
15. Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR, Deseda C, Chotpitayasunondh T, Dietze R, et al. Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. *N Engl J Med* 2015; 150727090428004
16. Gessner B, Halsey N Dengue vaccine safety signal: Immune enhancement, waning immunity, or chance occurrence? *Vaccine* 35 (2017) 3452–3456
17. Estimating the public health importance of the CYD-tetravalent dengue vaccine: Vaccine preventable disease incidence and numbers needed to vaccinate Bradford D. Gessner a, Annelies Wilder-Smith, *Vaccine* 34 (2016) 2397–2401



18. Boletín Integrado de Vigilancia Julio 2017 – Ministerio de Salud de la Nación argentina <http://www.msal.gob.ar/index.php/home/boletin-integrado-de-vigilancia> (acceso 23 de Julio 2017)
19. Weekly epidemiological record 27 MAY 2016, 91th YEAR No 21, 2016, 91, 265–284 <http://www.who.int/wer> (acceso 23 de Julio 2017)
20. WHO. Dengue vaccine: WHO position paper – July 2016. Weekly Epidemiological Record., 91 (30): 349-364 [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254470/1/WER9130\\_349-364.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254470/1/WER9130_349-364.pdf)
21. Ochoa Ortega M, Casanova Moreno M, Díaz Dominguez, M. Análisis sobre el dengue, su agente transmisor y estrategias de prevención y control. Rev. Arch Med Camagüey Vol 19(2)2015
22. Carvajal Encina F, Cuesta E. Se observan avances en el desarrollo de una vacuna contra el dengue. Ev Pediatr 2015; 11:3.