



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina**

**Año 2024
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**Dengue: desarrollo de vacunas preventivas
Una revisión sistemática
Dengue: development of preventive vaccines
A systematic review**

Alumno:

Kariny Pereira Mendonça
ORCID:0009-0001-8851-3761
kariny.pereiramendonca@alumnos.uai.edu.ar
Facultad de Medicina y Ciencias de la
SaludUniversidad Abierta
Interamericana

Tutor:

Gerardo Laube
ORCID:0000-0001-8140-0687
Gerardo.Laube@UAI.edu.ar
Facultad de Medicina y Ciencias de la
SaludUniversidad Abierta
Interamericana

Dengue: desarrollo de vacunas preventivas

Una revisión sistemática

Dengue: development of preventive vaccines

A systematic review

Autores: Pereira Mendonca Kariny, Laube Gerardo

Resumen

Introducción: El dengue es una enfermedad viral transmitida por un vector, que presenta 4 serotipos distintos. Esa infección por cualquier cepa viral puede ser asintomática o causar manifestaciones clínicas variables y únicas que van desde un síndrome febril leve hasta dengue grave. Por no tener un tratamiento que actúa de manera eficaz y las medidas de control del vector no tener el éxito esperado para prevenir o impedir la proliferación del virus, la formulación de una vacuna paso ser una medida efectiva para frenar el desarrollo de la enfermedad.

Material y métodos: La presente revisión sistemática ha utilizado buscadores como Pubmed y Google académico para búsqueda de artículos del tipo ensayo clínico y randomizado, encontrado artículos a respecto de dengue y vacunación. **Resultados:** (Se ha utilizado un total de 14 RCT para un análisis fundamentalístico de las variables predefinidas para entender sobre dengue y vacunación.). **Conclusión:** La Dengue es la enfermedad transmitida pela picadura de mosquito más difundida en todo mundo. Esa gran prevalencia evidencia la importancia de las vacunas frente al control de la enfermedad. Además, vale resaltar la atención necesaria para un test diagnostico debido a inmunización cruzada. Así concluimos que cuanto mayor el conocimiento sobre las vacunas hechas y las que están en fase de desarrollo, llevando en consideración un bueno diagnóstico es de suma importancia para el control de la enfermedad y sus consecuencias.

Palabras Clave: (Dengue; Serotipos; Vacunación; Prevención;)

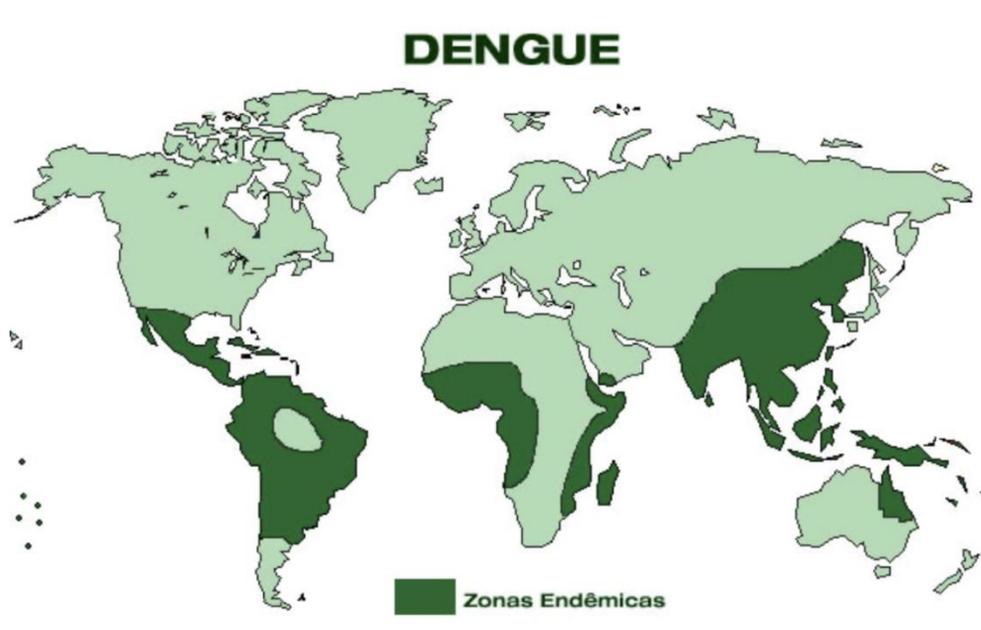
Abstract

Introduction: Dengue is a viral disease transmitted by a vector, which has 4 different serotypes. This infection by any viral strain can be asymptomatic or cause variable and unique clinical manifestations ranging from a mild febrile syndrome to severe dengue. Because there is no treatment that acts effectively and the vector control measures are not as successful as expected to prevent or impede the proliferation of the virus, the formulation of a vaccine becomes an effective measure to stop the development of the disease.

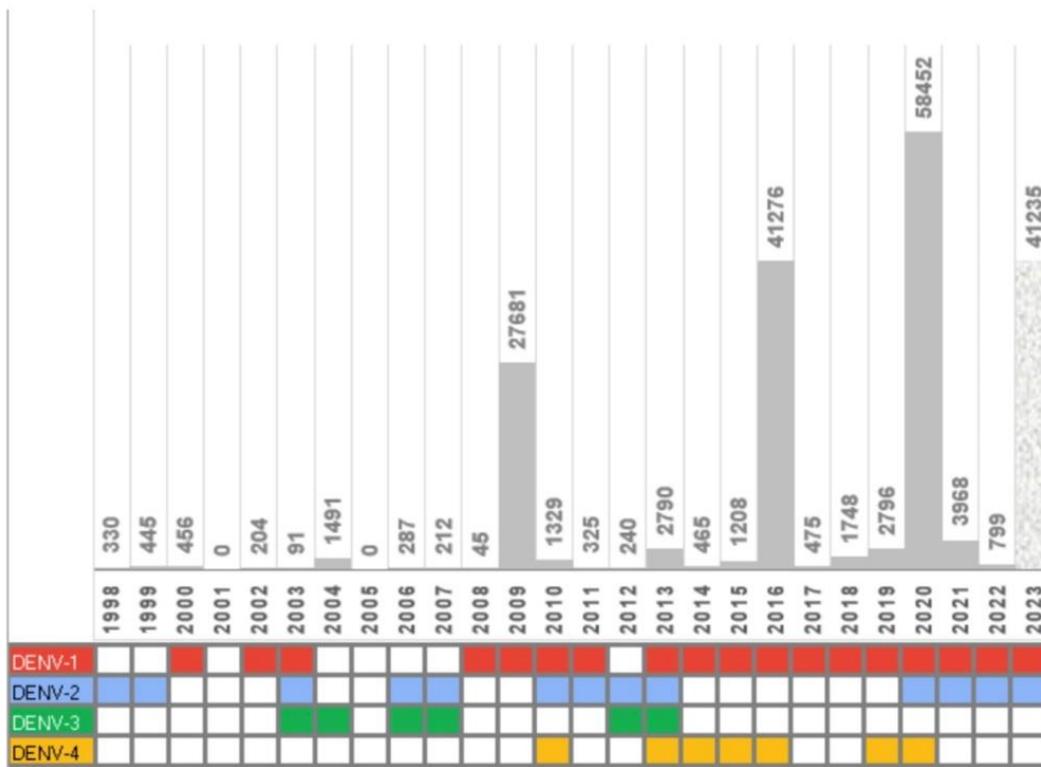
Material and methods: The present systematic review has used search engines such as Pubmed and Google academic to search for articles of the clinical and randomized trial type, finding articles regarding dengue and vaccination. **Results:** (A total of 15 RCTs have been used for a fundamentalistic analysis of the predefined variables to understand dengue and vaccination.). **Conclusion:** Dengue is the most widespread disease transmitted by mosquito bites in the world. This high prevalence shows the importance of vaccines in controlling the disease. Furthermore, it is worth highlighting the attention necessary for a diagnostic test due to cross-immunization. Thus we conclude that the greater the knowledge about the vaccines made and those that are in the development phase, taking into consideration a good diagnosis is of utmost importance for the control of the disease and its consequences.

Keywords: (Dengue; Serotypes; Vaccination; Prevention;)

Distribución del Dengue en el mundo



Número de casos y serotipos circulantes por año. Argentina. 1998 a 2023



SE1 a 52/53 años 1998 a 2022 y SE1 a SE14 2023
 Fuente: Dirección de Epidemiología, Ministerio de Salud de la Nación.

Artículos mencionados en este trabajo:

<i>Artículo</i>	<i>Tema Central</i>
<i>Desarrollo de vacuna contra el dengue: estado y futuro</i>	<i>Desarrollo de la vacuna.</i>
<i>¿Es posible la protección con la vacuna contra el dengue?</i>	<i>Eficiencia en la protección de la vacuna.</i>
<i>Aceptación de la vacuna contra el dengue y disposición a pagar</i>	<i>Relación económica y aceptación de la implementación de la vacuna del Dengue.</i>
<i>Adaptación del diagnóstico rápido</i>	<i>Mejoría del método del diagnóstico.</i>
<i>Vacuna contra el dengue, clave para la prevención</i>	<i>Eficacia de la prevención.</i>
<i>Desafíos en el desarrollo de una vacuna contra el dengue: una revisión exhaustiva del estado del arte</i>	<i>Desafíos encontrados en lo desenvolvimiento de una vacuna eficiente.</i>
<i>Vacunas contra el dengue, una actualización</i>	<i>Actualizaciones del desarrollo de la vacuna del Dengue.</i>
<i>Epidemiología genética de los virus del dengue en ensayos de fase III de la vacuna tetravalente contra el dengue CYD e implicaciones para la eficacia</i>	<i>Epidemiología y eficacia de los ensayos realizados.</i>
<i>Estado actual del dengue a un año de los objetivos de la OMS para 2010-2020</i>	<i>Actualización del Dengue por la OMS.</i>
<i>Objetivos y estrategias para el desarrollo de vacunas contra los virus del dengue</i>	<i>Métodos para el desarrollo de la vacuna contra el Dengue.</i>
<i>Vacuna autorizada contra el dengue: enigma de salud pública y desafío científico</i>	<i>Desafío científico</i>
<i>Experiencia de seguridad clínica de TAK-003 para el dengue: una nueva vacuna candidata tetravalente viva atenuada</i>	<i>Desarrollo de una nueva vacuna</i>
<i>Las infecciones irruptivas de la vacuna contra el dengue revelan propiedades de los anticuerpos neutralizantes relacionadas con la protección</i>	<i>Anticuerpos neutralizantes y protección</i>
<i>Eficacia y seguridad a largo plazo de una vacuna contra el dengue en regiones de enfermedad endémica</i>	<i>Eficacia y seguridad</i>

INTRODUCCIÓN

El virus del dengue 1 a 4 (DENV1-4) del género *Flavivirus* de la familia *Flaviviridae* es un virus que tiene como ácido nucleico un ARN de fita simple de sentido positivo transmitido por la picadura de un mosquito infectado que puede ser *Aedes Aegypti* o *Aedes Albopictus* (1-3). Estos cuatro serotipos son genéticamente distintos, pero aún están estrechamente relacionados. La infección por cualquier de los virus puede ser asintomática o causar manifestaciones clínicas variables y únicas que van desde un síndrome febril leve hasta dengue grave. El dengue grave cursa con cuadros de trombocitopenia, hemorragia, activación del complemento, niveles elevados de enzimas hepáticas, un aumento considerable en las citoquinas y quimiocinas lo que puede llevar insuficiencia orgánica, shock y, a veces, la muerte(4,5) Esta enfermedad infecciosa viral que ocurren anualmente y tiene una prevalencia global en aumento, está asociada con una alta morbilidad y mortalidad, lo que afecta y amenaza significativamente la salud pública de individuos que viven en regiones endémicas como áreas tropicales y subtropicales, con cerca de 400 millones de infectados(6,7). Disminuir la cantidad de mosquitos portadores del virus ha sido un objetivo imprescindible de los esfuerzos para el control de la enfermedad, pero estos esfuerzos no han tenido el éxito esperado en prevenir o impedir la propagación del dengue en lo ámbito mundial(8). Además, no hay un tratamiento que actúa de manera eficaz como un antiviral, así el soporte para los pacientes consiste en un tratamiento apenas de sostén(7).

Una de las conquistas más cruciales de la salud pública fue la vacunación, un método eficaz para prevenir ciertas enfermedades infecciosas. En lo contexto del dengue, la formulación de una vacuna se depara con una

cierta complejidad debido a sus diferentes serotipos (9). Es imprescindible que estas vacunas contra el dengue protegen contra las infecciones de todos los cuatro serotipos. Se han desarrollado al menos siete vacunas basadas en diferentes plataformas, incluidos virus vivos atenuados, virus inactivados, virus quiméricos vivos atenuados, virus de ADN y proteínas recombinantes, que se encuentran en diversas etapas de ensayos clínicos o estudios preclínicos (10). Recientemente la primera vacuna fue ofrecida. La misma tiene protección contra todas las variaciones del virus, pero la protección contra algunos serotipos y algunas edades de los pacientes es variable (8). En cualquiera programa de vacunación, tanto en las nuevas como en las en desarrollo es acompañado por muchos desafíos como desarrollaremos en lo recorre de este trabajo (9).

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del Estudio

Se configura como una revisión sistemática de la literatura para entender la eficacia y seguridad del desarrollo de la vacuna para el dengue.

Población de estudio

Artículos tipo ensayo clínico y ensayo randomizado publicados y buscados en plataformas como pubmed, Google académico, Medline, Cochrane library, que hacen referencia al desarrollo de las vacunas para el dengue.

Criterios de Inclusión

- Artículos que proveen información sobre el desarrollo de la vacuna del dengue.
- Artículos que retratan la utilización de la vacuna del dengue.
- Artículos que desarrollan la eficacia y seguridad de la vacuna.
- Ambos sexos y todas las edades.

Criterios de Exclusión

- Otras vacunas que no se aplican para el dengue.
- Pacientes que recibieron otras vacunas en el mismo periodo de estudio sobre la vacuna del dengue.

Selección y Tamaño de la Muestra

No aplica por ser una revisión sistemática de estudios ya publicados previamente.

Ámbito del estudio

Ámbito universitario de la Universidad Abierta Interamericana.

Descripción operacional de las variables

Intervención propuesta e Instrumento/s para recolección de los datos

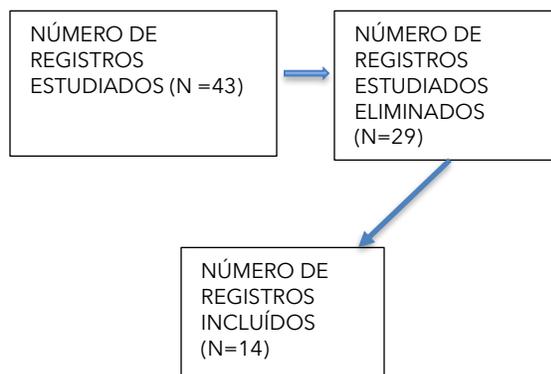
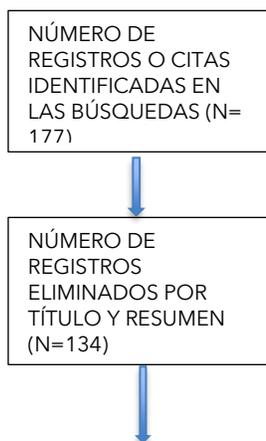
Después de una búsqueda meticulosa y exhaustiva de artículos científicos que se basen en el desarrollo de una vacuna preventiva para Dengue, se seleccionaron las variables cualitativas más relevantes para esta revisión.

Plan de Análisis de los Datos

Los artículos seleccionados fueron elegidos a partir de los bancos de datos del Pubmed, Google scholar y Cochrane library, fueron analizados después de la lectura del título y los abstracts salvo en el software Zotero. Por medio de los artículos hallados se utilizaron los criterios de inclusión y exclusión para elegir los artículos que sean más relevantes para esta investigación.

RESULTADOS

De la búsqueda bibliográfica efectuada se expone a continuación el diagrama de flujo



Desarrollo de vacuna contra el dengue: estado y futuro

(Dengue vaccine development: status and future) (4)

Los resultados encontrados están relacionados con el desarrollo y estado actual de las vacunas contra el dengue. La primera vacuna contra el dengue fue autorizada por CYD-TDV, una vacuna tetravalente viva atenuada con un esqueleto de virus doceite. La vacuna CYD-TDV demostró eficacia en clínicas y fue autorizada en 2015.

Sin embargo, la eficacia de la vacuna depende del estado serológico (seropositivo o seronegativo) del individuo.

Actualmente, se encuentran en fase de desarrollo tres vacunas tetravalentes vivas atenuadas:

1. DENVax, desarrollado por Takeda: consiste en un virus DENV-2 atenuado con tres virus quiméricos que contienen prM y proteínas de envoltura de DENV-1, DENV-3 y DENV-4 insertados en la "columna vertebral" de DENV-2.

2. Vacuna desarrollada por los Institutos Nacionales de Salud (NIH) y actualmente en fase clínica III en Brasil: consta de tres virus del dengue vivos atenuados con delecciones en una región no traducida y un virus quimérico con proteínas prM y envoltura DENV-2 en lugar de DENV-4 proteínas.
3. CYD-TDV, desarrollado por Sano Pasteur y ya autorizado en 20 países: consiste en un virus del dengue tetravalente atenuado con una "columna vertebral" del virus doceita.

Las vacunas prometedoras contra el dengue buscan abordar los desafíos relacionados con la eficacia y la aplicación en diferentes grupos de edad y poblaciones. Sin embargo, aún no se dispone de resultados definitivos sobre la eficacia de estas vacunas y es necesario completar los estudios en curso antes de que podamos sacar conclusiones definitivas.

¿Es posible la protección con la vacuna contra el dengue?

(Is Dengue Vaccine Protection Possible?) (5)

El estudio mencionado en el archivo proporcionado analiza la protección que brinda la vacuna contra el dengue. Los resultados se presentan en términos de negatividad serológica (Sero Neg Vacc) y positividad serológica (Sero Pos Vacc).

Para la negatividad serológica, los resultados son los siguientes:

- Suero Neg Vacc: 3/662
- Placebo: 3/337
- Proporción de individuos seronegativos: 0,51

Para la positividad serológica, los resultados son los siguientes:

- Sero Pos Vacc: 4/464
- Placebo: 30/2423
- Proporción de personas VIH positivas: 0,36

Estos resultados indican que la vacuna contra el dengue ofrece un cierto nivel de protección contra la enfermedad. La tasa de seronegatividad es de 0,51 para el grupo vacunado y 0,36 para el grupo de placebo, mientras que la tasa de seropositividad es de 0,11 y 0,088 para los grupos vacunado y placebo, respectivamente.

Aceptación de la vacuna contra el dengue y disposición a pagar

(Dengue vaccine acceptance and willingness to pay). (9)

Los resultados encontrados están relacionados con la accesibilidad a las vacunas contra la fiebre amarilla (EV) y la disposición a pagar (DAP) por las vacunas. Los estudios muestran que la accesibilidad a la vacuna DV está asociada con factores como el nivel socioeconómico (NSE), el conocimiento, la actitud y la práctica con respecto a la fiebre amarilla (KAP), la actitud hacia la vacunación y la experiencia personal de la fiebre amarilla (DF).

Además, los estudios indican que la CAP en relación con la DV se asocia positivamente con la DAP por la vacuna DV. Para mejorar la accesibilidad a la vacuna DV y la DAP, los programas de introducción de la vacuna DV deben abordar los factores asociados de manera específica al contexto. Por ejemplo, un estudio realizado en Indonesia encontró que a la mayoría de los participantes les gustaría recibir información sobre la transmisión y prevención del DENV, así como información sobre síntomas específicos del DF.

Además, los programas de introducción de la vacuna DV deberían incluir la capacitación de

profesionales de la salud, como enfermeras y médicos, y líderes religiosos, que probablemente sean las personas más confiables de las comunidades.

Los estudios también muestran que la confianza es uno de los factores más importantes en el éxito de cualquier programa de vacunación, y recibir asesoramiento sobre vacunación por parte de profesionales médicos se asocia con una mayor facilidad y una mejor DAP para la vacuna. Por lo tanto, es fundamental incluir información sobre el DENV y su prevención, así como información que mejore la actitud y la conciencia de los participantes y cambie su percepción sobre el DENV y el DF, lo que puede cambiar el comportamiento de vacunación.

Adaptación del diagnóstico rápido

(Adapting Rapid Diagnostic). (1)

Los hallazgos de la investigación incluyen un artículo científico titulado "Adaptación de pruebas de diagnóstico rápido para detectar infecciones históricas por el virus del dengue" publicado en Science en 2020. El artículo evalúa las clasificaciones tradicionales y revisadas de la OMS sobre la gravedad de la enfermedad del dengue y analiza el diagnóstico serológico del dengue. También cubre la dinámica y los determinantes de la fuerza de la infección por el virus del dengue en Nicaragua de 1994 a 2015, así como la seroprevalencia del dengue y el chikungunya dependiente de la edad en la provincia de Esmeraldas, en la costa de Ecuador. Además, los resultados incluyen un estudio sobre la reconstrucción de la dinámica de los anticuerpos y los historiales de infección para evaluar el riesgo de dengue.

Vacuna contra el dengue, clave para la prevención

(Dengue Vaccine A Key for Prevention) (6)

Los resultados encontrados están relacionados con un estudio clínico aleatorizado que evaluó la efectividad de la vacuna Dengvaxia®, una vacuna trivalente contra el dengue, en niños de 2 a 14 años en una región altamente endémica para el dengue en cinco países asiáticos. El estudio demostró que la vacuna Dengvaxia® es eficaz cuando se administra en un esquema de 0-6-12 meses en niños de 2 a 14 años, con una eficacia global del 56,5% (IC 95%: 43,8-66,4). La vacuna previno más del 80% de los episodios graves de dengue, reduciendo las hospitalizaciones en un tercio. La eficacia de la vacuna fue mayor en los subconjuntos inmunes

seropositivos al inicio del estudio y aumentó con la edad, lo que puede ser un indicador de exposición previa al dengue. El perfil de seguridad fue consistente con el perfil de seguridad observado en estudios anteriores, sin evidencia de dependencia de antibióticos en sujetos parcial o completamente vacunados. Los resultados confirman el impacto público potencial de la vacuna y respaldan la vacuna para reducir la carga de salud pública del dengue.

Desafíos en el desarrollo de una vacuna contra el dengue: una

revisión exhaustiva del estado del arte

(Challenges on the development of a dengue vaccine: a

comprehensive review of the state of the art) (2)
Los resultados de la búsqueda contienen un archivo PDF titulado "Desafíos en el desarrollo de una vacuna contra el dengue". El expediente analiza los desafíos y resultados de los ensayos clínicos de la vacuna Dengvaxia contra el dengue. Destaca las tasas variables de seroconversión para los cuatro serotipos de DENV, los niveles de viremia posvacunación y el desequilibrio en la infectividad de los serotipos de DENV en la vacuna. Los resultados plantean dudas sobre la eficacia de la vacuna y su capacidad para proporcionar protección heterotípica contra el DENV. Además, menciona la necesidad de una vacuna más eficaz que pueda generar anticuerpos neutralizantes contra los cuatro serotipos de DENV. La carpeta también aborda el grupo de edad objetivo de la vacuna.

Vacunas contra el dengue, una actualización

(Dengue Vaccines An Update) (10)

Los resultados de la investigación incluyen un documento titulado "Vacunas contra el dengue: una actualización" que proporciona información sobre varias vacunas contra el dengue, incluido su diseño molecular, eficacia, principales efectos secundarios e inmunogenicidad. El documento analiza tres vacunas contra el dengue: Dengvaxia®, TV003/TV005 y TAK003 (DENVax). Presenta datos sobre el diseño molecular, eficacia, efectos secundarios e inmunogenicidad de cada vacuna, basados en diferentes estudios y fuentes. La eficacia de estas vacunas varía del 45% al 82,2% en individuos seropositivos y seronegativos. El documento también describe los principales efectos secundarios y la inmunogenicidad de cada vacuna. Además, incluye las obras de los autores.

contribuciones y agradecimientos. El documento proporciona una descripción general completa de las características de estas vacunas contra el dengue, lo que lo convierte en un recurso valioso para comprender el estado actual del desarrollo de la vacuna contra el dengue.

Epidemiología genética de los virus del dengue en ensayos de fase III de la vacuna tetravalente contra el dengue CYD e implicaciones para la eficacia.

(Genetic epidemiology of dengue viruses in phase III trials of the CYD tetravalent dengue vaccine and implications for efficacy) (8)

Los resultados encontrados están relacionados con un estudio sobre la epidemiología genética del virus del dengue

El estudio incluyó dos encuestas CYD14 y CYD15, que se llevaron a cabo de acuerdo con las pautas de Buenas Prácticas Clínicas, los principios de la Declaración de Helsinki y las regulaciones de los países relevantes. Alguna información importante sobre el estudio incluye:

- Autores: Maia A. Rabaá, Yves Girerd-Chambaz, Cameron P. Simmons y otros
- Registro clínico: los estudios CYD14 y CYD15 se registraron en [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) con los identificadores NCT01373281 y NCT01374516, respectivamente.
- Metodología: El estudio utilizó un enfoque genético para analizar la epidemiología del virus del dengue.
- Participantes: Los estudios incluyeron pacientes de diferentes edades y orígenes, con el consentimiento informado de un padre o tutor para todos los participantes.
- Resultados: Los resultados del estudio se mantuvieron anónimos, con información sobre los datos y el país de aislamiento de los virus incluidos. Para obtener información más detallada sobre los resultados concretos del estudio sería necesario acceder al artículo completo y analizar las tablas y gráficos presentados.

Estado actual del dengue a un año de los objetivos de la OMS para 2010-2020

(Dengue current state one year before WHO 2010–2020 goals) (7)

Los resultados encontrados abordan el estado actual del dengue y las estrategias de prevención y tratamiento. El documento analiza la eficacia de la vacuna, las tasas de seroconversión, las opciones de diagnóstico de laboratorio, los tratamientos en curso

y la necesidad continua de investigación epidemiológica y esfuerzos de control de vectores. Además, resalta la importancia de considerar factores climáticos y económicos en la lucha contra el dengue. La información proporcionada en el documento es extensa y detallada, abarcando diversos aspectos relacionados con el dengue, desde la vacunación hasta las opciones de tratamiento en desarrollo.

Objetivos y estrategias para el desarrollo de vacunas contra los virus del dengue

(Targets and strategies for vaccine development against dengue viruses) (3)

Los resultados de la investigación incluyen un archivo titulado "Objetivos y estrategias para el desarrollo de vacunas contra el virus del dengue", que analiza la eficacia de una vacuna tetravalente contra el dengue en niños de América Latina, el efecto del estado serológico del dengue sobre la seguridad y la eficacia de la vacuna contra el dengue y la persistencia de la respuesta inmunológica y la seguridad de una dosis de refuerzo de la vacuna tetravalente contra el dengue en adolescentes y adultos que ya completaron la pauta de 3 dosis 4-5 años antes en América Latina. El expediente también cubre la eficacia de una vacuna quimérica tetravalente contra el dengue (DENVax) en monos *Cynomolgus* y la alteración de la respuesta trivalente del virus del dengue NS1. El documento proporciona información sobre el desarrollo y prueba de vacunas contra el dengue, incluida su seguridad, eficacia y posibles estrategias para el desarrollo de vacunas.

Vacuna autorizada contra el dengue: enigma de salud pública y desafío científico

(Licensed Dengue Vaccine: Public Health Conundrum and Scientific Challenge) (11)

Los resultados encontrados están relacionados con un estudio sobre la vacuna Dengvaxia, vacuna tetravalente contra la fiebre amarilla y las cuatro variedades del virus del dengue (DENV1, DENV2, DENV3 y DENV4)

La vacuna fue probada en más de 35.000 niños de entre 2 y 16 años en 10 países donde el dengue es endémico. Durante los dos primeros años de observación, la eficacia de la vacuna Dengvaxia varió entre el 30% y el 79% en 10 países diferentes, con una eficacia global del 56,8%. Sin embargo, durante el tercer año, la eficacia contra la hospitalización fue sólo del 16,7%, con un riesgo relativo de hospitalización de 1,6 en niños menores de 9 años y de 4,95 en niños de 5 años y menos. La vacuna Dengvaxia ha demostrado eficacia contra enfermedades leves a graves en niños que fueron vacunados cuando eran susceptibles. Sin embargo,

la eficacia de la vacuna fue menor en los niños que ya tenían anticuerpos contra el dengue antes de la vacunación.

Los investigadores han propuesto varias hipótesis para explicar los resultados clínicos observados durante las infecciones por DENV en niños vacunados, incluidas las diferencias en las respuestas inmunitarias entre niños de diferentes edades, los riesgos de trauma vascular asociados a la edad y la sensibilidad temporal a la enfermedad en individuos vacunados.

Los resultados del estudio muestran que la vacuna Dengvaxia tiene una eficacia variable y puede no ser tan eficaz como se esperaba. Estos resultados pueden tener implicaciones para el desarrollo de futuras vacunas contra el dengue y el diseño de ensayos clínicos de eficacia de estas vacunas.

Experiencia de seguridad clínica de TAK-003 para el dengue: una nueva vacuna candidata tetravalente viva atenuada

(Clinical Safety Experience of TAK-003 for Dengue Fever: A New Tetraivalent Live Attenuated Vaccine Candidate) (12)

Los resultados encontrados hacen referencia a la seguridad clínica de la vacuna TAK-003 para el dengue. Según el análisis de seguridad integrado, no se identificaron riesgos importantes hasta 36 meses después de la segunda dosis de la vacuna TAK-003. Se ha demostrado que la vacuna es bien tolerada, independientemente de la edad, el sexo o el estado serológico inicial del dengue en personas de 4 a 60 años. Aunque el perfil de seguridad de TAK-003 aún está evolucionando, estos hallazgos representan un avance alentador en la búsqueda de una vacuna tetravalente contra el dengue que sea bien tolerada por personas expuestas y no expuestas al dengue y que pueda integrarse en un enfoque multimodal para prevenir la enfermedad. en el futuro

Las infecciones irruptivas de la vacuna contra el dengue revelan propiedades de los anticuerpos neutralizantes relacionadas con la protección

(Dengue vaccine breakthrough infections reveal properties of neutralizing antibodies linked to protection) (13)

El archivo proporcionado contiene información sobre la vacuna tetravalente contra el dengue (CYD-TDV) y su eficacia en niños de Asia y América Latina. Los resultados encontrados incluyen la eficacia clínica y seguridad de la vacuna en niños sanos, así como la circulación del virus del dengue tipo 1 en humanos y la respuesta de anticuerpos neutralizantes en

infecciones secundarias. Los estudios citados abordan la protección potencial que ofrecen los anticuerpos neutralizantes altamente entrecruzados y ávidos derivados de infecciones secundarias por el virus del dengue. Los artículos antes mencionados brindan información sobre las propiedades de los anticuerpos neutralizantes y la eficacia de la vacuna contra el dengue en diferentes regiones.

Eficacia y seguridad a largo plazo de una vacuna contra el dengue en regiones de enfermedad endémica

(Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease)⁽¹⁴⁾
El archivo proporcionado se titula "Eficacia y seguridad a largo plazo de una vacuna contra el dengue en regiones endémicas". Describe un análisis a largo plazo de la eficacia y seguridad de una vacuna contra el dengue en regiones endémicas. El estudio incluyó a participantes que recibieron al menos una dosis de la vacuna y analizó la eficacia en función de la aparición de dengue sintomático y confirmado virológicamente de cualquier gravedad o serotipo. Además, el estudio evaluó la incidencia de hospitalizaciones y enfermedades graves, y realizó análisis estadísticos de las tasas de incidencia. Los análisis a largo plazo tuvieron como objetivo verificar la seguridad continua de la vacuna y la ocurrencia de hospitalizaciones por dengue confirmado por el virus. El estudio también incluyó análisis específicos por grupo de edad, que muestran una tendencia hacia un mayor riesgo relativo de hospitalización entre los niños más pequeños. Sin embargo, aún no se han aprobado pautas definitivas sobre el desequilibrio observado en niños más pequeños debido a datos clínicos limitados. El estudio fue publicado en "The New England Journal of Medicine" en 2015.

DISCUSIÓN

La revisión sistemática de la literatura sobre el dengue y la vacunación ha proporcionado una visión integral de los avances, desafíos y perspectivas en este campo. El dengue, una enfermedad viral transmitida por mosquitos, representa una carga significativa para la salud pública, con millones de casos anuales y un aumento global en su prevalencia.

La falta de un tratamiento eficaz y las limitaciones en las medidas de control del vector han destacado la necesidad de desarrollar vacunas como una estrategia clave para prevenir y controlar la propagación del virus del dengue. La revisión ha examinado diferentes aspectos, desde la epidemiología del virus hasta los ensayos clínicos de diversas vacunas.

Los resultados de los estudios revisados sugieren que la vacunación contra el dengue es una medida efectiva para reducir la incidencia de la enfermedad y prevenir casos graves. Sin embargo, se han identificado desafíos importantes, como la variabilidad en la eficacia de las vacunas según el estado serológico previo de los individuos y la necesidad de abordar la protección contra los cuatro serotipos del virus.

La vacuna CYD-TDV ha sido la primera en ser autorizada y utilizada en varios países, pero su eficacia ha mostrado variaciones en diferentes contextos y poblaciones. Otras vacunas, como DENVax, TAK-003, y otras en fase de desarrollo, muestran promesas, pero aún se requieren más investigaciones para comprender completamente su eficacia y seguridad.

Además, la aceptación y disposición a pagar por las vacunas, así como la confianza en los programas de vacunación, son aspectos cruciales que deben abordarse para garantizar el éxito de las estrategias de vacunación contra el dengue.

CONCLUSIONES

En conclusión, la vacunación contra el dengue se presenta como una herramienta fundamental en la prevención y control de esta enfermedad, pero se requiere un enfoque integral que considere la eficacia, la seguridad, la aceptación pública y la mejora continua de las vacunas existentes y en desarrollo. El conocimiento y la conciencia pública, junto con un buen diagnóstico, son esenciales para abordar los desafíos actuales y futuros asociados con el dengue y su vacunación.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Echegaray F, Laing P, Hernandez S, Marquez S, Harris A, Laing I, et al. Adapting Rapid Diagnostic Tests to Detect Historical Dengue Virus Infections. *Front Immunol.* 23 de julio de 2021;12:703887.
2. Pintado Silva J, Fernandez-Sesma A. Challenges on the development of a dengue vaccine: a comprehensive review of the state of the art. *J Gen Virol* [Internet]. 1 de marzo de 2023 [citado 19 de diciembre de 2023];104(3). Disponible en: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/jgv.0.001831>
3. Wang WH, Urbina AN, Lin CY, Yang ZS, Assavalapsakul W, Thitithanyanont A, et al. Targets and strategies for vaccine development against dengue viruses. *Biomed Pharmacother.* diciembre de 2021;144:112304.
4. Wilder-Smith A. Dengue vaccine development: status and future. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* enero de 2020;63(1):40-4.
5. Halstead SB. Is Dengue Vaccine Protection Possible? *Clin Infect Dis.* 7 de enero de 2022;74(1):156-60.
6. Thisyakorn U, Tantawichien T. Dengue vaccine: a key for prevention. *Expert Rev Vaccines.* 2 de junio de 2020;19(6):499-506.
7. Wellekens K, Betraains A, De Munter P, Peetermans W. Dengue: current state one year before WHO 2010–2020 goals. *Acta Clin Belg.* 4 de marzo de 2022;77(2):436-44.
8. Rabaa MA, Girerd-Chambaz Y, Duong Thi Hue K, Vu Tuan T, Wills B, Bonaparte M, et al. Genetic epidemiology of dengue viruses in phase III trials of the CYD tetravalent dengue vaccine and implications for efficacy. *eLife.* 5 de septiembre de 2017;6:e24196.
9. Harapan H, Fajar JK, Sasmono RT, Kuch U. Dengue vaccine acceptance and willingness to pay. *Hum Vaccines Immunother.* 3 de abril de 2017;13(4):786-90.
10. Torres-Flores JM, Reyes-Sandoval A, Salazar MI. Dengue Vaccines: An Update. *BioDrugs.* mayo de 2022;36(3):325-36.
11. Halstead SB. Licensed Dengue Vaccine: Public Health Conundrum and Scientific Challenge. *Am J Trop Med Hyg.* 5 de octubre de 2016;95(4):741-5.
12. Patel SS, Rauscher M, Kudela M, Pang H. Clinical Safety Experience of TAK-003 for Dengue Fever: A New Tetravalent Live Attenuated Vaccine Candidate. *Clin Infect Dis.* 8 de febrero de 2023;76(3):e1350-9.
13. Henein S, Adams C, Bonaparte M, Moser JM, Munteanu A, Baric R, et al. Dengue vaccine breakthrough infections reveal properties of neutralizing antibodies linked to protection. *J Clin Invest.* 1 de julio de 2021;131(13):e147066.
14. 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. 24 de
septiembre de 2015;373(13):1195-206.