

Eficacia y seguridad de la vacuna contra dengue



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto
Nacional de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

REVISIÓN RÁPIDA

Eficacia y seguridad de la vacuna contra dengue

Ciudad de Lima / Perú / febrero de 2018

Dr. César Cabezas Sánchez
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Víctor Suárez Moreno
Sub-Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Pedro Gustavo Valencia Vásquez
Director General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Patricia Caballero Ñopo
Responsable
Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Equipo redactor

Romina A. Tejada¹

Elizabeth Anaya¹

Karen Huamán¹

Revisado por

Patricia Caballero¹

Nora Reyes^{1,2}

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública, Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

² Dirección General de Enfermedades No Transmisibles, Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

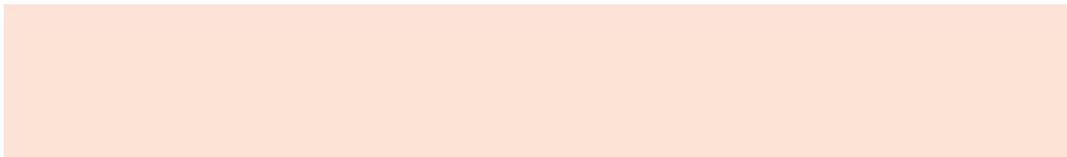


TABLA DE CONTENIDOS

MENSAJES CLAVE	7
RESUMEN EJECUTIVO	8
I. INTRODUCCIÓN	10
II. OBJETIVO	11
III. METODOLOGÍA	11
IV. RESULTADOS	12
V. CONCLUSIONES	18
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES	18
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS	18
VIII. FINANCIAMIENTO	18
IX. REFERENCIAS	18

MENSAJES CLAVE

- El dengue es endémico en Perú, con una incidencia acumulada a nivel nacional de 239,1 casos por cada 100 000 habitantes. En el 2017 se han notificado 76 093 casos de dengue, de los cuales el 35,8% (27 249) correspondieron a casos confirmados, el 88,6 % (67 451) a casos sin signos de alarma, 11% (8 390) casos con signos de alarma y 0,3% (252) casos graves. Hubo también 82 muertes reportadas hasta octubre 2017.
- Los departamentos que presentaron mayor número de casos (88,1%) han sido Piura, La Libertad Tumbes, Ica y Ancash; regiones que se afectaron por el Fenómeno del Niño Costero.
- Existe una vacuna contra los cuatro serotipos del virus Dengue (CYD-TDV o Dengvaxia®), la cual mostró en niños de 9 a más años de edad una moderada eficacia frente a todos los serotipos (54%); principalmente a DEN 4 (77%) y DEN 3 (75%), siendo menos efectivo para DEN 1 (50%) y DEN 2 (34%). La eficacia es superior (75%) en niños con seropositividad previa a la vacunación, mientras que en seronegativos es efectivo sólo frente a DEN 4. La vacuna presenta mayor eficacia para la prevención de casos sintomáticos (71%) que asintomáticos (34%).
- En relación a la seguridad se ha reportado mayor frecuencia de reacciones locales o sistémicas con la vacuna CYD-TDV frente a placebo, siendo las más frecuentes el dolor, como reacción local, y cefalea y malestar como reacciones sistémicas. No se ha reportado diferencias entre vacuna y placebo en la discontinuación por seguridad ni en la presencia de eventos adversos severos. En el seguimiento a corto plazo (25 meses post-vacunación) mostró un menor riesgo de hospitalizaciones por dengue y por dengue severo. Este menor riesgo no se mantuvo en el seguimiento a largo plazo (hasta 4 años); con excepción del grupo niños de nueve a más años quienes presentaron menor riesgo de hospitalizaciones por dengue a los tres años post-vacunación.
- En relación a la inmunogenicidad, estudios a corto plazo han reportado que la vacuna CYD-TDV produce una adecuada respuesta inmunológica tanto en niños y adolescentes como en adultos, con una mejor respuesta frente a DEN 4 y DEN 3, y una peor frente a DEN 1. Sin embargo, se ha reportado que, cinco años después de la vacunación de sujetos adultos, los títulos de UV-DENV y proteína E, así como el número de células B de memoria por total de células secretoras de anticuerpos IgG, es menor al de controles que presentaron la infección por dengue de manera natural.
- Si bien los reportes iniciales señalan que la vacuna es eficaz y segura en personas de 9 a más años; reportes recientes indican que sólo es eficaz en aquellos con infección previa de dengue, mientras que en aquellos que no incrementa el riesgo de formas severas.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

El dengue es endémico en Perú, con una incidencia acumulada a nivel nacional de 239,1 casos por cada 100 000 habitante. En el 2017, según fuentes del Ministerio de Salud, se han notificado 76 093 casos de dengue, de los cuales el 35,8% (27 249) correspondieron a casos confirmados. Del total, 88,6 % (67 451) han sido casos sin signos de alarma, 11% (8 390) casos con signos de alarma y 0,3% (252) casos graves. Hubo también 82 muertes reportadas hasta octubre 2017. Los departamentos que presentaron mayor número de casos (88,1%) fueron Piura, La Libertad, Tumbes, Ica y Ancash, regiones que se vieron afectadas por el Fenómeno del Niño Costero.

Existe en la actualidad una vacuna contra los cuatro serotipos del virus Dengue (CYD-TDV o Dengvaxia®), la cual mostró en estudios iniciales ser eficaz y segura en niños de 9 a 16 años; sin embargo, reportes recientes indicarían lo contrario. De ahí la necesidad de realizar una revisión sobre aspectos de eficacia y seguridad de la vacuna.

OBJETIVO

Revisar la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de la vacuna contra el virus Dengue.

METODOLOGÍA

Realizamos una búsqueda sistemática en Medline/Pubmed de revisiones sistemáticas. Igualmente, realizamos una búsqueda de evidencia en repositorios de ensayos clínicos, páginas institucionales de agencias gubernamentales, como la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), las instituciones Food and Drugs Administration (FDA) de los Estados Unidos y de Filipinas; y Google. Valoramos la calidad de las revisiones sistemáticas mediante la herramienta AMSTAR (Measurement Tool to Assess Reviews). La búsqueda, selección y extracción de datos fue realizada por una sola persona.

RESULTADOS

Mediante la búsqueda estratégica se identificaron siete revisiones sistemáticas, de las cuales se incluyeron dos, ambas con una valoración de alta calidad. En ambas revisiones la vacuna presenta moderada (reducción entre el 54% y 60% de casos) eficacia en la prevención de casos de dengue frente a todos los serotipos, siendo más efectiva frente al serotipo DEN 4 (77%) y menos efectiva para el serotipo DEN 2 (34 a 43%). La eficacia es superior (75%) en niños seropositivos a dengue previo a la vacunación, mientras que en niños seronegativos es efectivo solo frente a DEN 4. Finalmente, la vacuna es eficaz sólo

en niños de 9 a más años, y presentaría mayor eficacia para la prevención de casos sintomáticos (71%) que asintomáticos (34%).

En relación a la seguridad, se ha reportado mayor frecuencia de reacciones locales o sistémicas con la vacuna CYD-TDV frente a placebo, siendo la reacción local más frecuente el dolor, y entre las reacciones sistémicas cefalea y malestar. No se ha reportado diferencias entre vacuna y placebo en la suspensión de la vacuna debido a eventos adversos ni en la presencia de eventos adversos severos. En el seguimiento a corto plazo (25 meses post-vacunación) mostró un menor riesgo de hospitalizaciones y de dengue severo, que no se mantuvo en el seguimiento a largo plazo, con excepción de las hospitalizaciones por dengue en niños de nueve a más años y a los tres años post-vacunación. Finalmente, estudios a corto plazo han reportado que la vacuna CYD-TDV produce una adecuada respuesta inmunológica tanto en niños y adolescentes como en adultos, con la mejor respuesta frente a los serotipos DEN 4 y DEN 3, y la peor frente a DEN 1. Sin embargo, se ha reportado que, cinco años después de la vacunación de sujetos adultos, la presencia de algunos indicadores inmunológicos, es menor a la de las personas que presentaron la infección por dengue de manera natural.

Según un comunicado oficial de Sanofi Pasteur, el análisis a largo plazo de sus ensayos clínicos muestran que la vacuna da protección persistente en sujetos con infección previa a la vacunación; sin embargo, en aquellos sujetos que no han padecido dengue previamente se incrementa el riesgo de formas severas de dengue. En dicho sentido la FDA de Filipinas ordena la suspensión de las ventas, marketing y distribución de la vacuna CYD-TDV hasta que la empresa farmacéutica cumpla sus indicaciones, y conforma un grupo especial (Task Force) que revisará de manera extensa los documentos sometidos para la aprobación de la vacuna CYD-TDV, y emitirá recomendaciones. No encontramos nuevos estudios concluidos en los registros de ensayos clínicos; ni reportes de seguridad en la FDA de los Estados Unidos.

CONCLUSIONES

Si bien los reportes iniciales señalan que la vacuna es eficaz y segura contra los serotipos DEN 3 (75%) y DEN 4 (77%) en niños; reportes recientes indican que sólo es eficaz en personas con infección previa a dengue, mientras que en aquellos que no han tenido dengue previamente incrementaría el riesgo de formas severas de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Dengue, Vacuna.

I. INTRODUCCIÓN

1.1 Contexto clínico

El dengue es una enfermedad metaxénica transmitida por el vector *Aedes aegypti*. De los cuatro serotipos identificados (DEN1-4), tres se han reportado en el Perú (DEN1, DEN 2 y DEN4) (1,2). El cuadro clínico es variado, pudiendo tener desde una presentación asintomática o con síntomas generales (por ejemplo, fiebre y dolor retroocular y muscular), hasta formas severas que llevan a la muerte. Haber tenido un cuadro previo de dengue y ser menor de 15 años son factores de riesgo para dengue grave (3).

Según estimaciones de Bhatt et al., en el 2010 a nivel global ocurrieron 96 millones de infecciones aparentes por dengue, correspondiendo el 70% de casos a Asia y el 14% a América. Además, habrían 294 millones de infecciones inaparentes (4). Datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) indican que a octubre del 2017 se habían reportado 483 208 casos de dengue en el continente americano con una tasa de incidencia de 51,2 casos por 100 000 habitantes. Además, se registraron 1 228 eran casos graves y 253 muertes por dengue. Si bien la mayoría de casos se concentran en el cono sur (Argentina, Brasil, Chile, Paraguay y Uruguay) con 45,7% de los casos reportados, la mayor parte de casos severos (46,5%) y muertes (52,2%) ocurren en la región andina (Bolivia, Colombia, Ecuador, Perú y Venezuela) (5). Finalmente, se ha reportado que el dengue hemorrágico es responsable por 616 000 años de vida ajustados a discapacidad a nivel mundial (6).

El Perú es un país endémico para dengue, y debido a los fenómenos climáticos ocurridos recientemente, hemos observado un incremento de los casos reportados. Es así que según reporte del Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades a la Semana Epidemiológica 52 del 2017 se habían notificado 76 093 casos de dengue, tres veces más de los casos reportados al mismo periodo en el 2016; de los cuales el 35,8% (27 249) correspondieron a casos confirmados, el 88,6 % (67 451) a casos sin signos de alarma, 11% (8 390) casos con signos de alarma y 0,3% (252) casos graves. Además, se reportaron 82 muertes en el país hasta octubre de 2017. El incremento más marcado se presentó entre las semanas epidemiológicas 5 y 29, y en los departamentos de Piura, La Libertad Tumbes, Ica y Ancash (88,1%), regiones que se vieron afectadas por el Fenómeno del Niño Costero. En lo que va del año, se han notificado 130 casos de dengue, entre confirmados y probables, de los cuales 14 (10,8%) presentan signos de alarma y 112 (86,2%) casos fueron notificados por los departamentos de Ucayali, Loreto, Amazonas, Piura, Tumbes y Madre de Dios. La incidencia acumulada a nivel nacional es de 239,1 casos por cada 100 000 habitantes (5,7,8).

1.2 Descripción de la tecnología

El control del dengue tiene en la actualidad dos pilares compuestos por la vigilancia entomológica (control vectorial) y la vigilancia epidemiológica (diagnóstico oportuno y tratamiento de complicaciones); con los que se busca disminuir su incidencia y mortalidad. No existe, a la actualidad, un tratamiento curativo de la infección (9–11). Recientemente, otra posible intervención ha sido aprobada, la vacuna contra los cuatro serotipos del virus Dengue (CYD-TDV o Dengvaxia®), la cual ha sido probada en personas entre los 9 y 45 años, en un esquema de tres dosis separadas por un intervalo de seis meses cada una (12). La vacuna ha demostrado, en niños de 9 a 16 años residentes en países Latinoamericanos, una eficacia en la prevención de dengue del 64,7%, así como una eficacia del 80,3% en la prevención de hospitalizaciones y 90% en casos de dengue hemorrágico. También se ha reportado que la eficacia es mayor en niños seropositivos al virus Dengue previo a la vacunación (81,9%), que en los que son seronegativos (52,2%) (13). Inicialmente, la vacuna mostró no tener mayores efectos adversos que el placebo en dicha población (14,15); sin embargo, reportes recientes indicarían lo contrario (16). De ahí la necesidad de realizar una revisión como la presente sobre aspectos de eficacia y seguridad de la vacuna.

Es importante mencionar que existen en la actualidad dos vacunas tetravalentes vivas atenuadas contra el dengue, distintas de la vacuna CYD-TDV, las cuales están siendo investigadas en ensayos clínicos fase III (13,17). Así mismo hay un estudio de inmunogenicidad y seguridad de fase II de la vacuna CYD-TDV en adultos en India y en Estados Unidos (18,19). El presente reporte se limitará a la vacuna CYD-TDV por ser la única que cuenta con aprobación para su uso hasta el momento.

II. OBJETIVO

Revisar la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de la vacuna contra dengue.

III. METODOLOGÍA

3.1 Pregunta PICO

¿Cuál es la eficacia y seguridad de la vacuna contra el dengue?

P	Población en general
I	Vacuna contra el dengue
C	Placebo u otras vacunas distintas de la vacuna de dengue
O	Eficacia: casos de dengue, hospitalizaciones por dengue, y muerte por dengue Seguridad: eventos adversos, eventos adversos serios, y muerte.
D	Revisiones sistemáticas

3.2 Estrategia de búsqueda

Realizamos una búsqueda en Medline/Pubmed de revisiones sistemáticas bajo la siguiente estrategia de búsqueda: ("Dengue Vaccines"[Mesh] OR "dengue vaccine") AND ("systematic review") el 29 de enero del 2018. Realizamos también una búsqueda de evidencia en repositorios de ensayos clínicos (clinicaltrials.gov y clinicaltrial.eu), y páginas institucionales de agencias gubernamentales, como la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) y la Food and Drugs Administration (FDA) de los Estados Unidos y de Filipinas. Finalmente, actualizamos la estrategia de búsqueda de las revisiones sistemáticas identificadas, y realizamos una búsqueda en Google de reportes e informes en relación a aspectos de seguridad del uso de la vacuna contra dengue en países donde se haya aprobado su uso.

3.3 Selección de reportes

Una primera etapa incluyó la lectura, de títulos y resúmenes; y la segunda etapa la lectura a texto completo de las referencias identificadas en el paso previo, en ambos casos participó un solo revisor.

3.4 Extracción de información

La extracción de datos la realizó una sola persona. Consideramos información relacionada a la eficacia de la vacuna, representada por el número de casos, hospitalizaciones y muertes por dengue; y seguridad, representada por los eventos adversos, totales y serios, asociados a la vacunación, así como muerte.

3.5 Evaluación de la calidad metodológica

La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas fue evaluada por un solo revisor usando la herramienta AMSTAR (Measurement Tool to Assess Reviews) (20). Esta herramienta consta de 16 ítems distintos para evaluar los métodos usados en las revisiones sistemáticas. Cada ítem es respondido como: sí (claramente hecho), no (claramente no hecho), si parcial (parcialmente hecho), no se puede contestar o no aplicable. Cada respuesta "sí" corresponde a un dos puntos y cada respuesta sí parcial a un punto. Las revisiones sistemáticas con puntajes totales entre 21-32 puntos fueron consideradas de alta calidad, entre 11-20 puntos de moderada calidad, mientras que puntajes de 10 o menos fueron considerados de baja calidad.

IV. RESULTADOS

La estrategia de búsqueda identificó siete reportes de revisiones sistemáticas de los cuales se seleccionaron tres después de la lectura de títulos y resúmenes. De la lectura a texto completo se observó que el reporte de Malisheni et al., incluía nueve estudios, seis de los cuales también habían sido incluidos por la revisión de Agarwal et al., y que ambos se limitaban a estudios o

resultados en niños y adolescentes; por lo que incluimos el primer reporte al ser más completo (13,21). Incluimos también la revisión de Godói et al., por considerar en su búsqueda estudios tanto en niños como adultos (22). Actualizamos la estrategia de búsqueda en Embase/Ovid empleada por Malishendi et al., lo cual nos permitió identificar cuatro reportes más (23–26). No fue posible acceder a la estrategia de Godói et al., por lo que no realizamos su actualización.

4.1 Características de los estudios

Malisheni et al., incluyen nueve estudios en niños con edades que variaban entre 1 y 17 años, y realizan un meta-análisis de tres estudios que valoran la eficacia de la vacuna contra el virus dengue en la prevención de casos según el análisis por protocolo. Por otro lado, Godói et al., incluyen 10 estudios realizados en personas entre 2 y 45 años, e incluyen dos estudios en su meta-análisis de eficacia, según análisis por protocolo y por intención a tratar. Ambas revisiones coinciden en incluir ocho estudios, y en el meta-análisis de eficacia coinciden en dos estudios (13,22).

Entre los estudios identificados en la actualización de la revisión sistemática de Malishendi et al., encontramos tres análisis combinados, dos consideraban ensayos clínicos incluidos en ambas revisiones sistemáticas pero que exploraban distintos aspectos de la eficacia en base a la seropositividad a dengue previa a la vacunación, ajustada por edad, o en casos asintomáticos (24,26); y un análisis de seguridad de la vacuna que incluía 18 ensayos clínicos fases I a III en 26,356 sujetos sanos de 2 a 60 años de edad que recibieron al menos una dosis de la vacuna CYD-TDV o de placebo (23). Finalmente, un estudio presentaba resultados de inmunogenicidad a largo plazo (cinco años) en 23 adultos que participaron de un ensayo clínico fase II en Singapur (25).

4.2 Eficacia

Ambas revisiones sistemáticas reportan que la vacuna presenta moderada eficacia en la prevención de casos de dengue frente a todos los serotipos (reducción entre el 54% y 60% de casos), siendo más efectiva frente al serotipo DEN 4 y menos efectiva para el serotipo DEN 2 (Tabla 1) (13,22). Análisis combinados de ensayos clínicos han mostrado que la vacuna es más eficaz en el caso de niños con seropositividad a Dengue previo a la vacunación (24,26). Es así que Yang et al., reportan que, en niños de 2 a 16 años, la eficacia de la vacuna CYD-TDV es marcadamente mayor (75% frente a 22%) cuando existe seropositividad a Dengue previa a la vacunación; y que en el caso de niños seronegativos, la vacuna es efectiva sólo frente a DEN 4 (26). Así mismo, Olivera-Botello et al., reporta que la vacunación en niños seronegativos no es efectiva (9,3%; IC95%: -35,9 a 38,8%), mientras que en niños seropositivos sí (48,1%; IC95%: 35,2 a 58,5%) (24).

Se ha reportado también, que la eficacia aumenta con la edad (24,26), por ejemplo en niños menores de nueve años la vacuna no es efectiva, con una reducción no significativa de los casos de dengue del 23,7% (IC95%: -17,4 a 49,9%), en comparación con niños de nueve a más años donde la eficacia es del 43,9% (IC95%: 30,2 a 54,9%). De manera similar Yang et al., reportan que en niños seropositivos la eficacia frente a todos los serotipos aumenta con la edad, pasando de 35,9% (IC95%: -7,6 a 69,3%) en menores de 5 años, a 65,6% (IC95%: 40,3 a 84,2%) en niños de 6 a 8 años, 73,4% (IC95%: 62,6 a 82,1%) en niños de 9 a 11 años, y 80,6% (IC95%: 72,9 a 87,3%) en niños de 12 a más años (26). Finalmente, se ha reportado que la vacuna reduce el riesgo de casos sintomáticos, con una eficacia de 70,9% (IC95%: 51,2 a 83%), en mayor proporción que los casos asintomáticos, con una eficacia de 33,5% (IC95%: 17,9 a 46,1%) (24).

Tabla 1. Eficacia reportada por las revisiones sistemáticas incluidas.

Estudios	Eficacia*				
	Global	DEN 1	DEN 2	DEN 3	DEN 4
Godói (2017) ITT	60% (49 a 69%)	55% (45 a 62%)	43% (26 a 56%)	77% (67 a 84%)	77% (66 a 84%)
Godói (2017) PP	59% (52 a 65%)	50% (36 a 61%)	40% (19 a 55%)	75% (65 a 82%)	77% (65 a 84%)
Malisheni (2017) PP	54% (40 a 64%)	50% (36 a 61%)	34% (14 a 49%)	75% (65 a 82%)	77% (66 a 85%)
Yang (2018) MITT (+)	75% (68 a 82%)	70% (57 a 80%)	68% (50 a 82%)	78% (64 a 90%)	90% (80 a 100%)
Yang (2018) MITT (-)	22% (-6 a 43%)	15% (-23 a 45%)	-13% (-42 a 27%)	45% (-20 a 100%)	51% (20 a 73%)

* RRR (IC95%). ITT: intención a tratar; PP: por protocolo; MITT: modificación de intención a tratar; (+): seropositivos; (-): seronegativos.

4.3 Seguridad

En relación a la seguridad, los autores de ambas revisiones sistemáticas reportan que no hubo mayor diferencia frente al comparador (placebo u otra vacuna) en relación a reacciones sistémicas ni locales, con excepción de dolor, eritema e hinchazón, que se presentaron en menor frecuencia en el grupo que recibió la vacuna contra el Dengue. Además, Godói et al., reportan que hubo una disminución del riesgo de eventos adversos serios del 24% en el grupo que recibió la vacuna CYD-TDV (13,22). Por otro lado, Gailhardou et al., reportan que hubo una mayor frecuencia de pacientes con al menos una reacción local (50,9% frente a 40,1%) o sistémica (65,7% frente a 57,7%) en el grupo que recibió la vacuna CYD-TDV frente a placebo. La reacción local más frecuente fue dolor, mientras que las reacciones sistémicas más frecuentes fueron cefalea y malestar (23).

La discontinuación por seguridad fue similar entre grupos (0,3%). Los autores reportan que no hubo diferencias en los eventos adversos severos, tanto en su número como naturaleza, entre grupos; y que no hubo casos, relacionados a la vacunación, de muerte, reacción anafiláctica, ni eventos neutropénicos o viscerotrópicos. Los eventos adversos no incrementaron con el número de dosis ni en base a la seropositividad basal. Cabe mencionar que la seropositividad a Dengue previo a la vacunación no estuvo asociado con la presentación de eventos adversos. Se observó

menor riesgo de hospitalización (RR: 0,33; IC95%: 0,25 a 0,43) y de dengue severo (RR: 0,23; IC95%: 0,12 a 0,42) en el seguimiento temprano (hasta 25 meses posterior a la primera dosis de vacunación) del grupo que recibió la vacuna CYD-TDV. Los estudios a tres y cuatro años de seguimiento no muestran diferencia significativa en las tasas de hospitalización por dengue ni dengue severo, con excepción de hospitalizaciones a los tres años post-vacunación (RR: 0,50; IC95%: 0,29 a 0,86) en niños de nueve a más años de edad (23).

4.4 Inmunogenicidad

Se ha reportado que la vacuna CYD-TDV produce una adecuada respuesta inmunológica tanto en niños y adolescentes como en adultos, con la mejor respuesta frente a DEN 4 y DEN 3, y la peor frente a DEN 1 (22). Por otro lado, Malishendi et al., indica que existe elevada heterogeneidad para combinar los resultados, principalmente debido a distintos rangos de edad en la población. Finalmente, Velumani et al., realizó un estudio con el objetivo de medir en 23 sujetos adultos la duración de la respuesta inmune frente a antígenos del virus Dengue después de cinco años. Es así que reporta que los títulos de anticuerpos a UV-DENV y proteína E, detectados mediante técnica de ELISA, eran entre 10 a ≥ 200 veces menores en sujetos vacunados frente a sujetos que padecieron la enfermedad, y que 21 de 23 sujetos presentaban títulos bajos de anticuerpos para los cuatro serotipos de dengue. En los dos sujetos con títulos altos de anticuerpos se desconocía el estado de infección previo a la vacunación. Reportan también una baja eficacia de los anticuerpos frente a DEN 2 en modelos *in vivo*, y que el número de células B de memoria por total de células secretoras de anticuerpos IgG fue inferior a 0,5% (25).

4.5 Valoración del riesgo de sesgo

Ambas revisiones sistemáticas obtuvieron una valoración de alta calidad. En ambos casos no se informó sobre la existencia de un protocolo previo de revisión, ni sobre las fuentes de financiamiento. Además, la revisión sistemática de Godói et al., no proporciona los estudios excluidos ni los motivos de exclusión; ni presenta un análisis de sesgo de publicación (Tabla 2). A pesar de que ambas revisiones incluyen en su mayoría los mismos estudios, existe diferencias en la evaluación del riesgo de sesgo, Malisheni et al., considera que seis estudios presentan alto riesgo de sesgo de realización: cegamiento de participantes y del personal del estudio; este sesgo podría alterar los resultados de los estudios, mientras que Godói et al., considera que estos estudios presentan bajo riesgo de sesgo en estos aspectos. Es importante también, hacer mención de la elevada heterogeneidad reportada en los meta-análisis de efectividad global por intención a tratar, y de efectos adversos (13,22).

4.6 Búsqueda de literatura gris

En el caso de los registros de ensayos clínicos (clinicaltrials.gov y clinicaltrial.eu), ejecutamos una actualización de la búsqueda realizada por Malisheni et al., y no encontramos ningún reporte

nuevo en el caso del registro europeo; pero sí en el caso del registro de los Estados Unidos, con un estudio de seguridad post-comercialización que se desarrolla en Brasil y México, en 30,000 niños de 9 años a más y el cual actualmente está en fase de seguimiento y está acabará en junio del 2021 (NCT02948933).

En la búsqueda de literatura gris identificamos un comunicado oficial de Sanofi Pasteur del 29 de noviembre del 2017 en el cual se informa acerca de un nuevo análisis de datos a largo plazo (6 años) de sus ensayos clínicos, el cual indica que la vacuna da protección persistente en sujetos que han tenido dengue anteriormente; sin embargo, en aquellos sujetos que no han tenido infección previa incrementa el riesgo de formas severas (16). En nuestra revisión encontramos también dos documentos de la FDA de Filipinas (FDA Phillipines Advisory No. 2017-318 y 237), sobre el tema (Anexo 1). En el primero de ellos se ordena la suspensión de las ventas, marketing y distribución de la vacuna CYD-TDV hasta que la empresa farmacéutica cumpla sus indicaciones (27). En el segundo, se informa sobre la conformación, el 3 de diciembre de 2017, de un grupo especial (Task Force) que revisará de manera extensa los documentos sometidos para la aprobación de la vacuna CYD-TDV, y emitirá recomendaciones (28). La FDA de los Estados Unidos no ha aprobado el uso de esta vacuna.

Identificamos también un *position paper* de la Organización Mundial de la Salud del 2016, en el cual recomiendan que los países deberían considerar la inclusión de la vacuna CYD-TDV contra dengue en mayores de nueve años de edad que residen en áreas con alta carga de enfermedad, representada por una seroprevalencia de 70% o más en el grupo etario objetivo. En el caso de seroprevalencias entre 50 y 70%, la vacunación es efectiva pero tendrá un menor impacto. No se recomienda la vacunación en áreas con una seroprevalencia menor de 50% en el grupo etario a vacunar, tanto por su baja eficacia como por el riesgo potencial de dengue severo a largo plazo en sujetos seronegativos (12).

Cabe mencionar que, también se indica que la vacuna no ha sido probada en situaciones de brotes, por lo que no se recomienda su uso en dichos casos ni en mujeres embarazadas, lactantes, personas con VIH, inmunocomprometidos, viajeros o trabajadores sanitarios. Aún quedan temas de investigación pendientes como la frecuencia de casos de dengue grave en personas vacunadas y seronegativas antes de la vacunación. Finalmente, recomiendan que la vacunación se debe emplear como parte de una estrategia amplia incluyendo control vectorial, diagnóstico y tratamiento temprano de casos; además de, un sistema de vigilancia tanto de casos como de posibles eventos adversos de la vacuna (12).

Tabla 2. Evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas incluidas según AMSTAR.

Criterios	Godói (2017)	Malisheni (2017)
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes de PICO?	Sí	Sí
2. ¿El informe contiene una declaración explícita de que los métodos de revisión se habían establecido antes de la realización de la revisión y justificaba cualquier desviación significativa del protocolo?	No	No
3. ¿Los autores explicaron la selección de los diseños de estudios a incluir en la revisión?	Sí	Sí
4. ¿Los autores utilizaron una estrategia integral de búsqueda de literatura?	Sí parcial	Sí parcial
5. ¿Los autores realizaron la selección del estudio por duplicado?	Sí	Sí
6. ¿Los autores realizaron la extracción de datos por duplicado?	Sí	Sí
7. ¿Los autores proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	Sí parcial
8. ¿Los autores describieron los estudios incluidos con el detalle adecuado?	Sí parcial	Sí parcial
9. ¿Los autores utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?	Sí	Sí
10. ¿Los autores informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión?	No	No
11. ¿Utilizaron los autores los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?	Sí	Sí
12. ¿Evaluaron los autores el impacto potencial de riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?	Sí	Sí
13. ¿Los autores dieron cuenta de riesgo de sesgo en estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	Sí	Sí
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	Sí
15. ¿Realizaron los autores una investigación adecuada del sesgo de publicación y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?	No	Sí
16. ¿Los autores informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión?	Sí	Sí

V. CONCLUSIONES

Si bien los reportes iniciales señalaron que la vacuna es eficaz y segura contra los serotipos DEN 3 (75%) y DEN 4 (77%) en personas de 9 a más años de edad; reportes recientes indican que sólo es eficaz en aquellos con infección previa a Dengue, mientras que en los que no han tenido dengue previamente incrementaría el riesgo de formas severas de la enfermedad.

VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

Romina A. Tejada, Elizabeth Anaya y Karen Huamán formularon la estrategia de búsqueda, desarrollaron la síntesis y valoración crítica de hallazgos. Romina A. Tejada redactó la versión preliminar del documento, la cual fue revisada y aprobada por todo el equipo.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente revisión rápida fue financiada por el Instituto Nacional de Salud del Perú.

IX. REFERENCIAS

1. OMS | Dengue [Internet]. WHO. [citado 26 de febrero de 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/dengue/es/>
2. Bueno C. Enfrentando al dengue (I): tendencia y determinantes. Bol Epidemiol Lima. 2015;24(31):619-20.
3. Suárez-Ognio L, Arrasco J, Casapía M, Sihuincha M, Ávila J, Soto G, et al. Factores asociados a dengue grave durante la epidemia de dengue en la ciudad de Iquitos 2010–2011. Rev Peru Epidemiol. 2011;15(1):7 pp.
4. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. Nature. 2013;496(7446):504-7.

5. Organización Panamericana de la Salud. Reported Cases of Dengue Fever in th Americas, by Country or Territory 2017 [Internet]. 2017 [citado 29 de enero de 2018]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=1&Itemid=40734&lang=es
6. Mathers CD, Ezzati M, Lopez AD. Measuring the burden of neglected tropical diseases: the global burden of disease framework. PLoS Negl Trop Dis. 2007;1(2):e114.
7. Guzmán J. Situación Epidemiológica de dengue en el Perú. Bol Epidemiológico Perú. 2017;26(52):1628-30.
8. Guzmán J. Situación Epidemiológica de dengue en el Perú. Bol Epidemiológico Perú. 2018;27(1):5-7.
9. Dirección General de Salud Ambiental, Ministerio de Salud. Norma Técnica de Salud para la Implementación de la Vigilancia y Control del Aedes Aegypti, Vector del Dengue en el Territorio Nacional [Internet]. Lima - Perú: Ministerio de; 2011 feb [citado 7 de febrero de 2014] p. 63. Disponible en: http://www.digesa.sld.pe/publicaciones/descargas/NORMA%20Aedes%20aegypti_DSB.pdf
10. Ministerio de Salud. guía de práctica clínica para la atención de casos de dengue en el Peru. RM N° 087-2011/MINSA [Internet]. 2011 [citado 26 de febrero de 2016]. Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/dengue/4.GuiaMINSAA-DGSP.pdf>
11. Dirección General de Epidemiología. Directivas sanitarias para la vigilancia epidemiológica y diagnóstico de laboratorio de la fiebre de Chikungunya en el Perú y para la vigilancia epidemiológica del dengue [Internet]. 2015 [citado 29 de febrero de 2016]. Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/normas/2014/DS057-2014.pdf>
12. Organización Mundial de la Salud. Dengue vaccine: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec Relevé Épidémiologique Hebd 29 JULIO 2016 AÑO N° 91 N° 30 2016 91. 2016;349-364.
13. 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;8:863.
12. 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):113-23.
13. 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;373(13):1195-206.
16. Sanofi. Sanofi updates information on dengue vaccine [Internet]. 2017 [citado 29 de enero de 2018]. Disponible en: <https://mailserver.ins.gob.pe/service/home/~/?auth=co&loc=es&id=5162&part=3>

17. Wichmann O, Vannice K, Asturias EJ, de Albuquerque Luna EJ, Longini I, Lopez AL, et al. Live-attenuated tetravalent dengue vaccines: The needs and challenges of post-licensure evaluation of vaccine safety and effectiveness. *Vaccine*. 2017;35(42):5535-42.
18. Dubey AP, Agarkhedkar S, Chhatwal J, Narayan A, Ganguly S, Wartel TA, et al. Immunogenicity and safety of a tetravalent dengue vaccine in healthy adults in India: A randomized, observer-blind, placebo-controlled phase II trial. *Hum Vaccines Immunother*. 2016;12(2):512-8.
19. Lin L., Lyke K.E., Jarman R.G., Eckels K.H., Lepine E., Collard A., et al. Safety and immunogenicity of an as03B-adjuvanted dengue purified inactivated vaccine administered on three schedules to healthy U.S. adults. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;95(5 Supplement 1):425.
20. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
16. 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 Medica Indones*. 2017;49(1):24-33.
22. Godói IP, Lemos LLP, de Araújo VE, Bonoto BC, Godman B, Guerra Júnior AA. CYD-TDV dengue vaccine: systematic review and meta-analysis of efficacy, immunogenicity and safety. *J Comp Eff Res*. 2017;6(2):165-80.
23. Gailhardou S., Skiptrova A., Dayan G.H., Jezorwski J., Saville M., Van der Vliet D., et al. Safety Overview of a Recombinant Live-Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine: Pooled Analysis of Data from 18 Clinical Trials. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(7):e0004821.
24. Olivera-Botello G., Coudeville L., Fanouillere K., Guy B., Chambonneau L., Noriega F., et al. Tetravalent Dengue Vaccine Reduces Symptomatic and Asymptomatic Dengue Virus Infections in Healthy Children and Adolescents Aged 2-16 Years in Asia and Latin America. *J Infect Dis*. 2016;214(7):994-1000.
25. Velumani S, Toh YX, Balasingam S, Archuleta S, Leo YS, Gan VC, et al. Low antibody titers 5 years after vaccination with the CYD-TDV dengue vaccine in both pre-immune and naïve vaccinees. *Hum Vaccines Immunother*. 2016;12(5):1265-73.
26. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2018;66(2):178-84.
27. Food and Drug Administration. FDA Advisory 2017-318. Suspension of Sale/Marketing/Distribution of Sanofi Pasteur, Inc.'s Tetravalent Vaccine (Live, attenuated) (Dengvaxia) [Internet]. 2017. Disponible en: <http://www.fda.gov.ph/attachments/article/476894/FDA%20Advisory%20No.%202017-318.pdf>
28. Food and Drug Administration. FDA Advisory No. 2017-327 || Pharmaceutical Advisories [Internet]. Republic of the Philippines Food and Drug Administration. [citado 29 de enero de 2018]. Disponible en: <http://www.fda.gov.ph/advisories-2/pharmaceutical-2/480297-fda-advisory-no-2017-327>

Anexo 1



04 DEC 2017

FDA ADVISORY
No. **2017-318**

TO : THE GENERAL PUBLIC

SUBJECT : Suspension of Sale/Marketing/Distribution of Sanofi Pasteur, Inc.'s Tetravalent Vaccine (Live, Attenuated) (Dengvaxia)

On 29 November 2017, Sanofi Pasteur, Inc. (Sanofi) released an advisory providing updated information on the Dengue Tetravalent Vaccine (Live, Attenuated), the drug locally registered as Dengvaxia. The advisory contained information on the completion of a post-clinical trial study of the said product indicating potential risk to patients who have *not* had dengue prior to immunization.

In order to protect the general public, the Food and Drug Administration (FDA) immediately directed Sanofi to **SUSPEND** the sale/distribution/marketing of Dengvaxia and cause the **WITHDRAWAL** of Dengvaxia in the market pending compliance with the directives of the FDA. Sanofi was further directed to conduct an information dissemination campaign through Advisories, Dear Doctor Letters and Patient fora.

The FDA is closely coordinating with the Department of Health (DOH) for any adverse events/reactions that may be reported by the recipients following their immunization of the Dengvaxia, and will immediately take appropriate measures to protect the public.

All drug establishments, including consumers and non-consumer user (e.g. healthcare professionals) are enjoined to take part in the post marketing surveillance of Dengvaxia, by reporting to FDA any incident that reasonably indicates that Dengvaxia has caused or contributed to the death, serious illness, or serious injury to a consumer, a patient, or any person.



NELA CHARADE G. PUNO, RPh
Director General





FDA ADVISORY
No. **2017-327**

29 DEC 2017

TO : THE GENERAL PUBLIC

SUBJECT : CREATION OF A TASK FORCE THAT WILL REVIEW, SUBMIT RECOMMENDATIONS AND TAKE APPROPRIATE ACTIONS RELATING TO THE DENGUE TETRAVALENT VACCINE (LIVE, ATTENUATED), REGISTERED AS DENGVAXIA, AND THE TRANSMITTAL OF APPLICATIONS, LETTERS, REQUESTS, CORRESPONDENCE AND OTHER RELEVANT DOCUMENTS ONLY TO THE TASK FORCE SO CREATED.

In view of the recent clinical findings released by Sanofi Pasteur Inc. (SPI) on the possible effects of the Dengue Tetravalent Vaccine (Live, Attenuated), registered as Dengvaxia, (to those inoculated without prior history of dengue), the FDA created a Task Force (TF) on 3 December 2017, through FDA Personnel Order No. 2017-1019, to: conduct a comprehensive review of all the records relating to the approval of the said vaccine; submit appropriate recommendations; and take appropriate actions, having in mind its fundamental mandate to protect and promote the right to health of the people.

The TF was given the authority retrieve and retain custody of ALL files involving the said vaccine, pending the said review, issuance of recommendations, and the taking of appropriate actions, among others authorities.

The public is thus advised that all applications, requests, letters, correspondence and other documents related to Dengvaxia should be directly forwarded to the FDA Action Center (FDAC), Attention: Atty. Kevin Jardine S. Lozano, TF Dengvaxia, Secretary. Any and all documents transmitted to or by offices, other than the TF on Dengvaxia, shall not be considered official.


NELA CHARADE G. PUNO, RPh
Director-General/ Undersecretary