

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

Se observan avances en el desarrollo de una vacuna contra el dengue

Carvajal Encina F¹, Cuestas E²

¹UCIN Hospital de la Serena. Escuela de Medicina, Universidad Católica del Norte. La Serena. Elqui. (Chile).

²Cátedra de Clínica Pediátrica. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. (Argentina).

Correspondencia: Fernando Carvajal Encina, fcarvajal@ucn.cl

Palabras clave en inglés: dengue; vaccine.

Palabras clave en español: dengue; vacuna.

Fecha de recepción: 30 de abril de 2015 • Fecha de aceptación: 13 de mayo de 2015

Fecha de publicación del artículo: 20 de mayo de 2015

Evid Pediatr.2015;11:31

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Carvajal Encina F, Cuestas E. Se observan avances en el desarrollo de una vacuna contra el dengue. Evid Pediatr. 2015;11:31.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2015;11;31>

©2005-15 • ISSN: 1885-7388

Se observan avances en el desarrollo de una vacuna contra el dengue

Carvajal Encina F¹, Cuestas E²

¹UCIN Hospital de la Serena. Escuela de Medicina, Universidad Católica del Norte. La Serena. Elqui. (Chile).

²Cátedra de Clínica Pediátrica. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. (Argentina).

Correspondencia: Fernando Carvajal Encina, fcarvajal@ucn.cl

Referencia bibliográfica: 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;372:113-23.

Resumen

Conclusiones de los autores: la vacuna tetravalente contra el dengue (VTD) fue eficaz frente a dengue confirmado virológicamente (DCV) y DCV grave y dio lugar a un menor número de hospitalizaciones por DCV en cinco países de América Latina donde el dengue es endémico.

Comentario de los revisores: los datos sobre las correlaciones inmunológicas con esta vacuna son aún modestos, aunque parecen tener un importante impacto sobre la gravedad y mortalidad. El seguimiento a largo plazo de los vacunados será esencial para comprender si la disminución de la inmunidad de la vacuna predispone a los inmunizados a mayor riesgo de reinfección grave. Por ahora parece sensato esperar a que en un futuro cercano sea posible prevenir el dengue.

Palabras clave: dengue; vacuna.

Progress is being made in developing a vaccine against dengue

Abstract

Author's conclusions: the CYD-TDV dengue vaccine was efficacious against VCD and severe VCD and led to fewer hospitalizations for VCD in five Latin American countries where dengue is endemic.

Reviewers' commentary: data on immunologic correlates are still modest but appears to have a significant impact on severity and mortality. Long-term follow-up of vaccines will be essential to understand whether waning vaccine-elicited immunity predisposes recipients to more severe outcomes on subsequent natural infection. For now, pediatricians should remain optimistic that one day will be possible to prevent dengue.

Keywords: dengue; vaccine.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: evaluar la eficacia de una vacuna contra el dengue (VTD).

Diseño: ensayo clínico controlado aleatorizado, fase III.

Emplazamiento: Atención Primaria. Veintidós centros de salud en países de Latinoamérica con dengue endémico (nueve en Colombia, cinco en Brasil, cinco en México, dos en Puerto Rico y uno en Honduras).

Población en estudio: niños sanos de entre 9 y 16 años.

Intervención: entre junio de 2011 y marzo 2012 se asignó aleatoriamente a niños para recibir tres dosis (0, 6 y 12 meses) de placebo (solución de cloruro de sodio al 0,9%) o VTD (serotipos del 1 al 4). La aleatorización se realizó mediante un programa informático, generando bloques permutados de seis, estratificados por centro y grupo de edad (de 9 a 11 años o de 12 a 16 años). Un 10% de los niños de cada país fue escogido al azar, para conformar un subgrupo para evaluar la reactogenicidad y la inmunogenicidad.

Medición del resultado: el resultado primario medido fue la incidencia de dengue confirmado virológicamente (DCV), independientemente de la severidad o del serotipo infectante, que se presentó entre los meses 13 y 25 del estudio, en niños que recibieron las tres dosis y cumplieron con el protocolo establecido. Los resultados secundarios evaluados incluyeron la incidencia de DCV de cualquier serotipo, que se presentó entre los meses 0 y 25 (análisis por intención de tratar) y la incidencia de dengue ocurrida entre los meses 13 y 25, en aquellos que por alguna causa no cumplieron con el protocolo establecido. Se realizó análisis por intención de tratar según grupo etario, estado serológico basal y país. Además se estimó la eficacia contra el dengue grave, contra cualquier grado de dengue hemorrágico (de acuerdo a los criterios Organización Mundial de la Salud de 1997) y el número de hospitalizaciones por DCV. Para la medición se utilizó el número de casos y la densidad de incidencia (número de casos por 100 personas-año de exposición).

Resultados principales: se asignaron 20 869 niños a algunos de los grupos de intervención (13 920 a vacunar y 6949 a placebo, razón 2:1). La distribución de edad y sexo de los grupos fue similar. Un subgrupo (2000 niños) fue asignado para estudio de inmunogenicidad y reactividad. El 74,9% de ellos mostró una respuesta inmunológica preexistente para uno o varios de los serotipos de virus dengue, especialmente en el grupo de 12 a 16 años (83,8%). Se diagnosticaron 668 episodios de DCV, con una incidencia global entre los meses 13 y 25 de 3,8 casos por 100 personas-año de exposición (intervalo de confianza 95% [IC 95]: de 3,3 a 4,3) en el grupo control y de 1,5 casos por 100 personas-año de exposición (IC 95: de 1,3 a 1,7) en el grupo vacunado. La eficacia de la vacuna (fracción prevenida en expuestos) fue del 60,8% en el grupo que cumplió con el protocolo y del 64,7% (IC 95: de 58,7 a 69,8) en el análisis por intención de tratar. Esta fue mayor para el serotipo 4 y menor para el 2. La eficacia fue mayor en el grupo que tenía anticuerpos contra el dengue en condición basal respecto a los que no los tenían (del 83,7% frente al 43,2%). La eficacia para prevenir la hospitalización fue del 80,3% (IC 95: de 64,7 a 89,5) y para prevenir el dengue grave fue de 95,5% (IC 95: de 68,8 a 99,9) después de la primera inyección y del 91,7% (IC 95: de 31,4 a 99,8) después de la tercera. La tasa de eventos adversos serios fue igual en ambos grupos (0,6%).

Conclusiones: la VTD fue eficaz contra DCV y dengue grave y permitió disminuir las hospitalizaciones por esta causa.

Conflictos de intereses: varios de los autores declaran tener relaciones contractuales o han recibido apoyo económico por parte de Sanofi Pasteur, entidad que además de financiar el estudio, lo diseñó, realizó los análisis de las muestras y analizó los datos. Los autores contratados por Sanofi Pasteur tuvieron acceso completo a los datos del estudio y podrían dar fe de la integridad y exactitud de los datos y del análisis.

Fuente de financiación: Sanofi-Pasteur.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: el dengue es la enfermedad viral transmitida por mosquitos de mayor importancia por su potencial epidémico de alcance mundial. Se ha observado un aumento de 30 veces en su incidencia durante los últimos 50 años, con elevados costes humanos y económicos. Una gran parte de los afectados son niños, y es en las zonas endémicas una causa relativamente frecuente de enfermedad grave y de muerte. Las infecciones asintomáticas no dan lugar a una carga directa sobre los sistemas de la salud, pero contribuyen a la transmisión del virus. Las medidas de control vectorial han fracasado y a pesar de los esfuerzos concertados de las últimas cuatro décadas, no existe hasta ahora una vacuna disponible para proteger eficazmente a la población susceptible^{1,2}; en este sentido debe tenerse en cuenta que el desarrollo de una vacuna eficaz contra el dengue enfrenta dos dificultades: primero, que debe dar inmunidad para todos los serotipos, si no podría aumentar la incidencia de formas graves durante la reinfección por serotipos distintos, como ocurre en las reinfecciones naturales, y en segundo lugar, dada la gran variabilidad que se observa en las tasas de seroconversión, lograr un marcador biológico realmente predictivo de inmunogenicidad futura contra la infección.

Validez o rigor científico: se trata de un ensayo clínico bien diseñado. No está bien especificado en base a qué parámetros se calculó el tamaño de la muestra, ni por qué se escogió una razón de 2:1 entre vacunados y no vacunados. El rango de edad de la población (de 9 a 16 años) permite incluir un gran número de sujetos con inmunidad adquirida naturalmente. Es particularmente notable la diferencia entre las tasas de inmunización entre los seronegativos y los seropositivos basales (siendo significativamente mayor en los positivos previos). De los resultados del estudio no resulta obvio cómo debe interpretarse este fenómeno, referido particularmente a la respuesta a la reinfección o a la vacunación de viajeros seronegativos. Es importante resaltar que aún no se ha comprendido completamente la inmunopatología del dengue, lo que puede dificultar la interpretación de los resultados biológicos finales, especialmente por la variabilidad interensayo y la reactividad cruzada entre los distintos serotipos.

Importancia clínica: en los últimos cinco años se han logrado progresos notables en el desarrollo de vacunas contra el dengue y varios ensayos clínicos multicéntricos de fase II-III se diseñaron para determinar la eficacia de esta VTD. Los datos sobre las correlaciones inmunológicas de la inmunidad son aún modestos, aunque parecen tener un importante impacto sobre la gravedad y mortalidad por dengue. Desde el punto de vista de la salud pública, las tasas de seroprotección global y específica deberían ser bastante mayores, aunque habría que considerar meticulosamente en estudios coste-beneficio el impacto que presentan sobre la morbilidad y la mortalidad^{3,4}. El seguimiento a largo plazo de los vacunados será esencial para comprender si la disminución de la inmunidad de la vacuna predispone a los inmunizados a mayor riesgo de reinfección grave. También sería recomenda-

ble conocer específicamente cuán eficaz es la vacuna si se tomara como respuesta la prevención de formas graves de dengue.

Aplicabilidad a la práctica clínica: con la evidencia actualmente disponible es sensato esperar a que los resultados de la eficacia inmunitaria sean mayores, especialmente en algunos serotipos, y que los estudios de seguimiento den datos concluyentes sobre la gravedad en los reinfectados. Tampoco la vacuna se probó en niños seronegativos de países no afectados que eventualmente pudieran viajar a regiones endémicas ni se conoce los potenciales efectos sobre las tasas de conversión inmunitaria, ni la respuesta a la reinfecciones.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013;496:504-7.
2. Stahl HC, Butenschoen VM, Tran HT, Gozzer E, Skewes R, Mahendradhata Y, et al. Cost of dengue outbreaks: literature review and country case studies. *BMC Public Health*. 2013;13:1048.
3. Rothman AL. Immunity to dengue virus: a tale of original antigenic sin and tropical cytokine storms. *Nat Rev Immunol*. 2011;11:532-43.
4. Thomas SJ, Endy TP. Critical issues in dengue vaccine development. *Curr Opin Infect Dis*. 2011;5:442-50.