

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

Eficacia de una vacuna tetravalente contra el dengue en niños y adolescentes sanos

Ochoa Sangrador C¹, Andrés de Llano JM²

¹Servicio de Pediatría. Complejo Asistencia de Zamora. Zamora. España.

²Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial Universitario de Palencia. Palencia. España.

Correspondencia: Carlos Ochoa Sangrador, cochoas2@gmail.com

Palabras clave en español: dengue; niño; vacunas contra el dengue.

Palabras clave en inglés: dengue; child; dengue vaccines.

Fecha de recepción: 15 de febrero de 2019 • **Fecha de aceptación:** 11 de marzo de 2020

Fecha de publicación del artículo: 8 de abril de 2020

Evid Pediatr. 2020;16:17.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Ochoa Sangrador C, Andrés de Llano JM. Eficacia de una vacuna tetravalente contra el dengue en niños y adolescentes sanos. Evid Pediatr. 2020;16:17.

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=2020;16:17>.

©2005-20 • ISSN: 1885-7388

Eficacia de una vacuna tetravalente contra el dengue en niños y adolescentes sanos

Ochoa Sangrador C¹, Andrés de Llano JM²

¹Servicio de Pediatría. Complejo Asistencia de Zamora. Zamora. España.

²Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial Universitario de Palencia. Palencia. España.

Correspondencia: Carlos Ochoa Sangrador, cochoas2@gmail.com

Artículo original: Biswal S, Reynales H, Sáez-Llorens X, López P, Borja-Tabora C, Kosalaraksa P, *et al.* Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 2019;381:2009-2019.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: la vacuna tetravalente TAK-003 fue eficaz contra el dengue sintomático en países en los que la enfermedad es endémica.

Comentario de los revisores: los datos preliminares sugieren que la vacuna TAK-003 es eficaz y segura para prevenir el dengue. Aunque la vacuna no estaría indicada en España, por no ser zona endémica, sí lo estaría en regiones endémicas de América o Asia, así como para los viajeros que fueran a desplazarse a zonas de riesgo.

Palabras clave: dengue; niño; vacunas contra el dengue.

Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children and adolescents

Abstract

Conclusions of the authors of the study: tetravalent dengue vaccine (TAK-003) was efficacious against symptomatic dengue in countries in which the disease is endemic.

Reviewers' comment: preliminary data suggest that the TAK-003 vaccine is efficacious and safe to prevent dengue. Although the vaccine would not be indicated in Spain, as it is not an endemic zone, it would be applicable in regions of America or Asia, as well as for travelers who are going to travel to risk areas.

Key words: dengue; child; dengue vaccines.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: evaluar la eficacia, la seguridad y la inmunogenicidad de dos dosis de una vacuna tetravalente contra el dengue (TAK-003) en niños y adolescentes sanos de 4 a 16 años que viven en América Latina y Asia.

Diseño: ensayo clínico de fase 3, triple ciego, aleatorizado, controlado con placebo.

Emplazamiento: es un estudio multicéntrico internacional en 26 lugares en los que el dengue es endémico (Brasil, Colombia, República Dominicana, Nicaragua, Panamá, Filipinas, Sri Lanka y Tailandia).

Población de estudio: 20 099 niños y adolescentes de 4 a 16 años de edad, sanos. La intervención se llevó a cabo entre septiembre de 2016 y marzo de 2017.

Intervención: fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 2:1 para recibir dos dosis de 0,5 ml de vacuna o placebo, con 3 meses de separación. La estratificación se realizó según la región (región de Asia-Pacífico o América Latina) y la edad (de 4 a 5 años, de 6 a 11 años, o de 12 a 16 años). Una subpoblación de 4000 de los 20 099 participantes seleccionada aleatoriamente se utilizó para evaluaciones adicionales de seguridad e inmunogenicidad. El estudio fue triple ciego (investigadores, pacientes y familiares y patrocinadores). La administración se realizó de forma subcutánea, en la parte superior del brazo.

Medición del resultado: la medida principal del efecto fue el diagnóstico clínico de dengue confirmado virológicamente por cualquier serotipo del virus desde 30 días después de la segunda dosis hasta al menos 12 meses después, periodo extendido hasta que aparecieran al menos 120 casos (fase I de seguimiento). El seguimiento se extendió 6 meses más (fase 2) para la evaluación de las medidas de efecto secundarias: diagnóstico de serotipos individuales de dengue, frecuencia por países y dengue que precisa ingreso. Se realizó un seguimiento adicional de 3 años (fase 3) para la evaluación de la eficacia y seguridad a largo plazo. Se realizaron pruebas de detección genética y serología de dengue en la fase aguda y hematocrito, enzimas hepáticas y recuento de plaquetas en las fases aguda y de convalecencia. Se midieron niveles seriados de anticuerpos neutralizantes hasta los 450 días y, luego, en los participantes en la fase 3, anualmente. Las evaluaciones de seguridad incluyeron la evaluación de reacciones locales y eventos adversos sistémicos durante 7 o 14 días y de eventos adversos no esperados durante 28 días después de cada vacunación.

Resultados: de los 20 099 participantes aleatorizados, 20 071 recibieron al menos una dosis de vacuna y el 97% completaron la fase I. Las características basales fueron similares en los dos grupos de tratamiento. La edad media de los participantes en la población por protocolo fue 9,6 años, el 28% de los participantes fueron seronegativos al inicio del estudio, y la distribución estuvo equilibrada entre la región de Asia-Pacífico (46,5%) y América Latina (53,5%).

Se confirmaron 78 casos entre los 13 380 que recibieron vacuna (0,5 por 100 personas/año) y 199 entre los 6687 que recibieron placebo (2,5 por 100 personas/año). En un análisis por protocolo, la eficacia para cualquier serotipo fue del 80,2% (intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 73,3 a 85,3). Se obtuvieron resultados similares en un análisis por intención de tratar. El análisis exploratorio de las medidas de efecto secundarias mostró que la vacuna tenía un 97,7% de eficacia contra DENV-2, un 73,7% de eficacia contra DENV-1 y un 62,6% de eficacia contra DENV-3. Los resultados para la eficacia contra DENV-4 no fueron concluyentes (63,2%; IC 95: -64,6 a 91,8). En general, la eficacia fue ampliamente similar en todos los rangos de edad (72,8 a 83,3%) y entre los participantes que fueron seronegativos al inicio (74,9%) y aquellos que fueron seropositivos (82,2%). Se notificaron un total de dos casos de dengue grave (ambos DENV-3) y cinco casos de fiebre hemorrágica por dengue (3 DENV-2 y 2 DENV-3).

El porcentaje de participantes con eventos adversos graves fue similar en el grupo de vacuna y en el grupo de placebo (3,1 y 3,8%, respectivamente). Hubo cinco muertes durante la fase I del ensayo, según los investigadores no relacionadas con el ensayo.

Conclusión: TAK-003 fue eficaz contra la fiebre del dengue virológicamente confirmada en niños y adolescentes sanos de 4 a 16 años de edad, independientemente de la exposición

previa al dengue. Este ensayo sigue en curso y los datos a más largo plazo serán importantes para definir mejor la eficacia y el perfil de seguridad de esta vacuna candidata.

Conflicto de intereses: no se indican.

Fuente de financiación: estudio financiado por Takeda Vaccines; TIDES ClinicalTrials.gov number, NCT02747927

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la frecuencia del dengue ha aumentado espectacularmente en los últimos 50 años, casi la mitad de la población mundial vive en zonas de infección endémica. El espectro clínico varía desde una infección asintomática hasta una enfermedad grave, potencialmente mortal. Aunque la infección proporciona una inmunidad duradera, son posibles nuevas infecciones por otros serotipos. Existe una vacuna tetravalente basada en el virus de la fiebre amarilla que muestra una eficacia del 56 al 61% frente a infección confirmada^{1,2}, pero se asocia a alto riesgo de dengue grave en población seronegativa, por lo que su uso se limita a sujetos previamente infectados³. Este ensayo clínico presenta los resultados preliminares de una nueva vacuna en población pediátrica.

Validez o rigor científico: es un ensayo clínico bien diseñado y ejecutado. La población, intervención y medidas de resultado están bien definidas. Los procedimientos de aleatorización y enmascaramiento son correctos y hay un bajo porcentaje de pérdidas. Los grupos comparados están balanceados y se realizó análisis por protocolo y por intención de tratar. No se ha completado el seguimiento extendido del estudio, por lo que algunos objetivos solo podrán ser evaluados con el tiempo. Debido al bajo riesgo de formas graves, el estudio no ha podido mostrar eficacia en su prevención.

Interés o importancia clínica: esta nueva vacuna tetravalente frente al dengue (TAK-003) presenta una eficacia del 80,2% (IC 95: 73,3 a 85,3). Hay que vacunar a 54 niños para evitar un caso (número necesario a tratar; IC 95: 45 a 68)*. La eficacia observada es cuantitativamente importante, superior a la eficacia proyectada por los autores en la estimación del tamaño muestral, que era del 60%, y superior a la observada con la vacuna actualmente disponible^{1,2}. Aunque no se ha completado el seguimiento, la vacuna no parece asociada a un mayor riesgo de efectos adversos. No disponemos de información sobre su coste-efectividad.

Aplicabilidad en la práctica clínica: los datos preliminares sugieren que la vacuna TAK-003 es eficaz y segura para prevenir el dengue. Aunque la vacuna no estaría indicada en España, por no ser zona endémica, sí que sería aplicable en

* Calculado por los autores del comentario.

regiones endémicas de América o Asia, así como para viajeros que fueran a desplazarse a dichas zonas. Habrá que esperar a la finalización del seguimiento para contar con más información sobre su eficacia y seguridad.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SR, 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;384:1358-65.
2. Villar LA, Rivera-Medina DM, Arredondo-García JL, Boaz M, Starr-Spires L, Thakur M, *et al.* Safety and immunogenicity of a recombinant tetravalent dengue vaccine in 9-16 year olds: a randomized, controlled, phase II trial in Latin America. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32:1102-9.
3. Sridhar S, Luedtke A, Langevin E, Zhu M, Bonaparte M, Machabert T, *et al.* Effect of dengue serostatus on dengue vaccine safety and efficacy. *N Engl J Med.* 2018;379:327-40.