

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

Una nueva vacuna en la lucha contra el dengue

Aizpurua Galdeano P¹, Cuestas Montañés E²

¹Pediatra de Atención Primaria. San Sebastián. España.

²Hospital Privado Universitario de Córdoba. Córdoba. Argentina.

Correspondencia: Pilar Aizpurua Galdeano: 19353pag@gmail.com

Palabras clave en español: dengue: prevención y control; vacunas contra el dengue.

Palabras clave en inglés: dengue: prevention and control; dengue vaccines.

Fecha de recepción: 19 de julio de 2024 • **Fecha de aceptación:** 29 de julio de 2024

Fecha de publicación del artículo: 4 de septiembre de 2024

Evid Pediatr. 2024;20:34.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Aizpurua Galdeano P, Cuestas Montañés E. Una nueva vacuna en la lucha contra el dengue. Evid Pediatr. 2024;20:34.

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=2024;20:34>.

©2005-24 • ISSN: 1885-7388

Una nueva vacuna en la lucha contra el dengue

Aizpurua Galdeano P¹, Cuestas Montañés E²

¹Pediatra de Atención Primaria. San Sebastián. España.

²Hospital Privado Universitario de Córdoba. Córdoba. Argentina.

Correspondencia: Pilar Aizpurua Galdeano: 19353pag@gmail.com

Artículo original: Kallás EG, Cintra MAT, Moreira JA, Patiño EG, Braga PE, Tenório JCV, et al. Live, Attenuated, Tetravalent Butantan-Dengue Vaccine in Children and Adults. *N Engl J Med.* 2024;390:397-408.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: una dosis única de la vacuna contra el dengue Butantan-DV previno el DENV-1 y el DENV-2 sintomáticos, independientemente del estado serológico del dengue al inicio del estudio, durante 2 años de seguimiento.

Comentario de los revisores: Butantan-DV se ha mostrado eficaz y segura en la prevención del dengue sintomático frente a DENV-1 y DENV-2, incluso en niños de 2 o más años, independientemente del estado serológico inicial. Parece una prometedora vacuna para una enfermedad que actualmente es un problema importante de salud pública en muchos países y una amenaza para otros en los que la idoneidad climática para el dengue está aumentando.

Palabras clave: dengue: prevención y control; vacunas contra el dengue.

A new vaccine in the fight against dengue

Authors' conclusions: a single dose of Butantan-DV prevented symptomatic DENV-1 and DENV-2, regardless of dengue serostatus at baseline, through 2 years of follow-up.

Reviewers' commentary: in this study, Butantan-DV has been shown to be effective and safe in the prevention of symptomatic dengue against DENV-1 and DENV-2, even in children 2 years of age or older, regardless of the initial serological status. It looks like a promising vaccine for a disease that is currently a major public health problem in many countries and a threat to others where climatic suitability for dengue is increasing.

Key words: dengue: prevention and control; dengue vaccines.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: evaluar la eficacia a dos años de seguimiento de una dosis única de la vacuna contra el dengue Butantan-DV para la prevención de enfermedad sintomática virológicamente confirmada, independientemente de la historia de exposición al dengue, desde los 28 días posteriores a la inmunización y describir los efectos secundarios hasta 21 días después de la misma (objetivos primarios). Los objetivos secundarios consistieron en evaluar la eficacia de la vacuna según la edad, el estado serológico del dengue al inicio del estudio y según el serotipo viral del dengue; y la seguridad hasta los 2 años.

Diseño: evaluación a los 2 años de un ensayo clínico en curso fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que tiene previsto finalizar a los 5 años.

Emplazamiento: realizado en 16 sitios en Brasil.

Población de estudio: 16 235 niños y adultos de ambos sexos sanos o con enfermedad controlada fueron aleatorizados, entre febrero de 2016 y julio de 2019, a recibir Butantan-DV o placebo. Se excluyeron personas inmunizadas de dengue con anterioridad, inmunocomprometidos o embarazadas. Los participantes fueron estratificados por edad (2 a 6 años, 7 a 17 años y 18 a 59 años).

Intervención: una dosis única de la vacuna tetravalente (virus vivos atenuados DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4) Butantan-DV o placebo en una proporción de 2:1.

Medición del resultado: presencia de dengue sintomático virológicamente confirmado ocurrido desde 28 días después de la inyección hasta los 2 años de seguimiento para cada participante. La confirmación virológica y la determinación del serotipo se realizaron mediante el uso de un ensayo de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa de cuatro complejos. Se calculó la eficacia de la vacuna según la exposición previa al dengue para los participantes que tenían un estado serológico de dengue al inicio del estudio. Las evaluaciones de seguridad incluyeron el seguimiento de eventos adversos solicitados (en el lugar de administración y sistémicos) y no solicitados que ocurrieran dentro de los 21 días posteriores a la inyección. Los eventos adversos no solicitados, incluidos los eventos adversos graves, se registraron durante todo el periodo de seguimiento.

Resultados principales: durante un periodo de 3 años 16 235 participantes recibieron la vacuna Butantan-DV (10 259 participantes) o placebo (5976 participantes). La eficacia general de la vacuna a 2 años fue del 79,6% (intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 70,0 a 86,3); 73,6% (IC 95: 57,6 a 83,7) entre los participantes sin evidencia de exposición previa al dengue y del 89,2% (IC 95: 77,6 a 95,6) entre aquellos con antecedentes de exposición. La eficacia de la vacuna fue del 80,1% (IC 95: 66,0 a 88,4) entre los participantes de 2 a 6 años de edad, del 77,8% (IC 95: 55,6 a 89,6) entre los de 7 a 17 años y del 90,0% (IC 95: 68,2 a 97,5) entre los de 18 a 59 años. La eficacia contra DENV-1 fue del 89,5% (IC 95: 78,7 a 95,0) y contra el DENV-2 fue del 69,6% (IC 95: 50,8 a 81,5). DENV-3 y DENV-4 no se detectaron durante el periodo de seguimiento. Los eventos adversos solicitados relacionados con la vacuna o el placebo dentro de los 21 días posteriores a la inyección fueron más comunes con la vacuna Butantan-DV que con placebo (58,3% de los participantes, frente a 45,6%). Se produjeron eventos adversos graves en 20 participantes del grupo vacunado (0,2%) y en 8 participantes del grupo placebo (0,1%). La mayoría de los eventos adversos ocurrieron dentro de los 21 días posteriores a la inyección y fueron de gravedad leve a moderada. Hubo 16 muertes en el seguimiento de 2 años: 9 en el grupo de la vacuna (0,09%) y 7 en el grupo placebo (0,12%). Ninguna de ellas relacionadas con la vacuna o el placebo según los investigadores.

Conclusión: una dosis única de la vacuna contra el dengue Butantan-DV previno el DENV-1 y el DENV-2 sintomáticos, independientemente del estado serológico del dengue al inicio del estudio, durante 2 años de seguimiento.

Conflicto de intereses: algunos autores trabajan con becas de la Fundación Butantan o reciben salarios de Merck Sharp y Dohme.

Fuente de financiación: Instituto Butantan, Merck Sharp y Dohme, Ministerio de Salud de Brasil, Banco Nacional de Desarrollo Económico y Social de Brasil, Fundación de Investigación de São Paulo y Fundación Butantan.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: el dengue es una enfermedad endémica en más de 100 países, entre ellos los de la región de las Américas-Cono Sur de la OMS, Argentina, Brasil, Paraguay y Uruguay, que están sufriendo en 2024 su peor epidemia de los últimos años. En Europa el dengue se erradicó en el siglo XX y, de momento, los casos son importados o esporádicos. La mayoría de los casos de dengue son asintomáticos o leves en la primoinfección y dejan protección persistente frente al serotipo causante. Sin embargo, existe el riesgo de desarrollar dengue grave especialmente en una segunda infección por un serotipo diferente¹. Actualmente la OMS tiene dos vacunas precalificadas frente al dengue (Dengvaxia y Qdenga), pero continúa la investigación para conseguir una vacuna efectiva y segura para su administración universal sin estudio serológico previo².

Validez o rigor científico: se trata de un ensayo clínico que presenta claramente la población de estudio (personas no embarazadas, sanas o con enfermedad controlada de 2 a 59 años), la intervención (una dosis de vacuna Butantan-DV o placebo) y el resultado de interés (eficacia frente al dengue y seguridad de la intervención). La aleatorización fue adecuada con ocultación de la secuencia, aunque no se explicita la razón de usar una ratio 2:1. Hubo cegamiento de los participantes, de los investigadores y de los que trataban los datos. Las pérdidas fueron menores al 1% en ambos grupos. Durante los dos años de seguimiento no se detectaron casos de DENV-3 y DENV-4, por lo que no hay datos sobre la eficacia de la vacuna sobre estas variantes. Se realizó un análisis por protocolo. La empresa Merck participó en el análisis de datos.

Importancia clínica: esta nueva vacuna tetravalente monodosis frente al dengue (Butantan-DV) ha mostrado en este estudio una eficacia global a los dos años de seguimiento del 79,6% (IC 95: 70,0 a 86,3), que correspondería a un NNT* de 75 (IC 95: 60 a 101) frente a DENV-1 y DENV-2. La eficacia entre los niños de 2 a 6 años fue del 80,1% (IC 95: 66,0 a 88,4). Es una eficacia importante para una vacuna de dosis única, similar a la vacuna Qdenga (dos dosis, eficacia del 80,2% (IC 95: 73,3 a 85,3) y superior a Dengvaxia (tres dosis, eficacia 60,8% [IC 95: 52,0 a 68,0] y posibilidad de efectos secundarios si se administra a seronegativos)^{4,5}. Además, Butantan-DV se puede administrar a niños desde los 2 años de edad (frente a los 4 años de Qdenga y los 9 de Dengvaxia). No se

* Calculado por los autores del comentario con CalcpeDev³.

conoce, sin embargo, su eficacia sobre las variantes 3 y 4. Esta información podría estar disponible en el análisis final previsto a los 5 años según la circulación de estas variantes. La exposición previa al dengue fue del 17,7% en el grupo vacunal y del 16,7% en el grupo placebo. Esto, unido a la baja incidencia de dengue confirmado virológicamente, no permitió, según los autores, realizar análisis significativos de la eficacia de la vacuna frente al dengue grave. Los eventos adversos sistémicos solicitados fueron informados con mayor frecuencia por receptores de Butantan-DV que por los receptores de placebo, de forma similar al perfil de seguridad descrito en Qdenga y Dengvaxia. No hay, de momento, información sobre su coste efectividad.

Aplicabilidad en la práctica clínica: la vacuna monodosis frente al dengue Butantan-DV se ha mostrado eficaz y segura en la prevención del dengue sintomático frente a DENV-1 y DENV-2, incluso en niños de 2 o más años, independientemente del estado serológico inicial en este estudio. Parece una prometedora vacuna para una enfermedad que actualmente es un problema importante de salud pública en muchos países y una amenaza para otros en los que la idoneidad climática para el dengue está aumentando⁶.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Dengue y dengue grave. En: OMS [en línea] [consultado el 29/08/2024]. Disponible en www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue
2. WHO position paper on dengue vaccines, May 2024. En: WHO [en línea] [consultado el 29/08/2024]. Disponible en www.who.int/publications/i/item/who-wer-9918-203-224
3. Calcupedev. Herramienta de cálculo epidemiológico en pediatría. E. Ortega Páez. Comité de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP. 2019 [en línea] [consultado el 29/08/2024]. Disponible en www.aepap.org/calculadora-estudios-pbe/##/
4. Carvajal Encina F, Cuestas E. Se observan avances en el desarrollo de una vacuna contra el Dengue. Evid Pediatr. 2015;11:31.
5. 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.
6. Dengue. En: European Climate and Health Observatory [en línea] [consultado el 29/08/2024]. Disponible en <https://climate-adapt.eea.europa.eu/es/observatory/evidence/health-effects/vector-borne-diseases/dengue-factsheet/>