

# Dengue: situación epidemiológica de dengue y su prevención

**Dra. Vanesa Castellano**

Médica Especialista en Pediatría

Diplomada en Vacunología y Salud Pública

Epidemiología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez

Departamento Científico, Fundación Vacunar



**EPIDEMIOLOGÍA**  
HOSPITAL DE NIÑOS RICARDO GUTIÉRREZ

**FUNDACIÓN**  
**Vacunar**

# Contenidos

- Características del virus del dengue
- Situación epidemiológica actual
- Nueva vacuna para dengue: Qdenga



# Características del virus

Flavivirus (RNA). Cuatro serotipos (DEN 1,2,3,4)

Inmunidad de larga duración contra el mismo serotipo e inmunidad transitoria y parcial contra los demás

La infección secuencial con diferentes serotipos incrementa el riesgo de dengue hemorrágico

Periodo de Incubación: 4-7 días (3-14 días)

# Características de la enfermedad

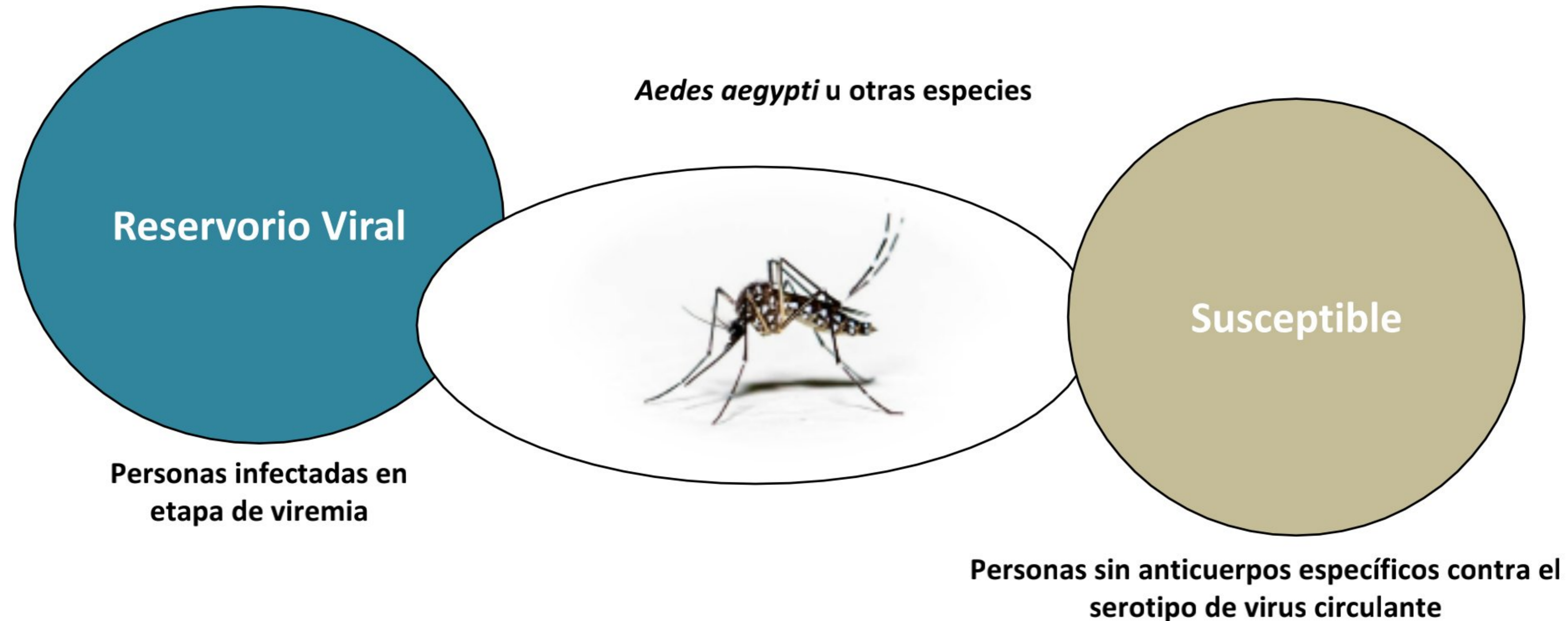
Cerca del 70 % de la carga de enfermedad se encuentra en los adolescentes y adultos jóvenes.

El principal factor de riesgo de sufrir esta enfermedad es habitar o visitar una región o país con presencia del vector y circulación del virus.

Es frecuente como etiología febril en viajeros internacionales hacia áreas con riesgo de Dengue.

Los factores de riesgo para desarrollar dengue grave: < 1 año, embarazadas, > 65 años, o condiciones subyacentes como diabetes, obesidad, hipertensión, asma, coagulopatía, enfermedad hepática crónica, enfermedad hemolítica y enfermedad renal.

# Dengue: cadena de transmisión



## Trasmisión: presencia simultánea de tres elementos:

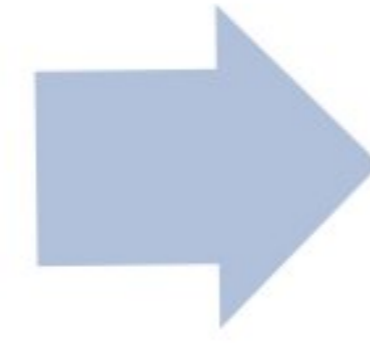
1. El virus circulando en la sangre de una persona infectada.
2. Hembras del mosquito *Aedes aegypti* en cantidades considerables.
3. Personas susceptibles de adquirir el virus e infectarse.

# Trasmisión del dengue a través del mosquito infectado

UNICEF Argentina 2010. Participación social en la prevención del dengue. 2a Edición. Disponible en [https://www.buenosaires.gob.ar/sites/gcaba/files/unicef\\_dengue\\_2edic\\_baja.pdf](https://www.buenosaires.gob.ar/sites/gcaba/files/unicef_dengue_2edic_baja.pdf)

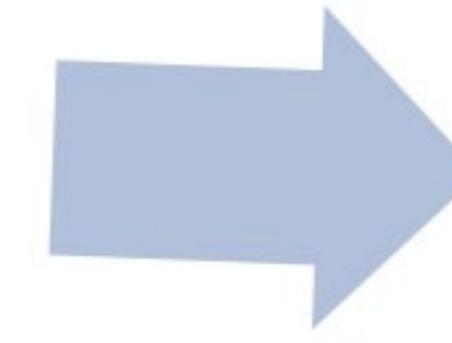
# Trasmisión: presencia simultanea de tres elementos

Hembras del mosquito *Aedes aegypti* en cantidades considerables



El virus circulando en la sangre de una persona infectada y con capacidad de infectar mosquitos de la especie *Aedes*

- AISLAMIENTO ENTOMOLOGICO



Personas susceptibles de adquirir el virus e infectarse

- **ACCIONES DE PREVENCIÓN DURANTE TODO EL AÑO**
- Temporada cálida: presencia de mosquito adulto
- Temporada fría: escasa presencia de mosquito adulto, la población esta representada por huevos los cuales originaran mosquitos adultos en la siguiente temporada.

# Características epidemiológicas

- **Trasmisión:** Los enfermos son infectantes para los mosquitos desde el **día previo al inicio de los síntomas hasta el 5º de la enfermedad**. El mosquito se vuelve infectante (**período de incubación extrínseco**) entre **7 y 14 días después de alimentarse con sangre virémica y lo sigue siendo toda su vida**.
- Existen además algunas evidencias de la transmisión del virus dengue **entre generaciones de mosquitos** a partir del desarrollo de huevos infectados por transmisión vertical en los vectores (transmisión transovárica).
- Es infrecuente, pero también están descriptas la transmisión **durante el embarazo y la vía transfusional**.

El hombre infectado es el principal portador y multiplicador del virus. No se transmite de persona a persona.



# Vectores

- Vector principal: *Aedes aegypti*
    - *A. a. queenslandensis* (forma urbana)
    - *A. a. formosus* (forma selvática)
  - Vector secundario: *Aedes albopictus*  
("mosquito tigre")
- En América solamente ha sido demostrada la transmisión del dengue a través de mosquitos *Aedes aegypti*.

# Dengue, enfermedad urbana: *Aedes aegypti*

- Es de hábitos domésticos, sigue al hombre en sus desplazamientos.
- Elige los interiores o exteriores de las viviendas con lugares frescos y oscuros.
- Se alimentan durante el día (especialmente primeras horas de la mañana y la tarde).

# *Aedes aegypti*

- El mosquito adulto vive aproximadamente dos a tres semanas
- Cerca de dos días después de su aparición, los mosquitos adultos se aparean, la picadura de la hembra se relaciona con la reproducción (requiere de sangre cuando esta por poner huevos), entre picadura y puesta de huevos dos días.
- Antes de succionar la hembra inyecta saliva que contiene sustancias anticoagulantes (Momento de transmisión de la enfermedad) .

- Utiliza recipientes con agua "**limpia**" para depositar sus **huevos próximos a la superficie, adheridos a la parte interna de los recipientes artificiales o naturales (criaderos )**.
- Eclosionan en 2-3 días convirtiéndose en larvas en condiciones favorables de temperatura y humedad. Los huevos constituyen la fase de resistencia del ciclo, pueden mantener vivo el embrión hasta 10-12 meses.
- Las larvas están provistas de gran movilidad, no toleran elevadas concentraciones de materia orgánica.

# ***Aedes aegypti*: vida en el entorno domiciliario**

- Depredadores naturales o competidores son escasos o no existen.
- Murciélagos o algunos insectos (alguaciles) depredadores del mosquito adulto pero con poca presencia en viviendas
- Peces larvífagos, insectos acuáticos como escarabajos o ciertas especies de pequeños crustáceos depredadores de larvas pero con presencia en lagunas y no en viviendas (recipientes que sirven de criaderos)

# El *Aedes* requiere de lugares sombríos y húmedos:

## Microambientes

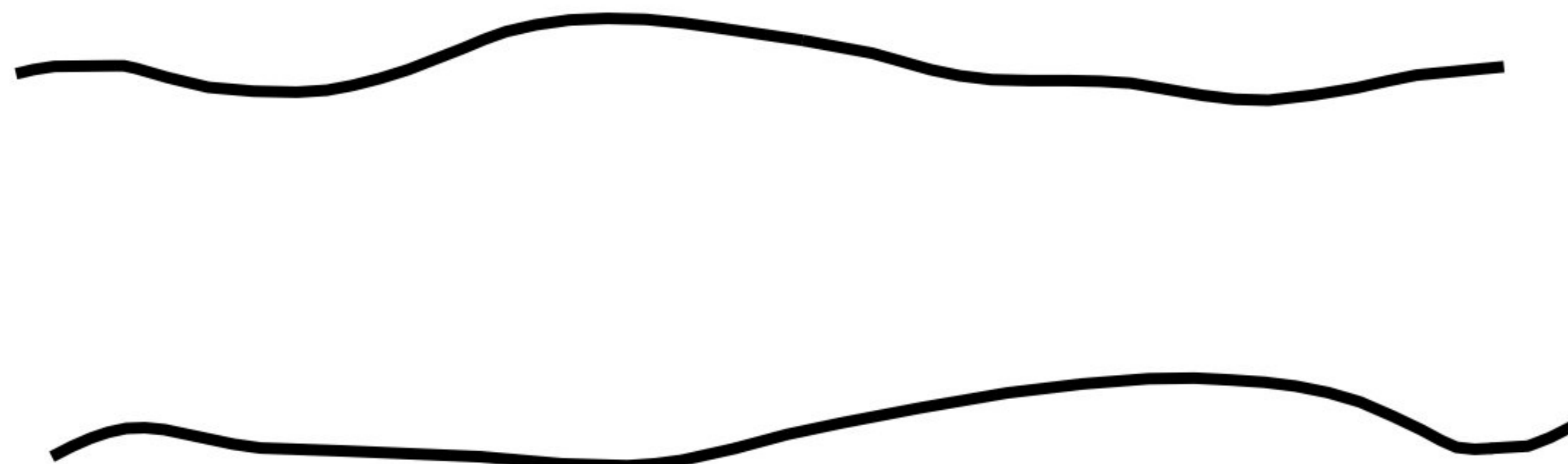
- El agua de los recipientes no puede sobrepasar temperaturas de 40° o mas: letales para formas inmaduras
- Los entornos con vegetación regulan el agua en los recipientes y proporcionan humedad. Con humedad relativa elevada sobreviven tiempos mayores. (baños, rejillas y desagues pluviales)

**Desmalezado y mantenimiento del césped corto**

**Agua hirviendo en lugares de difícil acceso : minimiza la viabilidad de los huevos y destruye larvas.**

# Escenarios de riesgo: Rol de la temperatura

Riesgo y carga del dengue en 2010



- La **temperatura es el factor predictor ambiental mas importante que marca la distribución geográfica del *Aedes*** (temperatura media anual de 15°).
- **Temporada cálida:** presencia de mosquito adulto.
- **Temporada fría:** escasa presencia de mosquito adulto, la población esta representada por huevos los cuales originaran mosquitos adultos en la siguiente temporada.
- **El control debe iniciar meses antes de la temporada estival.**

# Vigilancia epidemiológica

- La vigilancia de las arbovirosis se realiza de forma integrada en el marco de la vigilancia **de Síndrome Febril Agudo Inespecífico (SFAI)** y de los casos que cumplen con definiciones específicas para cada una de las arbovirosis, y la notificación se realiza a través del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS2.0).
- La vigilancia integrada de arbovirosis incluye el estudio de **Dengue, Zika, Chikungunya, Fiebre Amarilla, Encefalitis de San Luis y Fiebre del Nilo Occidental**, entre otros agentes etiológicos; así mismo, la vigilancia del SFAI integra patologías como hantavirosis, leptospirosis y paludismo, de acuerdo con el contexto epidemiológico del área y de los antecedentes epidemiológicos

[file:///C:/Users/Usuario/Downloads/BEN\\_645\\_SE\\_11.pdf](file:///C:/Users/Usuario/Downloads/BEN_645_SE_11.pdf)



# Vigilancia de Síndrome febril agudo inespecífico (SFAI)



- Vigilancia integrada de las arbovirosis : **Síndrome Febril Agudo Inespecífico (SFAI)**.
- SFAI también incluye: hantavirosis, leptospirosis y paludismo.
- **Análisis por temporada** (52 semanas desde el fin de la temporada anterior): temporada 2019/2020 abarcará el período desde la **SE31/2019 a la SE30/2020**.











# Situación epidemiológica en Las Américas

Dengue: Número total de casos sospechosos hasta la SE 11 en 2024, 2023 y promedio de los últimos 5 años. Región de las Américas

**El total de casos notificados en 2024 representa un incremento de 286% en comparación al mismo periodo del 2023 y 446% con respecto al promedio de los últimos 5 años en la Región de las Américas**

En 2024, hasta la SE 11, se identificó la circulación de los cuatro serotipos.

Brasil, Costa Rica, Guatemala, Honduras, México y Panamá reportan circulación simultánea de los cuatro serotipos. Argentina, Perú y Puerto Rico reportaron circulación simultánea de DENV-1, DENV2 y DENV-3

Boletín Epidemiológico Nacional, el N°699 correspondiente a la SE14 de 2024 disponible en <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/04/ben-699-se14.pdf>.

# Situación epidemiológica en Argentina

Dengue: Casos por semana epidemiológica SE31/2023 a SE14/2024. Argentina

Los casos acumulados hasta la SE14 representan 3,35 veces más que lo registrado en el mismo período de la temporada anterior -2022/2023- y 8,7 veces más que lo registrado en el mismo período de 2019/2020

*Boletín Epidemiológico Nacional, el N°699 correspondiente a la SE14 de 2024 disponible en <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/04/ben-699-se14.pdf>*



# Situación epidemiológica en Argentina

Dengue: Incidencia acumulada por departamento con casos autóctonos SE 31/2023 a SE 14/2024.

Distribución proporcional de serotipos en casos sin antecedente de viaje. SE 31/2023 a SE 14/2024 (n=13.716).

*Boletín Epidemiológico Nacional, el N°699 correspondiente a la SE14 de 2024 disponible en <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/04/ben-699-se14.pdf>.*

# Situación epidemiológica en Argentina

Dengue: Casos fallecidos y mortalidad acumulada según grupo de edad. SE 31/2023 a SE 14/2024 (n=197).

*Boletín Epidemiológico Nacional, el N°699 correspondiente a la SE14 de 2024 disponible en <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/04/ben-699-se14.pdf>.*

**La OMS recomienda la introducción de una vacuna del dengue como parte de una estrategia global de control de la enfermedad junto con una comunicación adecuada, el control de vectores sostenido (que sigue siendo la principal herramienta de prevención), la atención clínica basada en la evidencia y una estricta vigilancia epidemiológica.**

# Estrategia de gestión integrada: componentes

# Vacuna para dengue TAK003 (Qdenga)

Características de la Vacuna

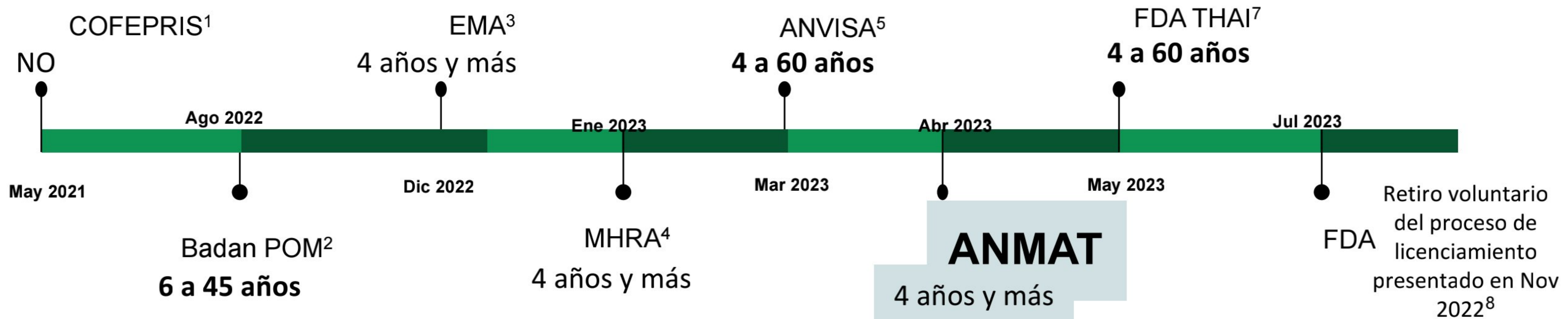
Inmunogenicidad y Eficacia

Seguridad.

Indicaciones-Estrategia integrada

# Vacuna tetravalente contra el dengue QDENGGA® de Takeda

## Evaluación por entidades regulatorias



FUENTE: 1)<https://www.gob.mx/cofepris/es/articulos/el-cmn-informa-los-resultados-de-votacion-para-la-opinion-de-las-vacunas-contra-el-dengue-dengvaxia-y-qdenga?idiom=es>  
2)<https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2022/takedas-qdenga-dengue-tetravalent-vaccine-live-attenuated-approved-in-indonesia-for-use-regardless-of-prior-dengue-exposure/>  
3)<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/qdenga> 4)<https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/5295b9c11a012400b1cc24780c69ecd3fd918bc45> 5)<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/anvisa-aprova-nova-vacina-para-a-dengue> 6)<https://www.argentina.gob.ar/noticias/la-anmat-aprobo-el-uso-de-la-vacuna-del-laboratorio-takeda-contra-el-dengue>  
7)[https://pertento.fda.moph.go.th/FDA\\_SEARCH\\_DRUG/SEARCH\\_DRUG/pop-up\\_drug\\_ex.aspx?Newcode=U1DR2C1072660000411C8](https://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/pop-up_drug_ex.aspx?Newcode=U1DR2C1072660000411C8) 8)<https://www.takeda.com/newsroom/statements/2023/takeda-announces-voluntary-withdrawal-of-US-biologics-license-application-for-dengue-vaccine-candidate-TAK-003/>



Las directrices de la OMS recomiendan lo siguiente para un ensayo de vacuna contra el dengue <sup>1</sup>

- **Tamaño de muestra grande**
- Capacidad para realizar análisis **estratificados de seguridad y eficacia por estado serológico basal**
- **Vigilancia activa** de todo el dengue y dengue grave
- Un **seguimiento de 3 a 5 años después** de la última dosis
- **Criterios de valoración clínicos** evaluados por **serotipo**
- **Análisis de respuesta inmune** por **serotipo** y por **estado serológico basal**

# TAK-003 contiene elementos de los cuatro serotipos de DENV en una columna vertebral atenuada de DENV-2

## La estructura genética de TAK-003

TDV-2 (columna vertebral de DENV)

TAK-003 es una vacuna recombinante viva atenuada basada en DENV-2 (PDK-53)<sup>1,2</sup>

La composición de TAK-003 está diseñada para provocar respuestas inmunitarias a proteínas estructurales y no estructurales de DENV1,3,4

Sustitución con genes prM y E de DENV-1, -3 y -4

▲ Tres mutaciones atenuantes<sup>2</sup>

TDV-1

TDV-3

TDV-4

prM y E (proteínas estructurales del DENV) son las principales dianas de la respuesta humoral<sup>2</sup>

NS1 es una diana para la respuesta humoral y IMC<sup>1,3</sup>

Todo el proteoma es el objetivo de la respuesta del IMC<sup>4</sup>

- C: cápside; DENV: virus del dengue; E: sobre; NS: proteína no estructural; prM: premembrana; TDV-1/2/3/4, cepa DENV serotipo 1/2/3/4. IMC inmunidad mediada por células  
Artículo 1. Osorio JE, et al. *Expert Rev Vaccines* 2016; 15:497–508; 2. Butrapet S, et al. *J Virol* 2000; 74:3011–3019; 3. Ambuel S, et al. *Frente Inmunológico* 2014; 5:263; 4. Chu H, et al. *J Infect Dis* 2015; 212:1618-1628.



# El programa TAK-003 incluyó países endémicos y no endémicos



**28.175**

Participantes\*  
de 1.5 a 60 años



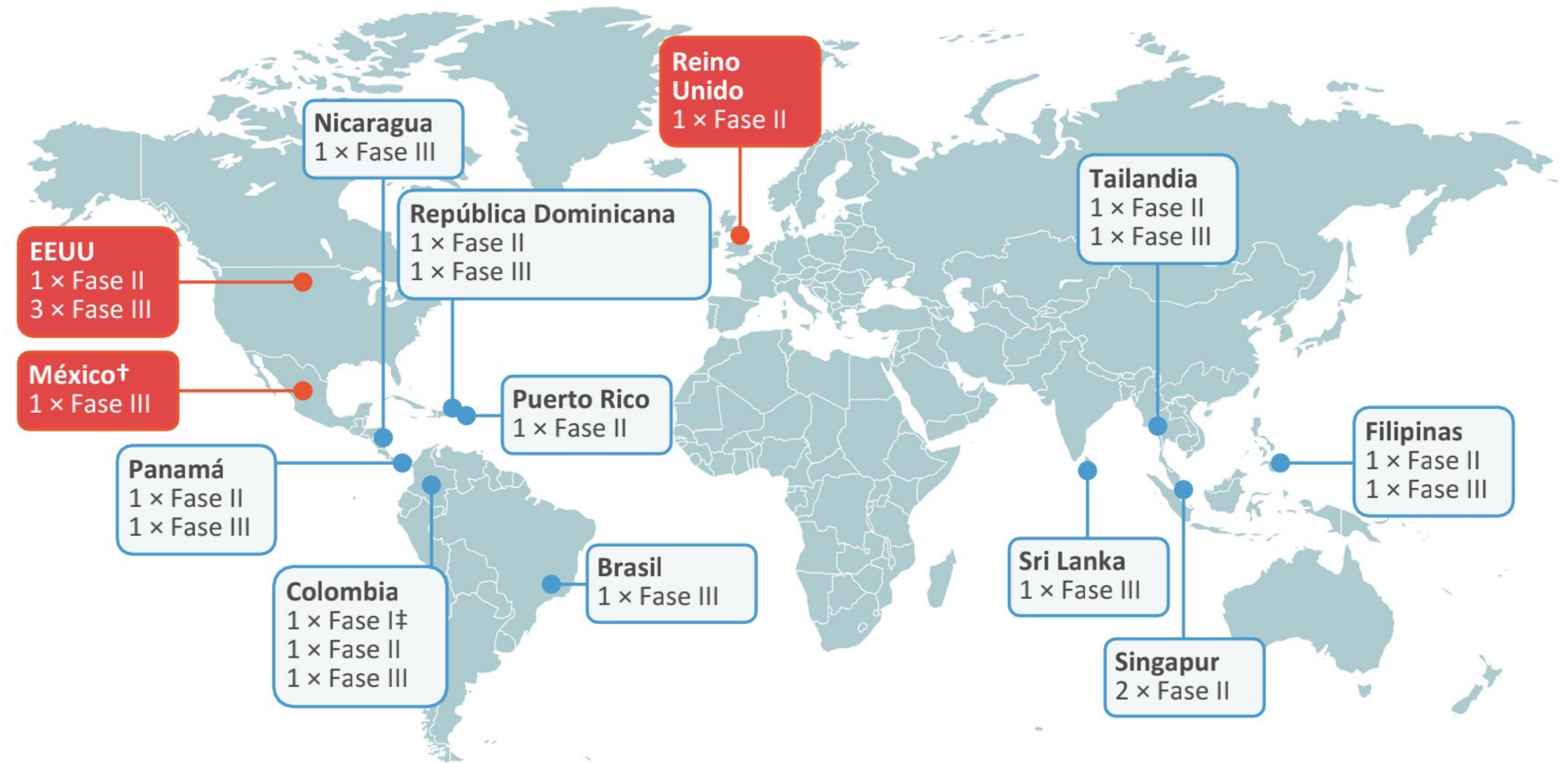
**13**  
Países\*



**88**  
Sitios de  
investigación\*



**19**  
Ensayos  
clínicos



El estudio de fase I en Colombia representa uno o más sitios de investigación

No endémico

Endémico

\*Estas cifras se refieren a todo el programa de desarrollo clínico y preclínico; †DEN-315 se realizó en una región no endémica de México (país endémico); ‡DEN-102 (Fase I) se realizó en una región no endémica de Colombia.

1. NCT01224639; 2. NCT01765426; 3. NCT01542632; 4. NCT01728792; 5. NCT02193087; 6. NCT01511250; 7. NCT02302066; 8. NCT02425098; 9. NCT03746015; 10. NCT02948829; 11. NCT02747927; 12. NCT03999996; 13. NCT03423173; 14. NCT03342898; 15. NCT03771963; 16. NCT04313244; 17. NCT03525119; 18. NCT03341637. Todo disponible en: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (consultado en octubre de 2022).

# Inmunogenicidad

Produce respuesta de Ac. Neutralizantes contra los cuatro serotipos de Dengue en niños y adolescentes de 2 a 17 años, independientemente de la exposición previa.

- Al sexto mes, el 85% de los sujetos eran seropositivos para los cuatro serotipos, luego de dos dosis, comparado con el 68% que recibió una dosis.
- Los Ac se elevan un mes después de la primera dosis y permanecen elevados por lo menos 6 meses y podría ser más aun (en seguimiento) incluyendo los seronegativos al momento de la vacunación.
- Una segunda dosis de TDV induce un aumento de Ac contra DENV-3 y DENV-4 en niños que eran seronegativos en el momento de la vacunación, induciendo mejor respuesta humoral y celular.

# TDV: Seguridad

- No hubo eventos adversos graves relacionados con TDV. Ambos regímenes TDV fueron bien tolerados en términos de reacciones locales y eventos adversos sistémicos, sin diferencias importantes con el estado serológico basal observado.
- En niños menores de 6 años, la fiebre y la irritabilidad fueron los únicos eventos adversos sistémicos observados con mayor frecuencia.
- En los pacientes mayores de 6 años, solo las cefaleas y la mialgia se informaron con mayor frecuencia con TDV que con placebo

# Ensayo Fase 3 TIDES (DEN-301)

- El ensayo de Fase 3 TIDES, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo está evaluando la seguridad y la eficacia de dos dosis de TAK-003 en la prevención de la fiebre del dengue sintomático confirmada en laboratorio de cualquier gravedad y debido a cualquiera de los cuatro serotipos del virus del dengue en niños y adolescentes.
- Los participantes del estudio fueron asignados al azar para recibir TAK-003, 0.5 ml o placebo, mediante inyección subcutánea en el Día 1 y el Día 90.
- **Participantes: 4 a 16 años que viven en América Latina y Asia.**
- El ensayo se lleva a cabo en sitios en áreas endémicas de dengue en Brasil, Colombia, Panamá, República Dominicana y Nicaragua, Filipinas, Tailandia y Sri Lanka, donde existen necesidades insatisfechas en la prevención del dengue y donde hay dengue grave una de las principales causas de enfermedad grave y muerte entre los niños.

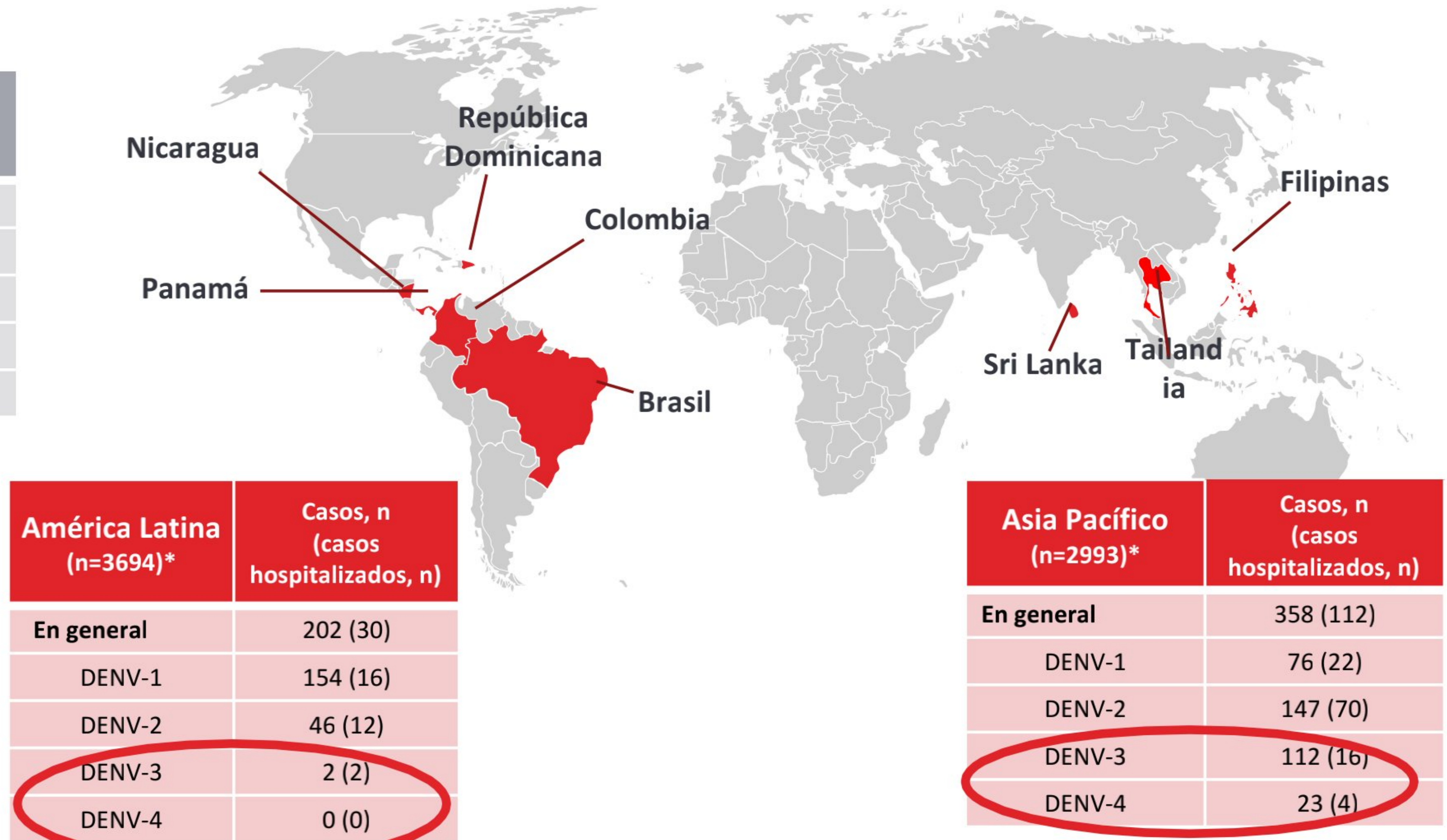
## Ensayo Fase 3 TIDES (DEN-301)

- El estudio constó de tres partes:
  - Parte 1, evaluó la eficacia de la vacuna (VE) y la seguridad hasta 15 meses después de la primera dosis.
  - Parte 2 continúa durante seis meses adicionales para completar la evaluación de los puntos finales secundarios de VE por serotipo, estado serológico de referencia y gravedad.
  - Parte 3 evalúa la VE y la seguridad a largo plazo siguiendo a los participantes durante tres años adicionales.

<https://www.takedavaccines.com/news/release/takedas-dengue-vaccine-candidate-meets-primary-endpoint-in-pivotal-phase-3-efficacy-trial/>

# Los casos de dengue en el grupo placebo tienen una distribución de serotipo diferente en América Latina frente a Asia Pacífico

Total (n=6687)*	Casos, n (casos hospitalizados, n)
<b>En general</b>	560 (142)
DENV-1	230 (38)
DENV-2	193 (82)
DENV-3	114 (18)
DENV-4	23 (4)



América Latina (n=3694)*	Casos, n (casos hospitalizados, n)
<b>En general</b>	202 (30)
DENV-1	154 (16)
DENV-2	46 (12)
DENV-3	2 (2)
DENV-4	0 (0)

Asia Pacífico (n=2993)*	Casos, n (casos hospitalizados, n)
<b>En general</b>	358 (112)
DENV-1	76 (22)
DENV-2	147 (70)
DENV-3	112 (16)
DENV-4	23 (4)

\*n=número de participantes en el conjunto de seguridad.  
DENV: virus del dengue.

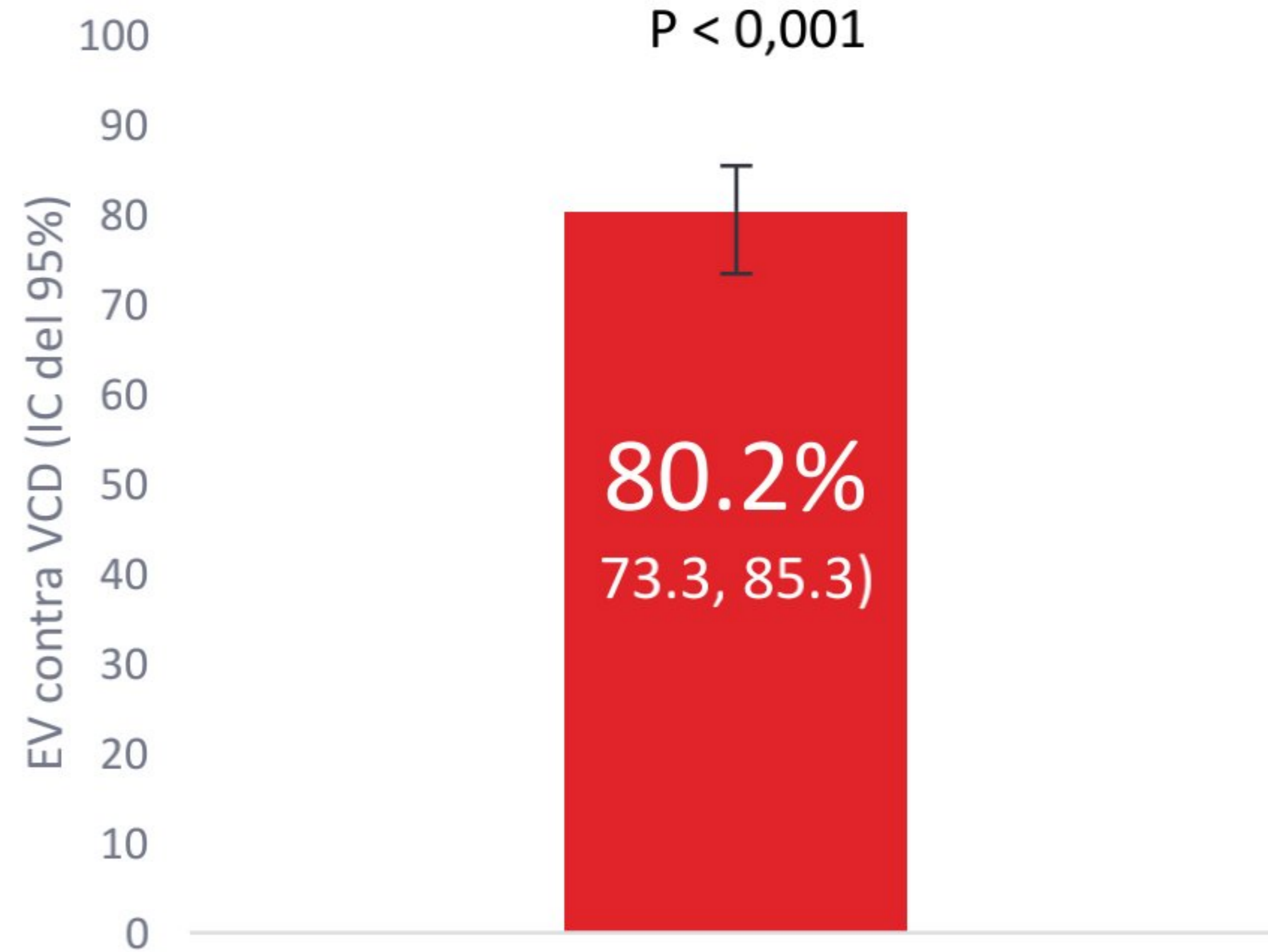
Tricou V, Biswal S, Lloyd E, Rauscher M, Folschweiller N. Eficacia y seguridad de la vacuna candidata tetravalente contra el dengue de Takeda (TAK-003) después de 4,5 años de seguimiento. Presentado en la 5ª Cumbre Asiática del Dengue 2022; 13–15 de junio de 2022 Singapur; Grabaciones: [adva.asia/5th-asia-dengue-summit-recordings/](https://adva.asia/5th-asia-dengue-summit-recordings/).

# TAK-003 demostró una alta eficacia tanto para prevenir dengue sintomático como hospitalización causada por cualquier serotipo

Los criterios de valoración primarios y secundarios se cumplieron a los 12 y 18 meses

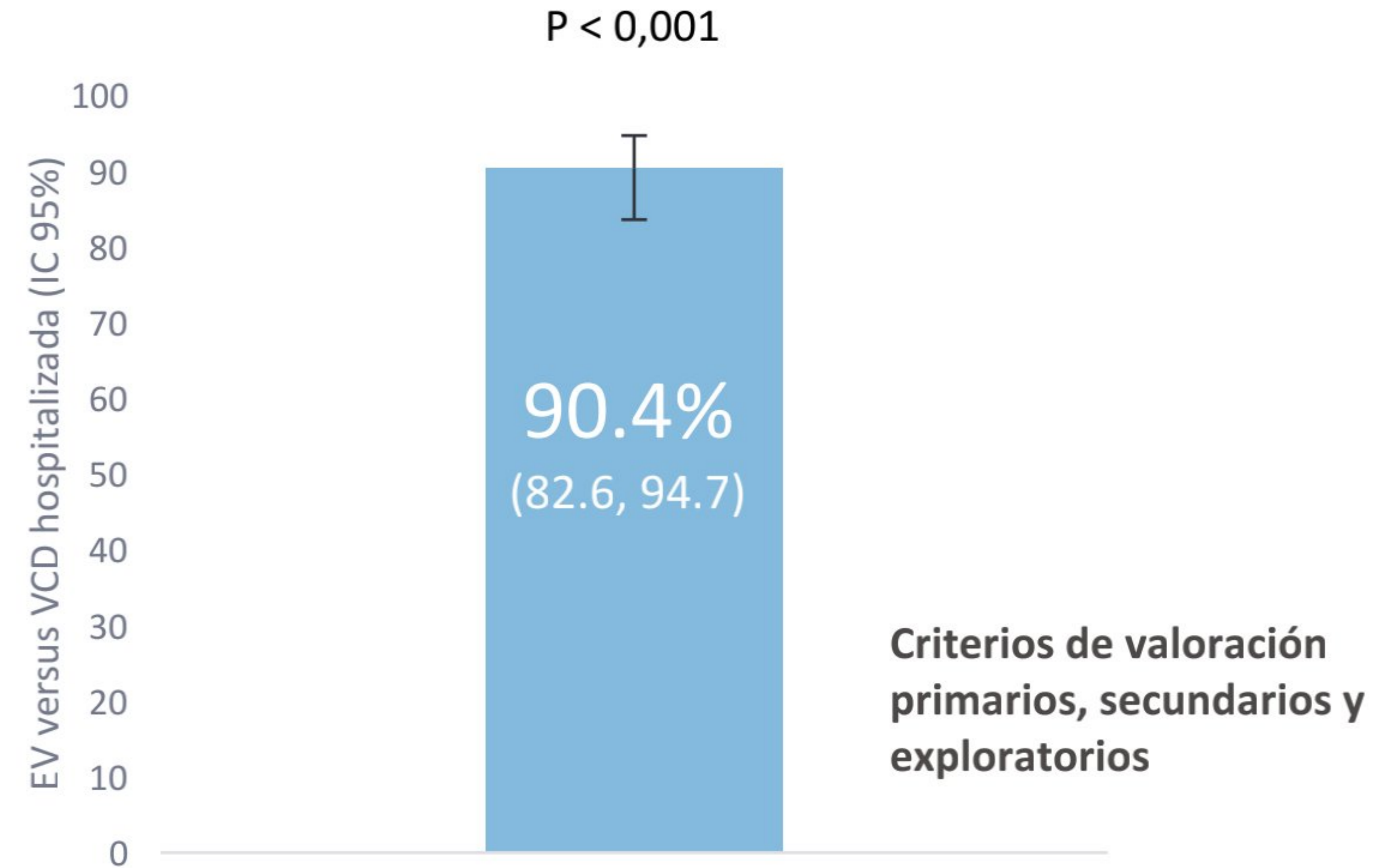
**Criterio de valoración primario: EV frente a Dengue virológicamente confirmado (DVC) <sup>1\*</sup>**

30 días después de la segunda dosis hasta el final de los 12 meses (PPS)



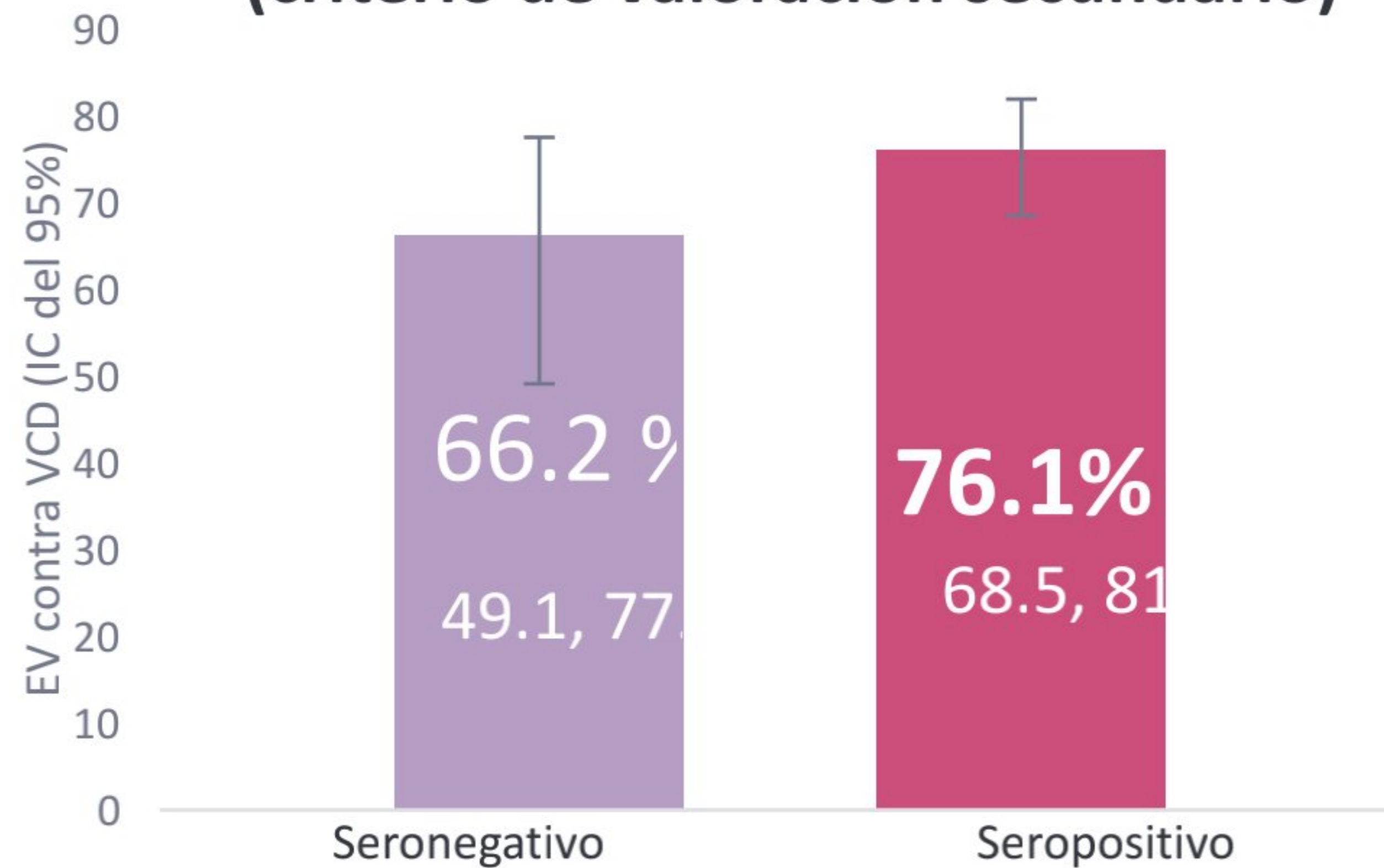
**Criterio de valoración secundario: EV contra DVC hospitalizado <sup>2\*</sup>**

30 días después de la segunda dosis hasta el final de los 18 meses (PPS)

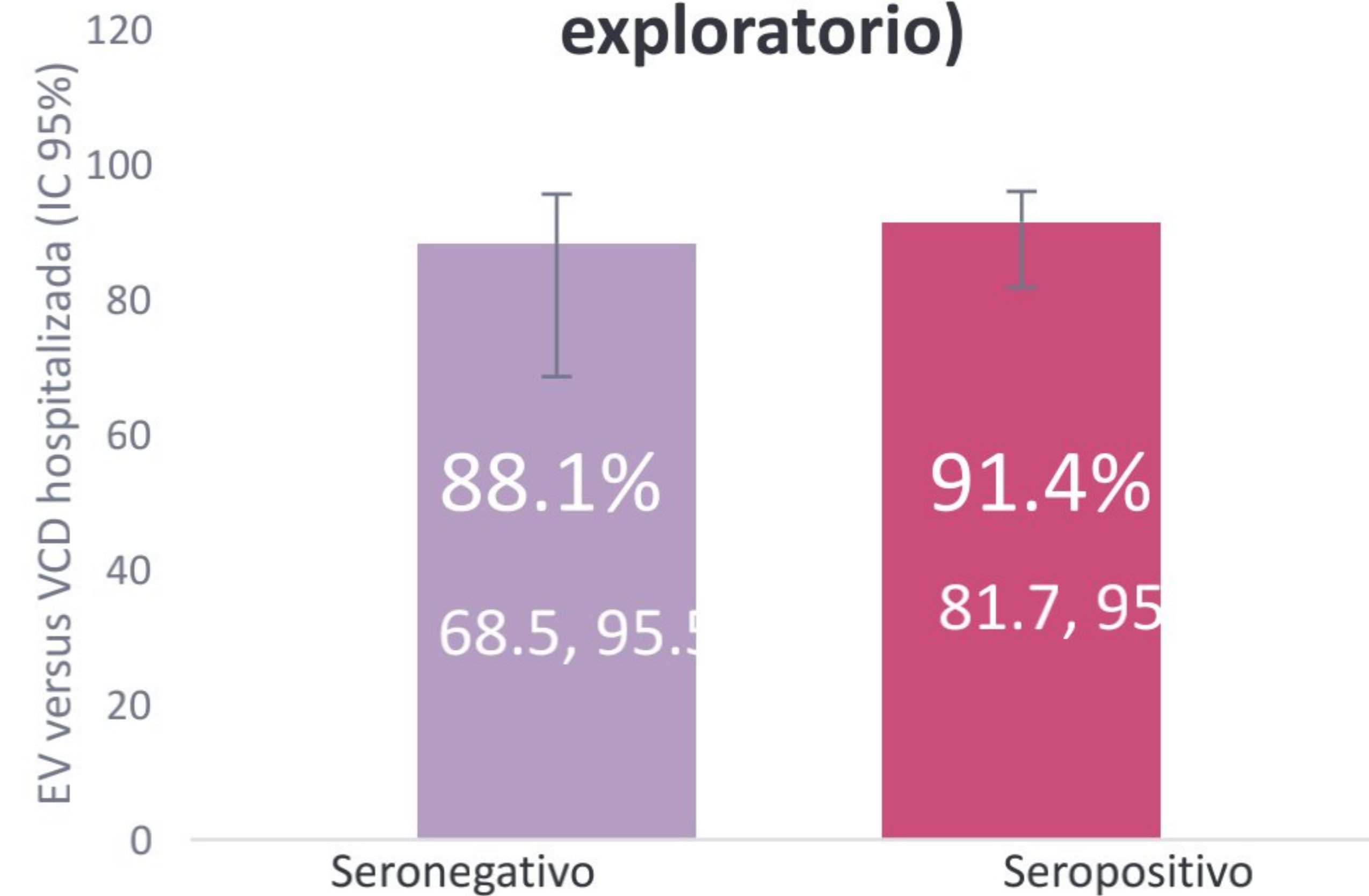


# TAK-003 demostró eficacia contra DVC sintomático y hospitalización causada por dengue, independientemente del estado serológico basal hasta los 18 meses<sup>1\*</sup>

## Dengue virológicamente confirmado (DVC) (criterio de valoración secundario)



## DVC hospitalizado (criterio de valoración exploratorio)



\*30 días después de la segunda dosis hasta el final de 18 meses en el conjunto por protocolo

N se refiere al número de participantes en el conjunto por protocolo.

Los números de DVC (densidad de incidencia) se basan en el número de participantes evaluados

Seronegativo al inicio del estudio: Seronegativo a los cuatro serotipos del dengue; Seropositivo al inicio del estudio: título neutralizante recíproco  $\leq 10$  para uno o más serotipos de dengue

IC: intervalo de confianza; TDV: Vacuna tetravalente contra el dengue; VCD: dengue virológicamente confirmado; EV: eficacia de la vacuna

1. Biswal, *et al. Lancet* 2020;395:1423–33

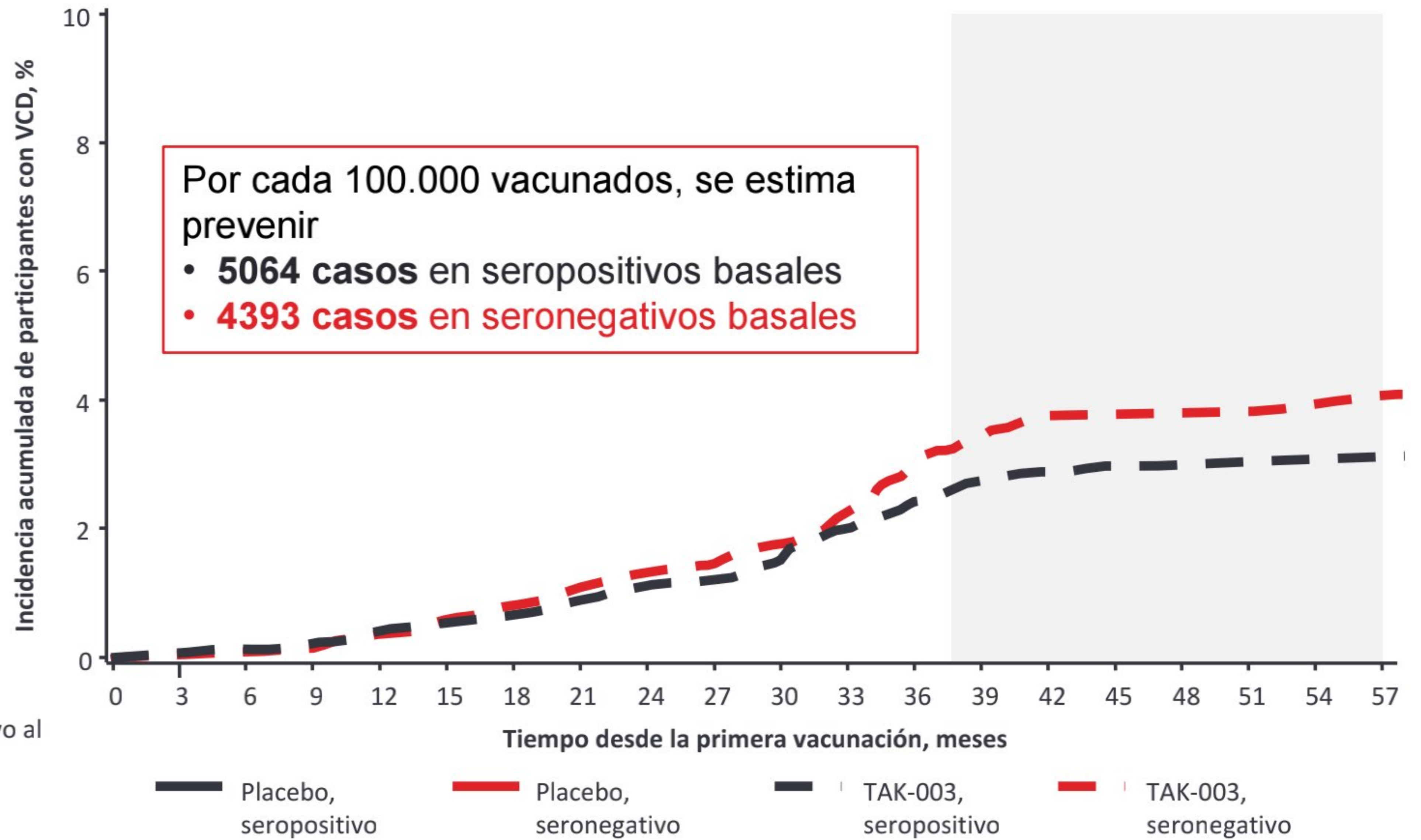
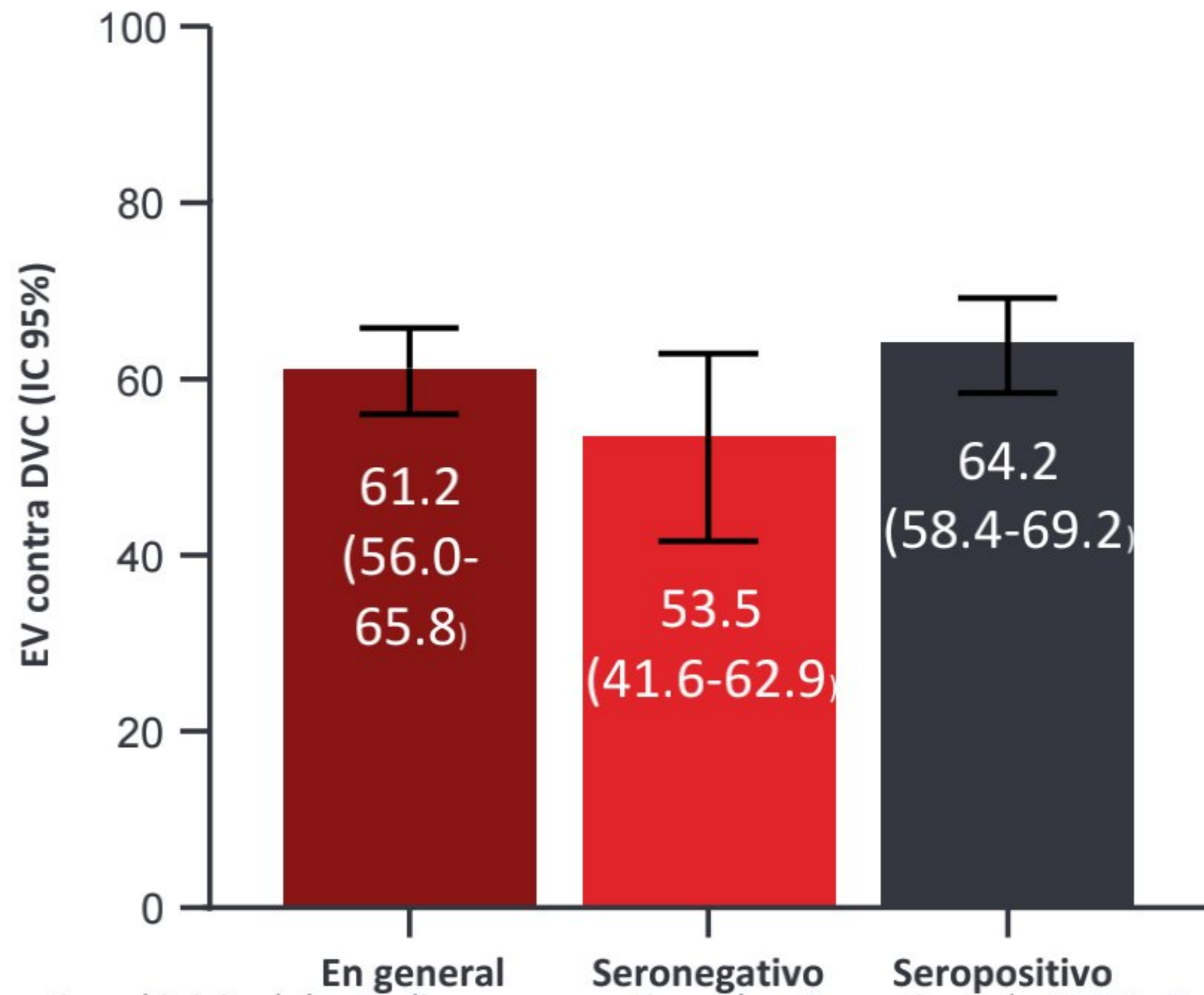
**Criterios de valoración secundarios y exploratorios**





# Análisis exploratorio - Eficacia global frente a Dengue virológicamente confirmado sintomático a los 4,5 años según estado serológico basal.

## Incidencia acumulada de DVC hasta 4,5 años después de la segunda dosis, Análisis de subgrupos por estado serológico basal



Seronegativo al inicio del estudio: seronegativo a los 4 serotipos de VDENV. Seropositivo al inicio: título neutralizante recíproco  $\geq 10$  para el serotipo DENV  $\geq 1$ .

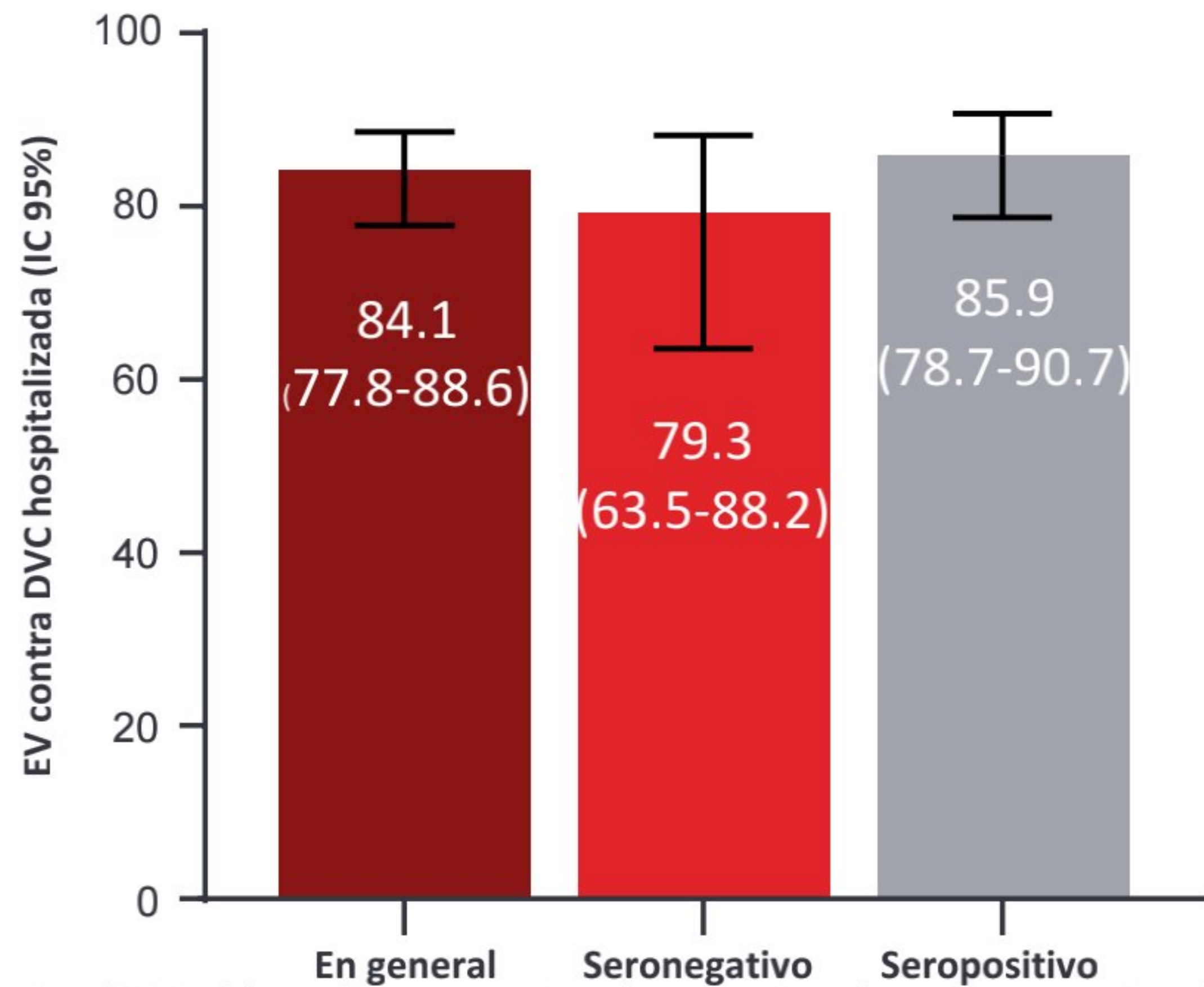
DENV: virus del dengue; VCD: dengue virológicamente confirmado; EV: eficacia de la vacuna.

<sup>a</sup>Primera dosis a 54 meses después de la segunda dosis en el conjunto de seguridad.

1. Biswal S, et al. Presented at CISTM17; May 19-22, 2021; Virtual. 2. Rivera L, et al. *Clin Infect Dis.* 2022;75(1)107-117.

# Análisis exploratorio - Eficacia global contra la hospitalización causada por dengue a los 4,5 años <sup>1,a</sup>

EV contra DVC hospitalizado hasta 4,5 años después de la segunda dosis, según el estado serológico basal



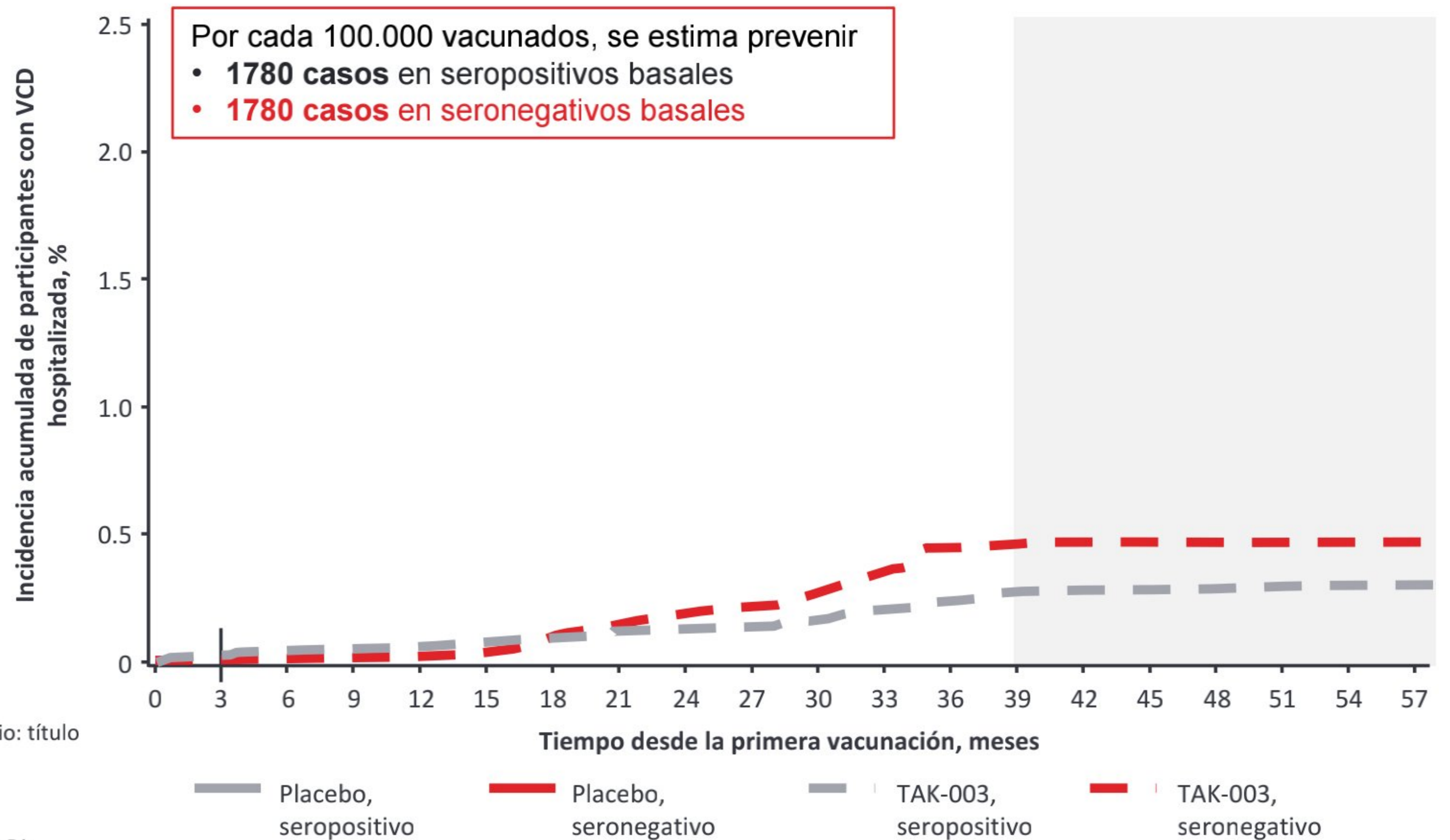
Seronegativo al inicio del estudio: seronegativo a los 4 serotipos de VDENV. Seropositivo al inicio: título neutralizante recíproco  $\geq 10$  para el serotipo DENV  $\geq 1$ .

DENV: virus del dengue; VCD: dengue virológicamente confirmado; EV: eficacia de la vacuna.

<sup>a</sup>Primera dosis a 54 meses después de la segunda dosis en el conjunto de seguridad.

1. Biswal S, et al. Presented at CISTM17; May 19-22, 2021; Virtual. 2. Rivera L, et al. *Clin Infect Dis*. 2022;75(1):107-117.

Incidencia acumulada de DVC hospitalizado hasta 4,5 años después de la segunda dosis, análisis de subgrupos por estado serológico basal

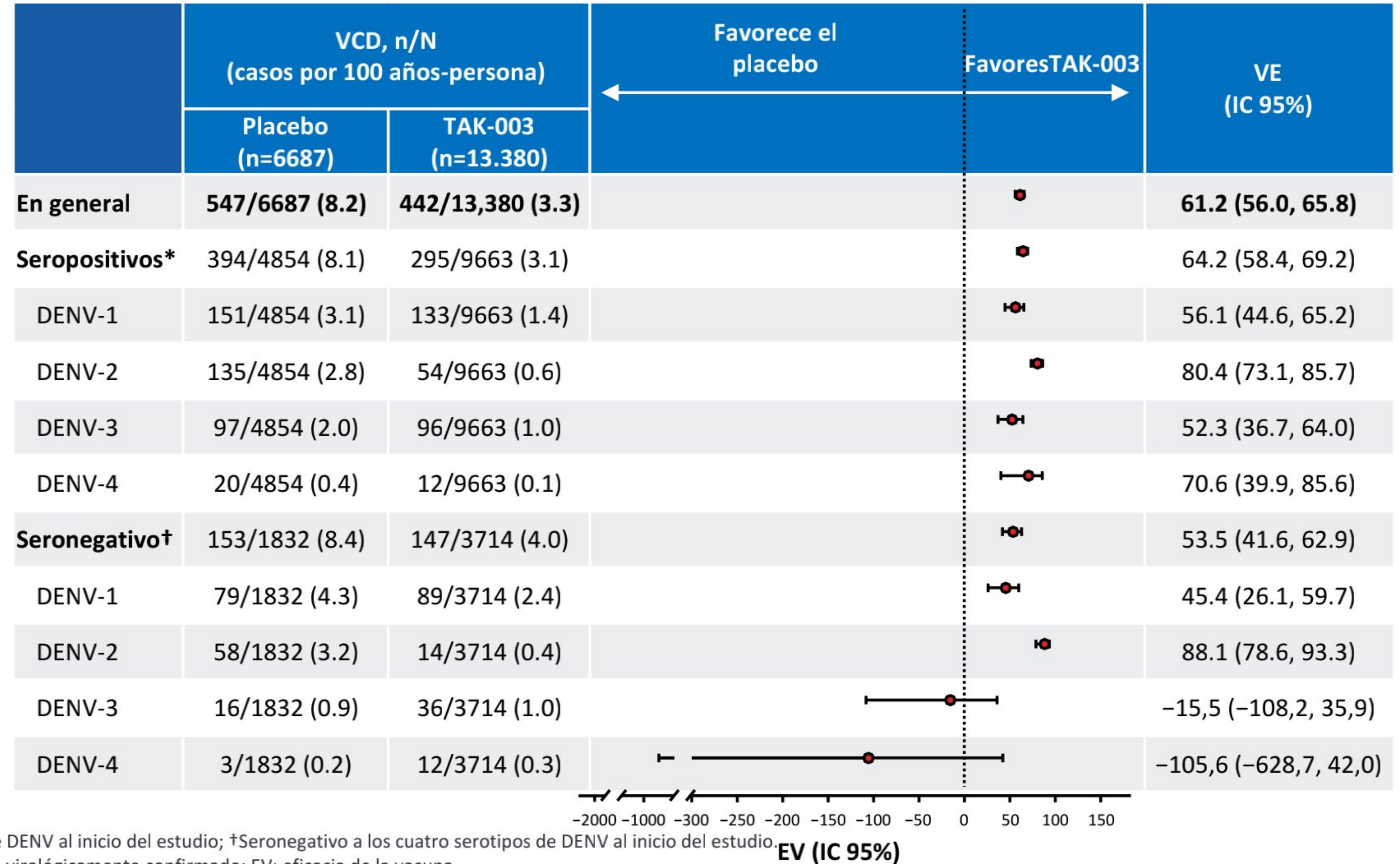


# La EV contra DVC varió según el serotipo y el estado serológico hasta 54 meses después de la 2ª dosis

TAK-003 fue eficaz contra VCD causado por los cuatro serotipos en los seropositivos basales y DENV-1 y DENV-2 en los seronegativos basales

● No se demostró EV contra DENV-3 en seronegativos basales

● La evaluación robusta de DENV-4 en seronegativos no fue posible debido a la baja incidencia



\*Título neutralizante recíproco  $\geq 10$  para uno o más serotipos de DENV al inicio del estudio; †Seronegativo a los cuatro serotipos de DENV al inicio del estudio.

IC: intervalo de confianza; DENV: virus del dengue; VCD: dengue virológicamente confirmado; EV: eficacia de la vacuna.

Tricou V, Biswal S, Lloyd E, Rauscher M, Folschweiller N. Eficacia y seguridad de la vacuna candidata tetravalente contra el dengue de Takeda (TAK-003) después de 4,5 años de seguimiento. Presentado en la 5ª Cumbre Asiática del Dengue 2022; 13–15 de junio de 2022 Singapur; Grabaciones: [adva.asia/5th-asia-dengue-summit-recordings/](https://adva.asia/5th-asia-dengue-summit-recordings/).

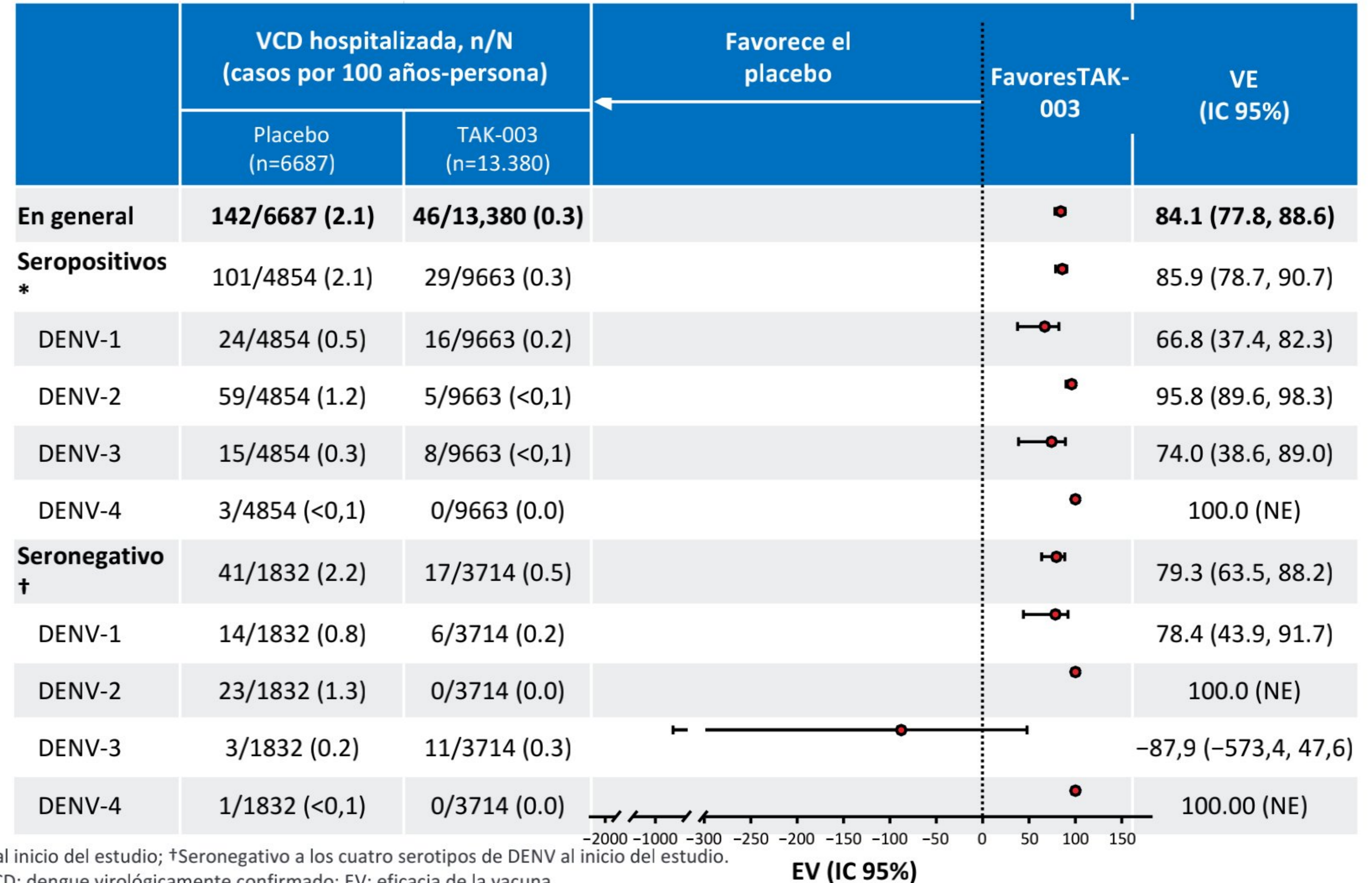
Eficacia y seguridad a largo plazo de la vacuna candidata contra el dengue de Takeda (TAK-003) tras 4,5 años de seguimiento | VV-MEDMAT-80424 | Fecha de aprobación: marzo de 2023

# La EV contra VCD hospitalizada varió según el serotipo y el estado serológico hasta 54 meses después de la 2ª dosis

TAK-003 fue eficaz contra VCD hospitalizado causada por los cuatro serotipos en los seropositivos basales y DENV-1 y DENV-2 en los seronegativos basales

No se demostró EV contra VCD hospitalizada causada por DENV-3 en seronegativos basales

La evaluación robusta de VCD hospitalizada causada por DENV-4 en seronegativos no fue posible debido a la baja incidencia



\*Título neutralizante recíproco  $\geq 10$  para uno o más serotipos de DENV al inicio del estudio; †Seronegativo a los cuatro serotipos de DENV al inicio del estudio.

IC: intervalo de confianza; DENV: virus del dengue; NE, no estimable; VCD: dengue virológicamente confirmado; EV: eficacia de la vacuna.

Tricou V, Biswal S, Lloyd E, Rauscher M, Folschweiller N. Eficacia y seguridad de la vacuna candidata tetravalente contra el dengue de Takeda (TAK-003) después de 4,5 años de seguimiento. Presentado en la 5ª Cumbre Asiática del Dengue 2022; 13–15 de junio de 2022 Singapur; Grabaciones: [adva.asia/5th-asia-dengue-summit-recordings/](https://adva.asia/5th-asia-dengue-summit-recordings/).

Eficacia y seguridad a largo plazo de la vacuna candidata contra el dengue de Takeda (TAK-003) tras 4,5 años de seguimiento | VV-MEDMAT-80424 | Fecha de aprobación: marzo de 2023

# Eficacia contra formas de dengue grave<sup>1</sup>

Hasta 57 meses después de la primera dosis (Conjunto de Seguridad)

Subgrupo	Placebo (n=6,687)	TAK-003 (n=13,380)	EV (IC del 95%)
Formas de dengue grave virológicamente confirmadas (por 100 personas-año)			
<b>Dengue grave (DCAC)</b>	5 (<0.1)	3 (<0.1)	<b>70.2</b> (-24.7, 92.9)
<b>DH (criterios de la OMS 1997)</b>	15 (<0.1)	9 (<0.1)	<b>70.0</b> (31.5, 86.9)
<b>Casos con ambas definiciones</b>	1	2	

N se refiere al número de participantes en el conjunto de seguridad

Los números de casos de dengue virológicamente confirmados (VCD) son basados en el número de participantes evaluados.

Seronegativos al inicio del estudio: seronegativos para los cuatro serotipos del dengue; Seropositivos al inicio del estudio: títulos neutralizantes recíprocos  $\geq 10$  para uno o más serotipos del dengue.

IC: intervalo de confianza; DENV: virus dengue; NE: no evaluable; EV: eficacia vacunal; VCD: dengue virológicamente confirmado; DCAC: Comité de Adjudicación de Casos de Dengue; DH (DHF): dengue hemorrágico; OMS: Organización Mundial de la Salud

1. Rivera L, et al. Three years efficacy and safety of Takeda's dengue vaccine candidate (TAK-003). Clin Infect Dis 2021 Oct 4;ciab864.

# Las tasas de Eventos adversos graves durante la Parte 3 del estudio fueron similares en los grupos placebo y TAK-003, independientemente del estado serológico basal.

Participantes con EAG, n/n (%)	Placebo (n=6687)*	TAK-003 (n=13.380)*	Total (N=20.071)*
<b>SAE totales</b>	<b>396/6686 (5.9)</b>	<b>664/13,377 (5.0)</b>	<b>1060/20,067 (5.3)</b>
<b>SAEs: cualquiera</b>			
Seropositivo†	291/4854 (6.0)	481/9663 (5.0)	772/14,520 (5.3)
Seronegativo‡	105/1832 (5.7)	183/3714 (4.9)	288/5547 (5.2)
<b>SAEs – relacionadas**</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Lo que lleva a la interrupción del estudio</b>			
Seropositivo†	5/4854 (0.1)	9/9663 (<0,1)	14/14.520 (<0,1)
Seronegativo‡	1/1832 (<0,1)	2/3714 (<0,1)	3/5547 (<0,1)
<b>Muertes††</b>			
Seropositivo†	5/4854 (0.1)	9/9663 (<0,1)	14/14.520 (<0,1)
Seronegativo‡	1/1832 (<0,1)	2/3714 (<0,1)	3/5547 (<0,1)

No se consideraron muertes relacionadas con TAK-003

\*El total incluye cuatro participantes que recibieron un producto de investigación diferente por error para la 1ª y 2ª dosis y, por lo tanto, fueron excluidos del grupo placebo y TAK-003; †Título neutralizante recíproco ≥10 para uno o más serotipos de DENV al inicio del estudio; ‡Seronegativo a los cuatro serotipos de DENV al inicio del estudio; \*\*Relación con la vacuna del ensayo según lo evaluado por el investigador; ††Seis muertes ocurrieron en el grupo placebo y 11 muertes ocurrieron en el grupo TAK-003; ninguna de las muertes se consideró relacionada con TAK-003  
DENV: virus del dengue; EAG: evento adverso grave.

Tricou V, Biswal S, Lloyd E, Rauscher M, Folschweiller N. Eficacia y seguridad de la vacuna candidata tetravalente contra el dengue de Takeda (TAK-003) después de 4,5 años de seguimiento. Presentado en la 5ª Cumbre Asiática del Dengue 2022; 13–15 de junio de 2022 Singapur; Grabaciones: [adva.asia/5th-asia-dengue-summit-recordings/](https://adva.asia/5th-asia-dengue-summit-recordings/).

# Estudios de inmunopuente

- No se ha realizado ningún estudio de eficacia clínica en sujetos a partir de los 17 años de edad.
- La eficacia de Qdenga en  $\geq 17$  años de edad se ha inferido de la eficacia clínica obtenida entre los 4 y los 16 años de edad extrapolando los datos de inmunogenicidad.
- La inmunogenicidad de Qdenga en adultos de 18 a 60 años se evaluó en el DEN-304, un estudio de fase III doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en un país no endémico (EE. UU.).
- **Se espera protección contra la enfermedad del dengue en los adultos, aunque se desconoce la magnitud real de la eficacia con respecto a la observada en niños y adolescentes.**

Las respuestas de anticuerpos neutralizantes fueron comparables en ambos estudios luego de recibir un programa de TAK-003 de dos dosis (meses 0 y 3).



# Seguridad

- Se realizó un análisis de seguridad integrado de dos estudios fase 2 y tres de fase 3, donde no se identificaron riesgos de seguridad importantes. La vacuna fue bien tolerada entre 4 y 60 años, independientemente del estado serológico basal de DENV, edad o sexo (*Patel et al. 2023*).

# Efectos adversos

- Las reacciones adversas generalmente ocurrieron en los 2 días posteriores a la inyección, fueron de intensidad leve a moderada, tuvieron una duración breve (de 1 a 3 días) y fueron menos frecuentes tras la segunda dosis.

## Efectos adversos:

- **Muy frecuentes ( $>1/10$ ):** dolor y enrojecimiento en el lugar de la inyección, dolor de cabeza, dolor muscular, malestar general, debilidad, infecciones de la nariz o la garganta y fiebre.
- **Frecuentes ( $\leq 1/10$ ):** hinchazón, hematomas, picazón, en el lugar de la inyección, dolor o inflamación de la nariz o la garganta y las amígdalas, dolor articular, enfermedad similar a la gripe.
- **Poco frecuentes ( $\leq 1/100$ ):** diarrea, astenia, dolor abdominal, malestar, vómitos, mareos, **prurito, rash, urticaria**, cansancio, sangrado y/o cambios en el color de la piel en el lugar de la inyección, inflamación de las vías respiratorias y secreción nasal.
- **Muy Infrecuentes ( $\leq 1/10.000$ ):** angioedema
- **Efectos adversos adicionales en niños de 4 a 5 años de edad:**
- **Muy frecuentes:** disminución del apetito, somnolencia e irritabilidad.

*ANMAT prospecto  
Estudio integrado de seguridad. Patel et al. 2023*

# Viremia de la vacuna

- En el estudio clínico DEN-205, se observó viremia transitoria después de la vacunación en el 49% de los seronegativos y en el 16% de los seropositivos.
- **La viremia por lo general comenzó en la segunda semana después de la primera inyección y tuvo una duración media de 4 días.**
- La viremia vacunal se asoció con síntomas transitorios, de leves a moderados, como dolor de cabeza, artralgia, mialgia y **rash** en algunos sujetos.
- La viremia por la vacuna se detecta en raras ocasiones después de la segunda dosis.
- **El estudio de fase 2 en adultos de 21 a 45 años mostró que la viremia por virus vacunal fue más frecuente por DEN 2, con un pico de incidencia a los 11 días y resolución al día 30 en casi todos los sujetos. La viremia fue más frecuente en seronegativos y de mayor duración.**

*V. Tricou, J. G. Low, H. M. Oh et al., Safety and immunogenicity of a single dose of a tetravalent dengue vaccine with two different serotype-2 potencies in adults in Singapore: A phase 2, double-blind, randomised, controlled trial, Vaccine, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.11.06>*

# Aspectos programáticos



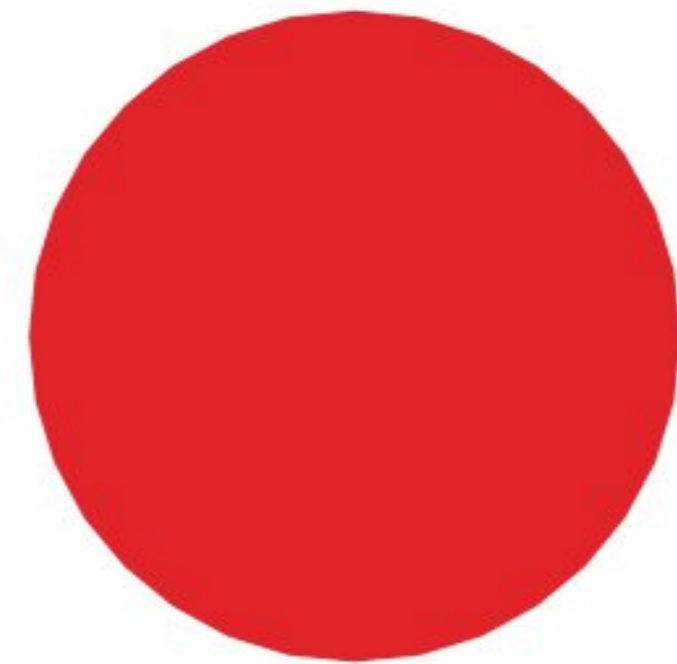
**QDENGGA®**

*VACUNA TETRAVALENTE CONTRA EL DENGUE*

# Aspectos programáticos

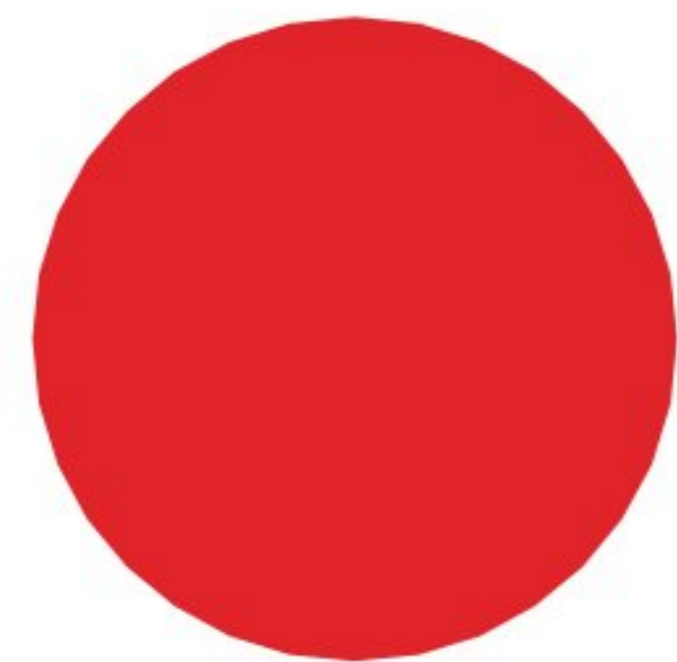
## Vacuna viral atenuada

### Indicación



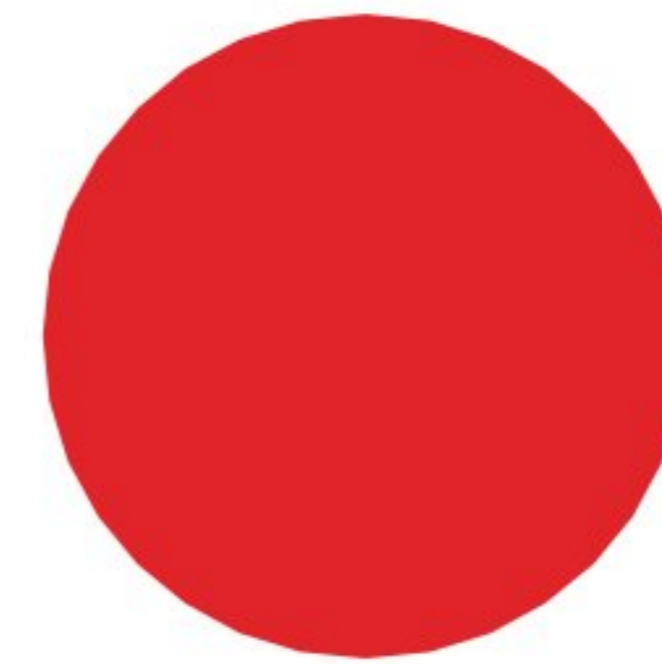
Prevención del dengue en individuos de  $\geq 4$  años de edad, independientemente de la exposición previa al dengue

### Modo de administración



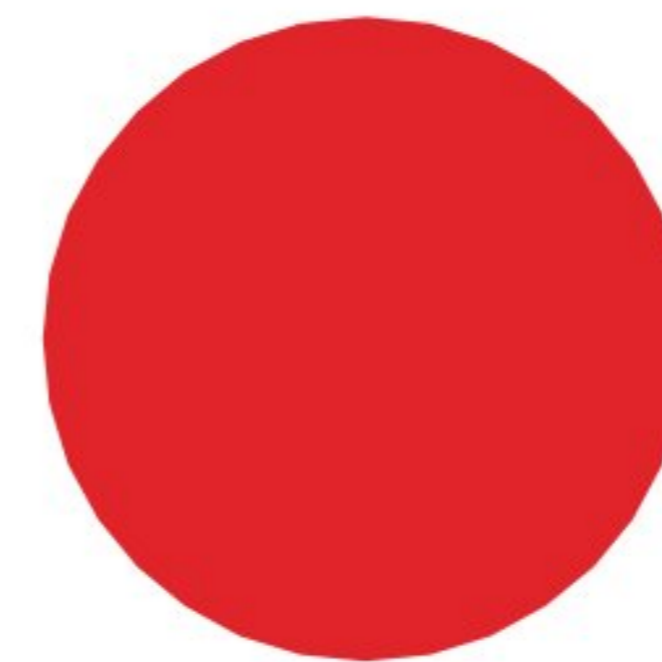
Uso subcutáneo

### Esquema de dosis



Dos dosis (0 y 3 meses)

### Presentación



Vacuna liofilizada para la reconstitución

DENV: virus del dengue.

TAK-003 SmPC. Disponible en: [ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/qdenga](https://ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/qdenga).

Private and confidential. Do not distribute.

# TAK-003 (Qdenga): aspectos programáticos

- *Personas a partir de los 4 años de edad*
- Qdenga® debe administrarse como una dosis de 0,5 ml en un cronograma de dos dosis (0 y 3 meses).
- No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo.
- Presentación: polvo y disolvente para solución inyectable en jeringa precargada
- Tras la reconstitución completa de la vacuna liofilizada con diluyente, Qdenga® se debe administrar por **vía subcutánea (SC)** preferiblemente en la parte superior del brazo en la región del deltoides.
- **Qdenga® no debe inyectarse por vía intravascular, por vía intradérmica ni intramuscular.**
- La vacuna no debe mezclarse en la misma jeringa con otras vacunas u otros medicamentos parenterales.

# Modo de administración

## Instrucciones de uso

**Qdenga**<sup>®</sup> es una vacuna de 2 componentes que consiste en un vial que contiene una vacuna liofilizada y diluyente proporcionado en la jeringa prellenada. La vacuna liofilizada debe reconstituirse con diluyente antes de su administración.

Para reconstituir Qdenga<sup>®</sup>, utilice sólo el solvente (solución de cloruro de sodio al 0.22 %) que viene en la jeringa prellenada suministrada con la vacuna, ya que no contiene conservantes ni sustancias antivirales.

Debe evitarse el contacto con conservantes, antisépticos, detergentes y otras sustancias antivirales, ya que pueden inactivar la vacuna.

**Saque el vial de vacuna y la jeringa prellenada de diluyente de la heladera y colóquelo a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos.**

# Modo de administración

- Retire el tapón del vial de la vacuna y limpie la superficie del tapón de la parte superior del vial con una gasa con alcohol.
- Conecte una aguja estéril en la jeringa prellenada e inserte la aguja en el vial de la vacuna. Se recomienda una aguja calibre 23G.
- **Dirija el flujo del diluyente hacia el costado del vial mientras presiona lentamente el émbolo, para reducir la posibilidad de que se formen burbujas.**
  
- Suelte el dedo del émbolo y, sosteniendo el ensamblaje sobre una superficie plana, haga **girar suavemente** el vial en ambas direcciones con el ensamblaje de aguja y jeringa adjunto.
- **NO AGITE.** Puede formarse espuma y burbujas en el producto reconstituido.
- Deje reposar el conjunto de vial y jeringa por un rato, hasta que la solución se vuelva transparente. Esto tarda entre 30 a 60 segundos

Tras la reconstitución, la solución resultante debe ser transparente, incolora a amarillo pálido y libre de partículas extrañas. **Deseche la vacuna si hay presencia de partículas y/o si cambió de color.**



# Modo de administración

- Extraiga todo el volumen de la solución de Qdenga® con la misma jeringa, hasta que aparezca una burbuja de aire en la jeringa.
- Retire el ensamblaje de jeringa de aguja del vial.
- Sostenga la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba, golpee suavemente el costado de la jeringa para llevar la burbuja de aire a la parte superior, deseche la aguja adjunta y reemplácela con una nueva aguja estéril, expulse la burbuja de aire hasta que una pequeña gota del líquido se forme en la parte superior de la aguja. La aguja recomendada es de calibre 25G de 16 mm.
- Qdenga® está lista para la administración mediante inyección **subcutánea**.

**Qdenga® debe administrarse inmediatamente después de la reconstitución. Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso durante 2 horas a temperatura ambiente (de hasta 32.5 °C) desde el momento de la reconstitución del vial de la vacuna.** Después de ese periodo, la vacuna debe desecharse. No la regrese a la heladera. Desde un punto de vista microbiológico, Qdenga® debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

Todo medicamento no utilizado o material de desecho debe desecharse de acuerdo con los requisitos locales.

# TAK-003 (Qdenga): aspectos programáticos

- **Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la vacuna, o hipersensibilidad a una dosis previa de Qdenga.
- Personas con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, incluidos los tratamientos inmunosupresores como la quimioterapia o altas dosis de corticosteroides sistémicos (p. ej., 20 mg/día o 2 mg/kg de peso corporal por día de prednisona durante 2 semanas o más) en las 4 semanas previas a la vacunación, al igual que con otras vacunas atenuadas vivas.
- Personas con infección sintomática por VIH o con infección asintomática por VIH cuando va acompañada de indicios de deterioro de la función inmunitaria.
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia

- **Administración simultánea:** estudiada con la vacuna hepatitis A y fiebre amarilla durante la misma visita.

- Se recomienda un intervalo de 28 días con vacunas a virus vivos (Triple viral, varicela y fiebre amarilla sino la recibió el mismo día)

# ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

## Trazabilidad

A fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se deberá registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

## Recomendaciones generales

- **Anafilaxia:** Al igual que con todas las vacunas inyectables, el tratamiento médico adecuado y la supervisión deben estar siempre disponibles en caso de una reacción anafiláctica poco común después de la administración de la vacuna.
- **Revisión de la historia clínica:** La vacunación debe ser precedida por una revisión de los antecedentes médicos (especialmente con respecto a la vacunación previa y las posibles reacciones a la hipersensibilidad que ocurrieron después de la vacunación).
- **Enfermedad concomitante:** La vacunación con Qdenga® debe posponerse en sujetos que padezcan una enfermedad febril aguda grave. La presencia de una infección menor, como un resfriado, no debe provocar un aplazamiento de la vacunación.
- **Limitaciones de la eficacia de la vacuna:** Es posible que no se obtenga una respuesta inmunológica de protección con Qdenga® en todos los vacunados contra todos los serotipos del virus del dengue y puede disminuir con el tiempo (ver sección “*Propiedades farmacodinámicas*”). Se recomienda continuar con las medidas de protección personal contra las picaduras de mosquitos después de la vacunación. Las personas deben buscar atención médica si desarrollan síntomas de dengue o signos de advertencia de dengue.

No existen datos sobre el uso de Qdenga® en sujetos mayores de 60 años y los datos son limitados en pacientes con afecciones médicas crónicas.

# ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

## Reacciones relacionadas con la ansiedad

Las reacciones relacionadas con la ansiedad, incluyendo las reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con el estrés pueden ocurrir en asociación con la vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección de aguja. Es importante que se tomen precauciones para evitar lesiones por desmayos.

## Mujeres en edad fértil

Al igual que con otras vacunas vivas atenuadas, las mujeres en edad fértil deben evitar el embarazo durante al menos un mes después de la vacunación.

**Se recomienda que las personas que han tenido el dengue esperen entre 3 y 6 meses para recibir la primera dosis** de la vacuna contra esta enfermedad. Porque puede interferir con los anticuerpos que se generan con la propia enfermedad.

## Preguntas previas a la aplicación de esta vacuna

1. ¿Tuvo fiebre en las últimas 24hs?
2. ¿Tuvo Dengue? Si la respuesta es afirmativa, ¿pasaron más de 3 meses del alta?
3. ¿Es alérgico a algún medicamento, alimento, vacuna o al látex?
4. ¿Ha recibido alguna vacuna en los últimos 30 días?
5. ¿Se encuentra bajo tratamiento de alguna medicación inmunosupresora o padece alguna enfermedad que afecte su sistema inmunitario? ¿Ha recibido corticoides, medicamentos anticancerosos o radioterapia en los últimos 3 meses?
6. ¿Ha recibido inyecciones de inmunoglobulinas o transfusiones de sangre u otros derivados de la misma, en el último año?
7. ¿Está embarazada o planea buscar un embarazo en los próximos días? ¿Se encuentra amantando?

# Conclusiones

- Por su intensidad y magnitud, la Argentina atraviesa la epidemia de dengue más importante de su historia.
- Las principales acciones contra el dengue son el control del mosquito *Aedes aegypti* -el principal vector transmisor del virus- y mantener y reforzar las acciones de vigilancia, el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno de los casos de dengue.
- Este año se suma una nueva herramienta: la posibilidad de tener una vacuna efectiva y segura contra la enfermedad.

*Las autoridades ministeriales deberán evaluar la implementación de la vacuna en el sistema público. La decisión deberá basarse en la evidencia científica, recomendaciones de la Comisión Nacional de Inmunizaciones, OMS/PAHO, expertos y sociedades científicas.*

# Preguntas finales de repaso

1- ¿Cuánto tiempo antes se debe retirar de la heladera la vacuna para ser reconstituida y aplicada en el paciente?

- a. 10 minutos
- b. 15 minutos
- c. 5 minutos