

EL DENGUE EN ARGENTINA Y LAS ESTRATEGIAS ACTUALES PARA SU CONTROL

ISABEL N. KANTOR

Comité de Redacción *Medicina (B Aires)*

E-mail: isabel.kantor1@gmail.com

La situación del dengue

Entre agosto 2023, Semana Epidemiológica (SE) 31, y junio 2024 (SE 25) se registraron 531 617 casos de dengue en Argentina: 3.15 veces más que en el mismo período 2022/2023, y casi 8 veces más que en el de 2019/2020. La mayor parte de los casos ocurrieron entre mediados de febrero (SE 7), e inicios de mayo (SE 19)¹ (Fig. 1).

La región NOA (en especial Salta, Tucumán y Catamarca) tuvo la mayor incidencia acumulada: 2102 casos/100 000 habitantes, seguida por NEA (Chaco, Corrientes, Formosa, Misiones), y Centro (Buenos Aires, CABA, Córdoba, Entre Ríos, Santa Fe). Predominó el serotipo DEN2 (56.3%), seguido por el DEN1 (43.6%).

La mayor incidencia y el mayor número de casos fue en edades de 10 a 39 años; 0.29% del total fue clasificado como dengue grave. La letalidad fue 0.07%, con la mayor tasa de mortalidad en mayores de 80 años. Un 27% de los casos fueron menores de 20 años, con 42 fallecidos (con mediana de edad de 10 años y letalidad específica de 0.03%)¹.

En esta situación el propósito de una estrategia nacional de vacunación es disminuir la morbilidad en el grupo poblacional con mayor carga: los adultos jóvenes².

Algunas características del dengue, a tener en cuenta para su control^{3,4}

La infección con un serotipo del virus del dengue (DENV) induce una protección sostenida contra el mismo serotipo. Los pacientes que adquieren una segunda infección causada por un serotipo diferente tienen un riesgo elevado

de sufrir dengue grave, una vez que disminuye la protección inducida por la primera infección. Este riesgo de dengue grave por una segunda infección incluye los anticuerpos de reacción cruzada que se unen al DENV heterólogo por un lado, y a monocitos, macrófagos y células dendríticas portadoras de receptores Fc (FcR) por otro, lo que puede llevar a una viremia mayor y más prolongada, con respuestas proinflamatorias y antiinflamatorias desequilibradas.

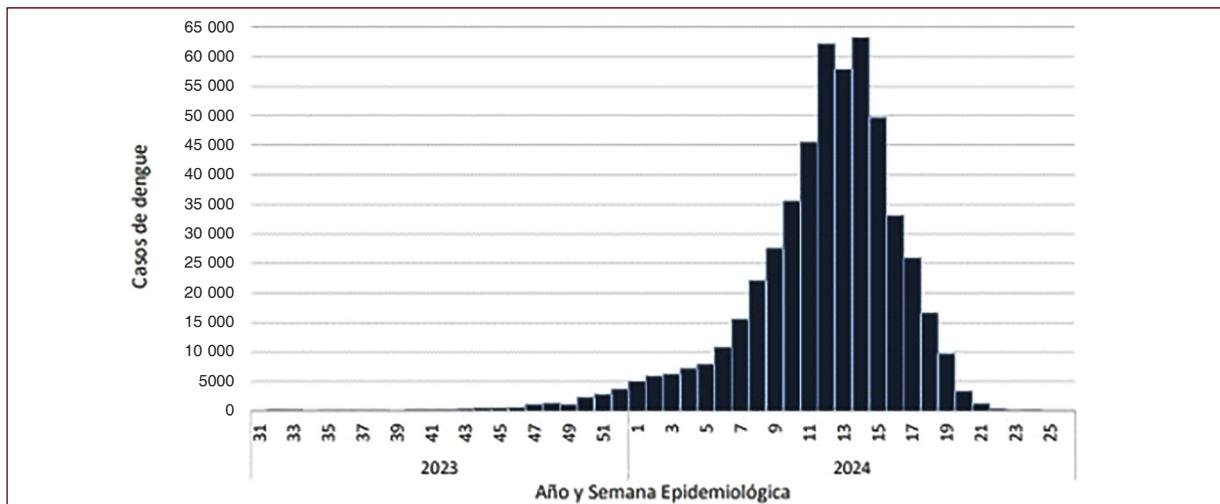
Pero el riesgo de dengue grave es mucho menor en una tercera o cuarta infección, en que la respuesta de inmunidad celular, mediada por células T CD8+, parece jugar un rol protector fundamental.

El control de vectores sigue siendo el principal medio para controlar el dengue. El control de *Aedes aegypti* no es sencillo, ya que los sitios de reproducción pueden ser difíciles de encontrar y de acceder, y la resistencia a los insecticidas está muy extendida. Las campañas de fumigación con dicloro-difenil-tricloroetano (DDT) en América Central y del Sur en las décadas de 1950 y 1960 fueron muy efectivas para reducir la prevalencia de *Ae. aegypti* (con una disminución asociada de las infecciones por dengue y fiebre amarilla); sin embargo, las crecientes medidas regulatorias han resultado en la prohibición de ciertos insecticidas y una mayor dificultad en el registro de nuevos compuestos.

Las vacunas (Tabla 1)

CYD-TDV (*Dengvaxia*)⁵. En ensayos clínicos, ha demostrado ser eficaz y segura en personas que han tenido infección por el DENV en el pasado

Figura 1 | Dengue: Casos por semana epidemiológica. SE 31/2023 a SE 26/2024. Argentina



Fuente: Boletín Epidemiológico Nacional No. 711, SE 26, Año 2024. (Elaboración propia del Área de Vigilancia de la Salud de la Dirección de Epidemiología en base a información proveniente del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud, SNVS 2.0).

Tabla 1 | Resumen de información sobre tres vacunas contra dengue (julio 2024)

	DENGVAXIA CYD-TDV ^{5, 6}	TAK-003 (QDENG, TAKEDA) ⁸⁻¹⁰	BUTANTAN-DV ¹¹⁻¹³
Composición	Vacuna quimérica recombinante compuesta por virus atenuados (de los 4 serotipos) en una estructura genómica del virus de fiebre amarilla 17D, en que los genes que codifican las proteínas E y prM están reemplazados por los de 4 serotipos DENV.	Vacuna quimérica recombinante con componentes DENV1, DENV3 y DENV4 en una columna vertebral del virus DENV2 vivo atenuado.	Vacuna tetravalente, viva, atenuada, compuesta de virus vacunales que representan los cuatro serotipos de DENV, análogos a la formulación TV003-TV005 desarrollada por los Institutos Nacionales de Salud (EE.UU.).
Administración	En tres inyecciones separadas, con la dosis inicial seguida de otras dos 6 y 12 meses después.	En 2 dosis con un intervalo de 3 meses entre dosis.	En una dosis única.
Eficacia	Dengvaxia es 76% eficaz en prevenir enfermedad confirmada por laboratorio en niños de 9-16 años, con infección por DENV previa, en áreas donde el dengue es común.	Se evaluó en niños (4-16 años) con dos dosis separadas por 3 meses. La eficacia varió según fueran seronegativos o seropositivos (efectiva contra los 4 serotipos en seropositivos, y contra DENV1 y 2 en seronegativos).	La eficacia (seguimiento: 2 años) contra cualquier serotipo de DENV, independientemente del estado serológico al inicio, fue 80% de 2 a 6 años, 78% de 7 a 17, y 90% de 18 a 59 años. La eficacia contra DENV-1 fue del 89.5% y contra DENV-2 del 69.6%. DENV-3 y DENV-4 no se detectaron durante el seguimiento.
Uso aprobado, o vacuna en ensayo	En mayo 2019, Dengvaxia fue aprobada en EE.UU. para la prevención del dengue causada por serotipos 1, 2, 3 y 4 en personas de 9 a 16 años con antecedente de dengue confirmado por laboratorio.	TAK-003 recibió aprobación en Indonesia para personas de 6 a 45 años, en la Unión Europea (y Argentina) para 4 años o más, y en Brasil para 4 a 60 años; las aprobaciones fueron para el uso independientemente del estado serológico contra el dengue. Buen perfil de seguridad (4 a 60 años).	En un ensayo de fase 3 en curso en Brasil, una dosis única de Butantan-DV previno DENV-1 y DENV-2 sintomáticos en niños y adultos, independientemente del estado serológico del dengue al inicio del estudio, durante 2 años de seguimiento. Los eventos adversos hasta 21 días post inyección fueron con Butantan-DV 58.3% y con placebo 45.6%.

CYD-TDV: chimeric yellow fever-dengue-tetravalent dengue vaccine; TAK-003, Takeda's QDENG® (Dengue Tetravalent Vaccine [Live, Attenuated]). BUTANTAN DV (Dengue Vaccine)

(seropositivos), pero también aumentar el riesgo de hospitalización y dengue grave en niños seronegativos (entre 2 y 16 años) que tengan su primera infección natural después de la vacunación. La vacuna actuaría como una infección primaria por DENV, aumentando el riesgo de enfermedad grave por una posterior infección natural.

Esto hace necesario realizar pruebas previas a la vacunación, que deben ser muy específicas para minimizar el riesgo de vacunar a personas seronegativas, y muy sensibles para garantizar que una gran proporción de personas seropositivas sean identificadas y vacunadas⁶. Teniendo en cuenta estas limitaciones, en un reciente documento, la OMS se centra en el uso de la vacuna TAK-003 para los programas de inmunización⁷.

QDenga® (TAK-003)⁸⁻¹⁰. Fue aprobada por ANMAT en 2023, con 2 dosis (0 y 3 meses), para edades de 4 años y más, con 4 a 5 años de vigilancia. Está disponible en el sector privado. Recientemente ha sido incorporada al Programa oficial de control del dengue en Argentina⁴. De acuerdo a la evidencia actual TAK-003 Qdenga:

- Previene dengue sintomático (4 a 16 años): - La protección es mayor para DEN-1 y DEN-2. La OMS recomienda la vacunación con TAK-003 en edades de 6 a 16 años en áreas con alta transmisión de dengue⁷⁻⁹.

- Se han comparado los datos de inmunogenicidad de TAK-003, obtenidos en estudios de eficacia en población de 4 a 16 años, con los de un estudio de fase 3 en adultos de 18 a 60 años que viven en regiones de EE.UU. consideradas no endémicas de dengue. Se halló una respuesta de anticuerpos neutralizantes semejante en ambas poblaciones. A partir del perfil de eficacia clínica de TAK-003 en la población pediátrica (4 a 16 años), ya comprobada, se infiere que existe un efecto protector semejante en población adulta¹⁰.

BUTANTAN-DV¹¹⁻¹³. El dengue grave es mucho menos frecuente en la tercera o cuarta infección, por diferentes serotipos del DENV. Esta observación fue relevante para el desarrollo de una vacuna tetravalente contra el virus mediante genética inversa. La atenuación se logró generando DENV recombinantes (rDENV) modificados por delección o por quimerización antigénica entre dos DENV relacionados. Se logró así

la atenuación de las cuatro vacunas candidatas monovalentes para monos *rhesus* o humanos y se formuló una vacuna candidata tetravalente¹¹. Luego, en un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, se evaluó la seguridad y la inmunogenicidad de 4 mezclas diferentes de esta vacuna (LATV) en 113 adultos. Se midieron los niveles séricos de anticuerpos neutralizantes contra los 4 DENV hasta 180 días post inoculación. Una de las mezclas, TV003, indujo la mejor respuesta de anticuerpos, y con ella se realizaron pruebas fase 2¹².

De acuerdo a un ensayo doble ciego de fase 3 en curso en Brasil¹³, después de un seguimiento de 2 años: una dosis única de Butantan-DV previno la infección sintomática por DENV-1 y el DENV-2, independientemente del estado serológico del DENV al inicio del estudio, en participantes de 2 a 59 años, durante 2 años¹³.

La vacunación como estrategia de control

En Argentina la vacunación con TAK-003, Qdenga®, como intervención sanitaria, sigue actualmente las siguientes recomendaciones¹⁻⁴:

Comenzar la vacunación en los departamentos y municipios más afectados por la enfermedad³, en población adulta joven, si bien no existen suficientes datos de eficacia de TAK-003 en este grupo poblacional. Se prevé avanzar en el desarrollo de estudios de efectividad y costo-efectividad en localidades con alta carga de enfermedad⁴.

Teniendo en cuenta las recomendaciones de la Comisión Nacional de Inmunización (CoNaIn), el Ministerio de Salud resolvió⁴:

1. Aplicar la vacuna contra del dengue disponible - TAK-003, Qdenga® - con una estrategia focalizada. La vacuna no integrará por ahora el Calendario Nacional de Vacunación.

2. La población objetivo para vacunación es la de 15 a 39 años en zonas endémicas: NEA y NOA.

3. Se dará inicio por etapas y se avanzará según disponibilidad de vacunas y estrategias ya implementadas por las jurisdicciones.

De acuerdo a la OMS⁷ la vacunación contra el dengue debe considerarse parte de una estrategia integrada para controlar la enfermedad, que incluya control de vectores, manejo adecuado de casos, educación y participación comunitaria. TAK-003 no previene todos los casos de den-

gue. El control integral de vectores debe seguir siendo un componente crítico de los programas de control. Además, los mosquitos vectores del dengue transmiten otros virus importantes, incluidos los de fiebre amarilla, chikungunya y Zika^{14, 15}.

En este número de MEDICINA Orellano y Vezzani¹⁶ plantean algunas observaciones sobre el programa de vacunación en Argentina. Advierten sobre el posible corrimiento de la incidencia desde los adultos jóvenes, incluidos en la vacunación, hacia otros grupos de edad vulnerables,

como los niños o los ancianos. Recomiendan construir un mensaje a la población, que ubique la importancia del control vectorial, en conjunto con la vacunación. Y además nos recuerdan que las campañas de difusión deben sostenerse durante todo el año, incluyendo los periodos de baja o nula transmisión del virus.

Estas observaciones coinciden con las recomendaciones globales de OMS y de otros organismos internacionales, aplicadas teniendo en cuenta la diversidad de situaciones que enfrenta el programa de control de dengue en nuestro país.

Bibliografía

1. Ministerio de Salud de la República Argentina (2024). Dirección de Epidemiología Vigilancia del dengue y otros arbovirus. Boletín Epidemiológico Nacional N° 711, SE 26, p 23-41.
2. DiCEI. Min Salud Argentina. Reunión CoNaIn 9 11 2023. Vacuna contra Dengue. Posición del grupo de trabajo. En: conain-09-11-23-vacuna-contra-dengue-posicion-grupo-de-trabajo.pdf; consultado junio 2024.
3. OPS/OMS: Estrategia de gestión integrada para la prevención y el control de las enfermedades arbovirales en las Américas. En: Estrategia de gestión integrada para la prevención y el control de las enfermedades arbovirales en las Américas - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud (paho.org); consultado junio 2024.
4. Ministerio de Salud de la Nación. Dengue. Presentación de situación epidemiológica: Acciones y Planificación. Situación epidemiológica nacional y vigilancia laboratorial. Sala de Situación de Arbovirus. Información a SE 17/24. En: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/plan-de-abordaje-integral-dengue-2024-2025.pdf>; consultado junio 2024.
5. Tully D, Griffiths CL. Dengvaxia: the world's first vaccine for prevention of secondary dengue. *Ther Adv in Vacc and Immunother* 2021; 9: 1-8.
6. Paz-Bailey G, Adams L, Wong JM. Dengue Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021; 70: 1-16.
7. World Health Organization. WHO Position Paper on Dengue Vaccines, May 2024. *Weekly epidemiological record* 2024; 99: 203-24. En: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/who-wer-9918-203-224>; consultado julio 2024.
8. Rivera L, Biswal S, Sáez-Llorens X, et al. Three-year efficacy and safety of Takeda's dengue vaccine candidate (TAK-003). *Clin Inf Dis* 2022;75: 107-17.
9. Bengolea A, Scigliano C, Ramos-Rojas JT, Rada R, Catalano HN, Izovich A. Efectividad y seguridad de la vacuna tetravalente TAK-003 contra el dengue: una revisión sistemática. *Medicina (B Aires)* 2024; 84: xx-xx.
10. LeFevre I, Bravo L, Folschweiller N, et al. Bridging the immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003) from children and adolescents to adults. *NPJ Vaccines* 2023; 8:75.
11. Blaney JE, Durbin AP, Murphy BR, Whitehead SS. Development of a live attenuated dengue virus vaccine using reverse genetics. *Viral Immunol* 2006; 19: 10-32.
12. Durbin AP, Kirkpatrick BD, Pierce KK, et al. A Single dose of any of four different live attenuated tetravalent dengue vaccines is safe and immunogenic in flavivirus-naive adults: a randomized, double-blind clinical trial. *J Infect Dis* 2013; 207: 957-65.
13. Kallás EG, Cintra MAT, Moreira JA, et al. Live, attenuated, tetravalent Butantan-dengue vaccine in children and adults. *N Engl J Med* 2024; 390:397-408.
14. Orellano PW, Salomón OD. Las vacunas contra el dengue ¿una realidad para la Argentina? *Medicina (B Aires)* 2016; 76: 1-5.
15. Luthy IA. Dengue. *Medicina (B Aires)* 2024; 84: 366-8.
16. Orellano P, Vezzani D. Observaciones sobre la estrategia de vacunación contra el dengue en Argentina. *Medicina (B Aires)* 2024; 84: xx-xx.