

Documento de posición de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica sobre la vacuna contra el dengue

ENERO DE 2018

NUEVA INFORMACIÓN RELACIONADA CON LA VACUNA CONTRA EL DENGUE CYD-TDV

International Dengue Initiative (IDI)

Sanofi Pasteur envió a nuestro grupo de expertos regionales información aún no publicada que proviene de un análisis exploratorio suplementario, el cual está basado en datos obtenidos a partir de los estudios fase III CYD 14 y 15 y del estudio de prueba de concepto fase IIb, CYD 23/57.

Dicho análisis pretende evaluar el comportamiento de la vacuna con base en el estado inmunológico previo. En ausencia de muestras en la línea de base para todos los participantes de la población estudiada se utilizaron muestras tomadas en el mes trece (un mes después de la tercera dosis) en el que se dispone de muestras de cada uno de los 31,000 participantes.

La prueba que se utiliza para determinar el estado inmunológico es la detección de anticuerpos contra la proteína NS1 contra el dengue, ya que se asume que esta proteína muestra variaciones con los diferentes flavivirus, por lo tanto los anticuerpos contra la proteína NS1 del dengue podrían corresponder exclusivamente a infección por virus del dengue salvaje y no a una respuesta inmunológica contra la vacuna. La vacuna CYD-TDV es una quimera cuyas proteínas no estructurales corresponden al virus de fiebre amarilla vacunal 17D.

Evaluar el estado serológico en el mes trece tiene algunas limitaciones para establecer el estado inmunológico en la línea de base, ya que el mismo puede

ser modificado por las infecciones con virus salvaje, tanto sintomáticas como asintomáticas en el primer año de seguimiento. Además durante el análisis de los datos se identificaron grados de reacción cruzada de estos anticuerpos con la proteína NS1 de la fiebre amarilla, base de la vacuna CYD-TDV.

De acuerdo con los datos presentados, el punto de corte seleccionado para definir el estado inmunológico previo basado en esta prueba es impreciso. Al parecer el límite seleccionado es el más exigente, por tanto aumenta la posibilidad de falsos positivos y al haber reacción cruzada con el virus vacunal afecta en mayor medida al grupo vacunado que al grupo control.

La dificultad para definir los seronegativos a partir de esta prueba en el mes trece es una de las principales limitantes. Con el fin de definir mejor el estado inmunológico en la línea de base en el mes cero se realizó una imputación de los datos del mes trece, misma que se llevó a cabo mediante regresión logística. No contamos con los detalles suficientes para evaluar las características de esta regresión, pero por los datos presentados es evidente que un alto porcentaje de los datos se basa en la imputación. Las limitaciones propias de la imputación nos impiden llegar a conclusiones definitivas relacionadas con los resultados que se derivan de este análisis.

Debido a las bajas incidencias de hospitalización por dengue grave se decidió analizar los datos basados en un estudio de casos cohorte. La cohorte corresponde a 10% del total de sujetos participantes en el estudio, mientras que los casos corresponden a todos los que ocurrieron en el total de la población en estudio. Este tipo de análisis, aunque válido, disminuye el nivel de evidencia inicial de estudios clínicos aleatorizados. Por otra parte, el tamaño de muestra necesario en dicho análisis para definir el poder de estos datos tampoco se ha establecido.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rliip>

Los datos presentados muestran un aumento del riesgo a partir del tercer año de seguimiento en población seronegativa mayor de nueve años, la cual no alcanza significancia estadística. Los datos muestran un IC de 95% que atraviesa el valor de 1 y una *p* no significativa estadísticamente, el número de casos es limitado, cualquier cambio sutil en el número de casos en el grupo placebo cambiaría la tendencia del riesgo, por lo que se considera que estos datos generan incertidumbre y por lo tanto es difícil llegar a conclusiones definitivas basadas en los mismos.

No se considera adecuado el análisis combinado de la población de dos a 16 años, ya que la población menor de nueve años está fuera de la indicación de la vacuna. Existen claros antecedentes para definir la edad de indicación, la cual se basa en las diferencias en el comportamiento de la vacuna de acuerdo con la edad. Además las diferencias en la respuesta inmunológica son conocidas en general para varias vacunas en los distintos grupos etarios, así como las diferencias en relación con la respuesta inmunológica al virus del dengue y el comportamiento de la enfermedad. Al revisar los datos presentados se observa que el grupo menor de nueve años aporta alrededor de 30% de la cohorte, pero más de 60% de los casos, por lo tanto los menores de nueve años desvían tanto el RR como los IC.

Los datos de seguimiento a largo plazo derivados de los estudios clínicos aleatorizados, ciegos, fase III en el análisis combinado de toda la población mayor de nueve años,¹ independiente del estado inmunológico previo, recientemente publicados en el año 3-4 de seguimiento y para cada estudio de acuerdo con otra publicación después de cinco años de seguimiento, muestran un RR menor de 0.4 con intervalos estadísticamente significativos, lo que demuestra el beneficio poblacional de la vacuna en el seguimiento a largo plazo en el grupo de edad mayor de nueve años.^{2,3}

Por las razones anteriores, el grupo de expertos regionales IDI considera que:

1. En la población mayor de nueve años seronegativa existe un beneficio en los primeros dos años, con posterior aumento moderado del riesgo estadísticamente no significativo.
2. El riesgo no se deriva del virus vacunal, sino de infecciones por el virus salvaje que puedan presentarse tiempo después de la vacunación en sujetos seronegativos.
3. El riesgo en población seronegativa podría ser temporal en zonas de alta transmisibilidad, donde los sujetos están en constante expo-

sición, así que una vez que se presenta la infección secundaria, el riesgo de enfermedad sintomática y/o enfermedad grave disminuye en las infecciones subsecuentes. Esta opción está contemplada en los modelos de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

4. Este posible riesgo podría ser multifactorial y requiere estudios específicamente diseñados para clarificar la información.
5. Estos datos son consistentes con un beneficio permanente en sujetos seropositivos.
6. Los estudios de seroprevalencia tienen varias limitaciones y hoy en día no existe una prueba rápida adecuada que evalúe el estado inmunológico de prevacunación.
7. En zonas de alta endemicidad en la que predominan los sujetos seropositivos, el beneficio claramente supera el riesgo, los estudios de seroprevalencia o la evaluación serológica prevacunación tendrían diversas limitaciones, aumentarían significativamente los costos de los programas de vacunación, retardando la decisión de la introducción de la vacuna en las áreas con alta carga de enfermedad que se beneficiarían potencialmente con programas de esta índole.
8. La nueva indicación del fabricante establece que la vacunación no debe aplicarse en individuos que no han sido infectados previamente con el virus del dengue, lo que es difícil de implementar en vista de la similitud de las manifestaciones clínicas ocasionadas por éste y otros arbovirus que cocirculan en muchas áreas endémicas y de la imposibilidad de distinguir entre infecciones previas por flavivirus relacionados, al igual que la exposición a vacunas de amplio uso en dichas áreas como la de fiebre amarilla y la encefalitis japonesa.
9. En áreas de endemicidad intermedia o baja donde no está claro el balance riesgo-beneficio deberán realizarse pruebas para establecer el antecedente de infección antes de la vacunación.
10. Es importante continuar con los estudios que evalúen esquemas alternativos para definir el esquema ideal que posiblemente pueda incluir la necesidad de un refuerzo.
11. Cada país, basado en su epidemiología local y el nivel de riesgo de su población ante la enfermedad por dengue, deberá tomar la mejor decisión respecto a la introducción de la vacuna en poblaciones seleccionadas.

12. Continuamos atentos a la publicación de estos datos y de toda nueva información con el fin de actualizar periódicamente las recomendaciones relacionadas con la vacunación contra el dengue.

REFERENCIAS

1. Gaillardou S, Skipetrova A, Dayan GH, Jezowski J, Saville M, Van der Vliet D et al. Safety overview of a recombinant live-attenuated tetravalent dengue vaccine: pooled analysis of data from 18 clinical trials. PLoS Negl Trop Dis. 2016; 10 (7): e0004821. doi: 10.1370/journal.pntd.0004821, July 14, 2016

2. Arredondo JL et al. Long term safety (year 5) of the recombinant life attenuated chimeric yellow fever dengue virus tetravalent dengue vaccine (CYD-TDV) in phase III efficacy trials. ASTMH, Baltimore, 2017.
3. Arredondo JL et al. Long term safety (year 5) of the recombinant life attenuated chimeric yellow fever dengue virus tetravalent dengue vaccine (CYD-TDV) in phase III efficacy trials. SLIPE XVII Congress, Cancun Mexico, Nov. 8-11, 2017.
4. Versión en inglés: http://www.slipe.org/DENGUE_actualizacion2018.pdf

Correspondencia:

Carlos Torres

E-mail: catorres@uniandes.edu.co

Miembros del *International dengue initiative*:

Arbo Antonio - Paraguay
 Arredondo José Luis - México
 Avila María Luisa - Costa Rica
 Belaunzaran Francisco - México
 Betancourt Cravioto Miguel - México
 Bonvehí Pablo - Argentina
 Bosco Joao - Brasil
 Brea del Castillo José - República Dominicana
 Carrasquilla Gabriel - Colombia
 Casapía Martín - Perú
 Cassio de Moraes José - Brasil
 Castellanos Javier - México
 Castro Hector - Paraguay
 Deseda Carmen - Puerto Rico
 Dueñas Lourdes Miriam - El Salvador
 Esparza José - Venezuela
 Falcón Jorge - México
 Falleiros Arlant Luiza - Brasil
 Freire de Andrade Jacy - Brasil
 Gessner Bradford - USA
 Giglio Norberto - Argentina
 González Ayala Silvia - Argentina
 Hernández Marte - México
 Ilhe Heloisa - Brasil
 Isabelle Delrieu - Francia
 Lachira Arnaldo - Perú
 Laguna Alberto - Perú

Leite Jose Geraldo - Brasil
 López Eduardo - Colombia
 López María Graciela - Venezuela
 López Pío - Colombia
 Luna Expedito - Brasil
 Macías Alejandro - México
 Macías Mercedes - México
 Mariño Cristina - Colombia
 Martínez Cuellar Celia - Paraguay
 Martínez Jose Guadalupe - México
 Mascareñas Abiel - México
 Melgar Mario - Guatemala
 Moreira Duarte Edson - Brasil
 Moreno Sarbelio - México
 Mosqueda Juan Luis - México
 Orduna Tomás - Argentina
 Pascale Juan Miguel - Panamá
 Ramos Castañeda José - México
 Ramos Nicolas - Colombia
 Reynales Humberto - Colombia
 Rivera Doris - Honduras
 Rocha Crisanta - Nicaragua
 Rodríguez Hernán - Paraguay
 Salgado Doris - Colombia
 Torres Martínez Carlos - Colombia
 Torres Rojas Jaime - Venezuela
 Villar Luis - Colombia