

Análisis de la evidencia sobre eficacia y seguridad de la vacuna de dengue CYD-TDV y su potencial registro e implementación en el Programa de Vacunación Universal de México

Mauricio Hernández-Ávila, José Ignacio Santos-Preciado.

Grupo multidisciplinario de investigadores del Instituto Nacional de Salud Pública*

Abstract

Dengue is a major global public health problem affecting Latin America and Mexico. Prevention and control measures, focusing on epidemiological surveillance and vector control, have been partially effective and costly; thus, the development of a vaccine against dengue has created great expectations among health authorities and scientific communities worldwide. The CYD-TDV dengue vaccine produced by Sanofi-Pasteur is the only dengue vaccine evaluated in phase 3 controlled clinical trials. Notwithstanding the significant contribution to the development of a vaccine against dengue, the three phase 3 clinical studies of CYD-TDV and the meta-analysis of the long-term follow up of those studies, have provided evidence that this vaccine exhibited partial vaccine efficacy to protect against virologically confirmed dengue and lead to four considerations: a) adequate vaccine efficacy against dengue virus (DENV) infections 3 and 4, less vaccine efficacy against DENV 1 and no protection against infection by DENV 2; b) decreased vaccine efficacy in dengue seronegative individuals at the beginning of the vaccination; c) 83% and 90% protection against hospitalizations and severe forms of dengue, respectively, at 25 months follow-up; and d) increased hospitalization for dengue in the vaccinated group, in children under nine years of age at the time of vaccination, detected since the third year of follow-up. The benefit of the CYD-TDV vaccine can be summarized in the protection against infection by DENV 3 and 4, as well as protection for hospitalizations and severe cases in people over nine years, who have had previous dengue infection, working mainly as a booster. In this review we identified elements on efficacy and safety of this vaccine that must be taken into account in the licensing process and potential inclusion in the national vaccination program of Mexico. The available scientific evidence on the CYD-TDV vaccine shows merits, but also leads to relevant questions that should be answered to properly assess the safety profile of the product and the target populations of potential benefit. In this regard we consider it would be informative to complete the 6-year follow-up after starting vaccination, according to the company's own study protocol recommended by the World Health Organization. As with any new vaccine, the potential licensing and implementation of the CYD-TDV as part of Mexico's vaccination program, requires a clear definition of the balance between the expected benefits and risks. Particularly with a vaccine with variable efficacy and some signs of risk, in the probable case of licensing, the post-licensed period must involve the development of detailed protocols to immediately identify risks or any health event associated with vaccination.

Keywords: vaccine CYD-TDV; dengue; Mexico

* El Grupo multidisciplinario de investigadores del Instituto Nacional de Salud Pública (<http://www.insp.mx/posturas-academicas-institucionales.html>) para el presente análisis se conformó de la siguiente manera: *Instituto Nacional de Salud Pública*: Mauricio Hernández-Ávila, Eduardo Lazcano-Ponce, Juan Eugenio Hernández-Ávila, Celia M Alpuche-Aranda, Mario Henry Rodríguez-López, Lourdes García-García, Vicente Madrid-Marina, Hugo López Gatell-Ramírez, Humberto Lanz-Mendoza, Jesús Martínez-Barnette, José Luis Díaz-Ortega, Angélica Ángeles-Llerenas, Tonatiuh Barrientos-Gutiérrez, Sergio Bautista-Arredondo. *Facultad de Medicina, UNAM*: José Ignacio Santos-Preciado.

Citación sugerida: Hernández-Ávila M, Santos-Preciado JI, Grupo multidisciplinario de investigadores del Instituto Nacional de Salud Pública. Análisis de la evidencia sobre eficacia y seguridad de la vacuna de dengue CYD-TDV y su potencial registro e implementación en el Programa de Vacunación Universal de México. *Salud Publica Mex* 2016;58(1):71-85.

Fecha de recibido: 18 de septiembre de 2015 • **Fecha de aceptado:** 17 de noviembre de 2015

Autor de correspondencia: Mauricio Hernández Ávila. Instituto Nacional de Salud Pública. Av. Universidad 655, col. Santa María Ahuacatitlán. 62100 Cuernavaca, Morelos, México.

Correo electrónico: mhernan@insp.mx

Resumen

El dengue es un importante problema de salud pública global, que afecta a América Latina y México. Las medidas de prevención y control centradas en vigilancia epidemiológica y control de vectores han resultado parcialmente efectivas y costosas, por lo que el desarrollo de una vacuna contra el dengue ha creado grandes expectativas entre las autoridades sanitarias y las comunidades científicas en el mundo. Sólo la vacuna CYD-TDV, producida por Sanofi-Pasteur, ha sido evaluada en ensayos clínicos controlados fase 3. No obstante a pesar de la importante contribución que esto significa para el desarrollo de una vacuna contra el dengue, los tres estudios clínicos fase 3 de CYD-TDV y el metaanálisis de seguimiento a largo plazo derivado de los mismos proporcionan evidencia de que esta vacuna tiene una eficacia parcial para proteger contra dengue virológicamente confirmado. Al respecto, surgen cuatro consideraciones: a) eficacia adecuada contra infecciones por virus de dengue (DENV) 3 y 4, menor eficacia contra infecciones por DENV 1 y prácticamente nula protección contra infecciones por DENV 2; b) disminución de la eficacia en individuos seronegativos a dengue al inicio de la vacunación; c) 83 y 90% de protección contra hospitalizaciones y formas de dengue grave, respectivamente, a 25 meses de seguimiento, y d) incremento de hospitalización por dengue, en el grupo de vacunados, en niños menores de nueve años de edad al momento de la vacunación, detectado a partir del tercer año de seguimiento. El beneficio de la vacuna CYD-TDV se puede resumir en la protección contra infecciones por DENV 3 y 4, así como en la protección de hospitalizaciones y casos graves en individuos mayores de nueve años y en quienes han tenido infección previa por dengue, pues funciona principalmente como una vacuna de refuerzo. En esta revisión se identificaron elementos sobre eficacia y seguridad de esta vacuna que deben ser tomados en cuenta ante el potencial registro e inclusión en el programa de vacunación en la población mexicana. La evidencia científica disponible sobre la vacuna CYD-TDV demuestra méritos, pero también da lugar a preguntas relevantes que deberían ser contestadas para evaluar apropiadamente el perfil de seguridad del producto, así como las poblaciones blanco de potencial beneficio. Al respecto, consideramos que sería informativo completar el seguimiento indicado de seis años después de iniciar la vacunación, de acuerdo con el protocolo propuesto en los propios estudios del fabricante como una recomendación de la Organización Mundial de la Salud. Al igual que con cualquier nueva vacuna, el potencial registro e implementación de uso de CYD-TDV en el programa nacional de vacunación de México requiere una definición clara de cuál es el balance entre los beneficios y riesgos esperados. En particular, ante una vacuna con eficacia variable y algunas señales de riesgo, en caso de aprobar el registro, se deben desarrollar protocolos de manejo de riesgos detallados que permitan identificar de manera oportuna cualquier evento de salud asociado con la vacunación.

Palabras clave: vacuna CYD-TDV; dengue; México

El dengue es uno de los problemas infecciosos que han experimentado mayor crecimiento y extensión geográfica en los últimos 50 años; representa un alto costo social, económico y, desde luego, para la salud de la población afectada. Los programas de control de dengue han tenido limitados éxitos sostenibles, ya que involucran elementos complejos a nivel operacional: espectro amplio de presentación clínica de la enfermedad, amplia distribución y adaptación del vector a entornos humanos, necesidad de participación de la comunidad, requerimiento de vigilancia epidemiológica, virológica y entomológica, y desarrollo de laboratorios y unidades de salud adecuados para detección y atención médica oportuna y de calidad. Lo anterior implica coordinación entre los diferentes niveles de gobierno, vínculo estrecho con las instituciones nacionales, regionales e internacionales relacionadas con los programas y políticas públicas de prevención y control del dengue¹ y estimulación de la participación ciudadana. Por ello, es ineludible y necesario contar con mejores medidas de prevención directa, como lo sería una vacuna contra el dengue.²

En la actualidad varios tipos de vacunas contra el dengue se encuentran en desarrollo en el mundo: vivas atenuadas, inactivadas, subunidades recombinantes, de

ADN, en vectores virales, entre otras. La única vacuna que ha llegado a estudios clínicos fase 3 es la vacuna CYD-TDV viva atenuada quimérica, que contiene genes estructurales del virus del dengue insertados en un esqueleto de la cepa 17D de la vacuna de fiebre amarilla, desarrollada por Sanofi-Pasteur.³⁻⁵

Los estudios derivados de los ensayos clínicos de la vacuna CYD-TDV que se han publicado a la fecha⁶⁻⁹ han proporcionado información útil sobre la epidemiología y la inmunidad contra la infección por dengue. Al mismo tiempo, han planteado numerosas preguntas y han evidenciado que aún existen vacíos en nuestra comprensión sobre la respuesta inmunológica contra este virus. Destacan cuatro conclusiones: a) eficacia adecuada contra infecciones por virus de dengue (DENV) 3 y 4, menor eficacia contra infecciones por DENV 1 y prácticamente nula protección contra infecciones por DENV 2; b) menor eficacia en individuos seronegativos a dengue al inicio de la vacunación; c) 83 y 90% de protección contra hospitalizaciones y formas de dengue grave, respectivamente, a 25 meses de seguimiento, y d) incremento de hospitalización por dengue en niños vacunados menores de nueve años al momento de iniciar vacunación, detectado a partir del tercer año de seguimiento. Por esta razón, en el Instituto Nacional

de Salud Pública (INSP) se revisó exhaustivamente la evidencia científica publicada, relacionada directa e indirectamente con esta vacuna.

En esta revisión se identificaron elementos importantes sobre la eficacia y seguridad de la vacuna CYD-TDV que deben ser tomados en cuenta ante su potencial registro e implementación en el programa nacional de vacunación de México, y que indican la necesidad de contar con evidencia sólida que determine el balance entre el beneficio y los riesgos.

La evidencia científica relevante acumulada sobre eficacia y seguridad de la vacuna CYD-TDV es resultado de tres ensayos clínicos controlados, publicados de 2012 a 2015 en prestigiosas revistas científicas, realizados en Tailandia⁶ (CYD23), cinco países de Asia⁷ (CYD14) y cinco de América Latina⁸ (CYD15), además de una reciente publicación sobre un análisis integrado (metaanálisis) del seguimiento a largo plazo de los ensayos anteriores.⁹ Este último estudio incluye el tercer año de seguimiento, desde la primera dosis de vacuna de los estudios fase 3 CDY14 y CDY15 y los años tercero y cuarto del estudio CYD23 (extensión CYD57). A continuación se resumen los principales hallazgos de esta revisión.

Eficacia de la vacuna

Los tres ensayos clínicos mencionados fueron diseñados para comparar, contra placebo, la eficacia y seguridad de tres dosis de la vacuna CYD-TDV, administradas en intervalos de seis meses, para prevenir dengue sintomático virológicamente confirmado, que ocurriera entre los meses 13 y 25 después de la tercera dosis de la vacuna. En los estudios fase 3 se definió eficacia mínima para el desenlace de interés si el límite inferior del intervalo de confianza (IC) a 95% de la eficacia media estimada era igual o mayor a 25.

En el primer estudio clínico multicéntrico fase 3, CYD14, en Asia,⁷ se estimó una eficacia media de 56.5% (IC95% 43.8-66.4), mientras que en el estudio clínico multicéntrico fase 3, CYD15, en América Latina,⁸ la eficacia estimada fue 60.8% (IC95% 52.0-68.0).

En los estudios de Asia y América Latina^{7,8} se estimaron eficacias medias de 78.4 (IC95% 52.9-66.4) y 74% (IC95% 61.9-82.4) para el DENV 3 y de 75.3 (IC95% 54.5-87.0) y 78% (IC95% 60.2-88) para el DENV 4, respectivamente. En contraste, la eficacia contra el DENV 1 fue de 50% (IC95% 24.6-66.8) en Asia, y de 50.3% (IC95% 29.1-65.2) en América Latina; para el DENV 2 fue únicamente de 35% (IC95% -9.2-61.0) en Asia y de 42.3% (IC95% 14.0-61.1) en América Latina. Ambos estudios coinciden en el límite inferior de IC de la eficacia de esta vacuna superior a 25% en el caso de los DENV 3 y 4, en el límite para DENV 1 y para el DENV 2 inferiores a la meta de eficacia, definida en 25%. De acuerdo con el diseño experimental, estos resultados permiten concluir que esta vacuna es eficaz para proteger contra la enfermedad por DENV 3 y 4, que es limitada para el DENV 1 y que no protege contra DENV 2. Se presenta un resumen de esta información en el cuadro I.

Aunque la estratificación por país no se consideró en el diseño primario de los estudios, los resultados en América Latina⁸ describen –en suplemento electrónico– que en los países donde circulaban DENV 1 y 2 la eficacia estimada fue pobre. En México se incluyeron 3 464 sujetos de estudio (18% de la muestra total de América Latina), ocurrieron 58 (15%) de los 396 casos de dengue confirmados en la región y la eficacia estimada fue sólo de 31% (IC95% 1.3-52%). La evidencia disponible sugiere una eficacia subóptima para el contexto epidemiológico que prevalecía en nuestro país en el momento del estudio.

La eficacia variable de la vacuna CYD-TDV, entre estudios y por país, es explicable tanto por la variabilidad en DENV circulantes como por las diferencias en

Cuadro I
RESUMEN DE LOS DATOS SOBRE EFICACIA GENERAL* Y DE ACUERDO CON SEROTIPO
DE LA VACUNA CYD-TDV, SEGÚN ESTUDIO

Estudio Serotipo	Sabchareon A, et. al. ⁶		Capeding MR, et. al. ⁷		Villar L, et. al. ⁸	
	Porcentaje	(IC95%)	Porcentaje	(IC95%)	Porcentaje	(IC95%)
General	30.2	(-13.4 a 56.6)	56.5	(43.8 a 66.4)	60.8	(52.0 a 68.0)
Serotipo 1	55.6	(-21.6 a 84.0)	50.0	(24.6 a 66.8)	50.3	(29.1 a 65.2)
Serotipo 2	9.2	(-75.0 a 51.3)	35.0	(-9.2 a 61.0)	42.3	(14.0 a 61.1)
Serotipo 3	75.3	(-375.0 a 99.6)	78.4	(52.9 a 90.8)	74.0	(61.9 a 82.4)
Serotipo 4	100	(24.8 a 100)	75.3	(54.5 a 87.0)	77.7	(60.2 a 88.0)

* >28 días después de tres dosis (análisis por protocolo)

la proporción de participantes seronegativos a dengue al recibir la vacuna. En Brasil, Colombia y Honduras, donde predominaron los DENV 3 y 4 y la proporción de seronegativos a dengue fue de 36, 8 y 14%, respectivamente, se estimó una eficacia de 78, 68 y 71%, respectivamente. En contraste, en México y Puerto Rico, donde predominaron DENV 1 y 2 y la proporción de seronegativos a DENV basal fue de 47 y 44%, la eficacia de la vacuna fue considerablemente más baja: 31 y 58%,⁸ respectivamente. Lo anterior es consistente con la pobre eficacia de 31% estimada en el estudio fase 2b en Tailandia,⁶ donde predominaba DENV 2. Los datos previos indican que la vacuna CYD-TDV no ofrece una buena protección para infecciones primarias de dengue, sino que funciona como un refuerzo de la inmunidad ya adquirida con infecciones naturales previas por dengue. Estas observaciones sugieren cautela en la generalización y, por lo tanto, en la aplicación directa de los resultados a todas las regiones donde el dengue es endémico.

En el análisis combinado de todos los estudios sobre eficacia y seguridad a largo plazo,⁹ la eficacia global de la vacuna fue de 60.3% (IC95% 55.7-64.5). Sin embargo, cuando los resultados son estratificados por edad, se demostró en los niños de nueve años o mayores una eficacia combinada de los estudios fase 3, de 65.6% (IC95% 60.7-69.9), significativamente mayor que la de 44.6% (IC95% 31.6-55.0) reportada para los menores de nueve años. Esta última cifra se estima únicamente para la población que participó en los estudios realizados en Asia, ya que no se reclutaron niños menores de nueve años en América Latina.

Adicionalmente, en esta última publicación se describen los resultados estratificados de acuerdo con la edad y con la presencia de anticuerpos contra el dengue al momento de recibir la vacuna. La eficacia global en los individuos seropositivos a dengue fue de 81.9% (IC95% 67.2-90.0) para el grupo de nueve años o mayores, y de 70.1% (IC95% 32.3-87.3) para los menores de nueve años. En contraste, para los individuos mayores de nueve años, seronegativos a DENV al momento de recibir la vacuna, la eficacia fue de 52.5% (IC95% 5.9-76.1) y, para los menores de nueve años, fue de 14.4% (IC95% -111.0-63.5). Es decir, aun en los niños mayores de nueve años seronegativos a dengue, la eficacia de la vacuna fue menor y los IC95% alcanzaron valores muy por debajo del 25% establecido en el protocolo experimental para una eficacia aceptable de la vacuna.

Estos datos corroboran la tendencia observada en los estudios individuales (CYD14 y CYD15)^{7,8} de que la eficacia de la vacuna varía considerablemente dependiendo de la seroprevalencia basal a dengue en el momento de recibir la vacuna. Asimismo, la probabilidad de infección natural previa por dengue incrementa

con la edad. Por lo tanto, las diferencias observadas en la eficacia de la vacuna en relación con la edad reflejan un indicador de eficacia que depende de haber estado expuesto previamente al virus del dengue, más que sólo un efecto biológico atribuible exclusivamente a la edad. En este estudio⁹ se mantienen los resultados consistentes de la eficacia variable por serotipo de DENV circulante en la región.

Otro aspecto relevante en los resultados de la eficacia de esta vacuna, demostrado en los estudios fase 3, es la protección de 80.3 y 95% en hospitalizaciones y casos graves,^{7,8} respectivamente. El estudio en América Latina⁸ informa 17 hospitalizaciones por dengue virológicamente confirmado después de al menos una dosis en el grupo de vacunados, frente a 43 en el grupo control (eficacia de 80.3, IC95% 64.7-89.5); la relación control contra vacunados es 2:1. En este mismo estudio se registró un caso de dengue grave en el grupo de vacunados y 11 en el grupo control, lo que resulta en eficacia de 95.5% (IC95% 68.8-99.0) contra este tipo de dengue.

En el estudio integrado de seguimiento a largo plazo,⁹ los resultados de eficacia para prevenir hospitalizaciones son alentadores, pero también varían con la edad. De esta forma, en niños de nueve o más años la eficacia fue de 80.8% (IC95% 70.1-87.7) frente a 56.1% (IC95% 26.2-74.1) en los menores de nueve años. En el caso de protección contra dengue grave, los resultados fueron de 93.2% (IC95% 77.3-98.0) en el grupo de nueve o más años y no informativos para menores de nueve años [44.5% (IC95% -54.4-79.7)]. La eficacia contra dengue hemorrágico fue de 92.9% (IC95% 76.1-97.9) para nueve o más años, y no concluyente para los menores de nueve años [66.7% (IC95% -4.7-90.2)]. Para los casos de hospitalizaciones y eventos hemorrágicos en los niños menores de nueve años, el valor inferior de IC95% es negativo, lo que indica una eficacia subóptima. Los datos sobre eficacia para prevenir hospitalizaciones y casos graves en relación con el estado inmune basal a dengue no han sido presentados en las publicaciones. Dado que la eficacia de esta vacuna depende de la inmunidad previa al dengue y varía de acuerdo con los serotipos de DENV circulantes, se espera que la protección contra formas graves y hospitalizaciones también dependa de esta variable; por lo tanto, el beneficio asociado con el análisis global debe ser tomado con cautela, ya que podría presentar variaciones por región, grupos de edad, prevalencia de anticuerpos contra dengue en la población, etc.

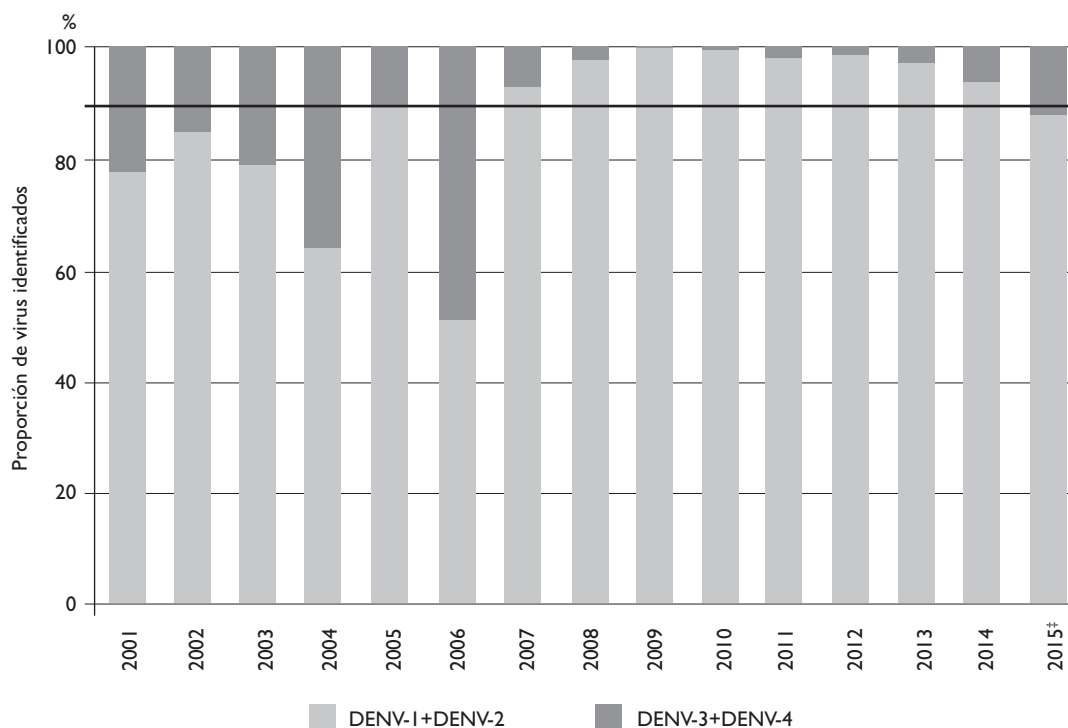
Los datos publicados en el estudio en América Latina, así como la información que lo complementa en línea, son de extraordinario interés para México y deben ser cuidadosamente analizados por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris)

y el Consejo Nacional de Vacunación (Conava) ya que, independientemente de que la empresa farmacéutica solicitante cubra mercados globales, la eficacia de la vacuna en México fue limitada y, a su vez, éste fue el país con seroprevalencia basal a dengue más baja de los países que participaron en América Latina⁸ (suplemento electrónico).

Un aspecto relacionado con la eficacia que se debe considerar en México es que en este país actualmente predominan los DENV 1 y 2, con algunas variaciones entre las entidades federativas. Durante los últimos 3 a 4 años, se ha detectado un incremento de casos de infección por DENV 3 y 4 con predominio en la península de Yucatán y Chiapas; sin embargo, la vigilancia virológica de dengue en el país indica que cerca de 90% de los casos son por DENV 1 y 2 (figura 1).¹⁰⁻¹¹ La dinámica de circulación de DENV en México durante poco más de tres lustros sugiere que la introducción de serotipos toma de 5 a 6 años para alcanzar predominio de un serotipo de DENV a escala nacional.⁹ Esto sugiere que en México circulan de manera predominante los subtipos de DENV para los cuales la vacuna mostró resultados subóptimos. Se podría argumentar que en México, ante

la ausencia de DENV 3 y 4 por varios años, la posibilidad de su reintroducción generalizada es inminente. Ésta sería una razón para implementar vacunación con CYD-TDV de manera urgente; sin embargo, resulta difícil predecir las condiciones y tiempos en que podría ocurrir esta reintroducción.

Los DENV muestran más heterogeneidad genética y antigénica que el resto de los flavivirus. Dentro de los cuatro serotipos de DENV existe considerable heterogeneidad genética y estructural referida como genotipos o linajes. Tal heterogeneidad puede implicar sitios clave en la proteína E, confiriendo la posibilidad de escape de ciertas variantes del virus a la acción neutralizante de los anticuerpos.¹² La pobre eficacia mostrada por la vacuna contra el serotipo DENV 2 podría ser resultado de *mismatch* entre el linaje de la vacuna y los linajes de DENV 2 circulantes en las regiones donde se evaluó. Recientemente, se describió¹³ que aislados de DENV que diferían desde el punto de vista genético, geográfico y temporal, si bien se agrupaban de manera general de acuerdo con serotipo, tenían similitudes genéticas tanto con virus heterólogos como con virus homólogos. Este estudio nos revela la falta de homogeneidad entre



* El 90% de los serotipos de dengue identificados en vigilancia virológica de dengue acumulada en los últimos 15 años en México son DENV-1 y 2

† Indica hasta semana epidemiológica 43 de 2015

FIGURA 1. PROPORCIÓN DE SEROTIPOS IDENTIFICADOS EN LA VIGILANCIA VIROLÓGICA DE VIRUS DEL DENGUE EN MÉXICO, EN LOS ÚLTIMOS 15 AÑOS*

los serotipos clásicos de DENV y, ante todo, que falta mucho por comprender sobre protección inmunológica de dengue y sus implicaciones en vacunación, dinámica de emergencia y reemergencia de diferentes serotipos de DENV en el tiempo y regiones geográficas. Lo anterior nos lleva a pensar en la posibilidad de selección de variantes genéticas dentro de los mismos DENV 1 y 2, lo que podría explicar por qué no han disminuido significativamente los susceptibles y se mantiene el prolongado predominio de estos serotipos, a pesar de lo extenso de los brotes y transmisión continua de los mismos. Desde el punto de vista científico, surgen preguntas interesantes y la necesidad de estudios de mapeo de genotipos en nuestro país, independiente de serotipos, para la mejor comprensión de la dinámica de transmisión de dengue.

Los estudios riesgo-beneficio y costo-efectividad necesarios para guiar la política acerca de introducir o no esta vacuna en México deben considerar, de forma realista, la frecuencia relativa de los serotipos de DENV circulantes, y explorar, bajo supuestos científicamente fundados, un modelo gradual del predominio relativo de los serotipos y los posibles cambios temporales en el corto y mediano plazo. Es decir, la eficacia global cercana a 60% descrita en América Latina no puede ser extrapolada de manera automática a la realidad nacional. Estos estudios de costo-efectividad deberán considerar también que la vacuna ofrece eficacia variable dependiendo del estatus inmunológico a dengue al momento de vacunar.

En los dos ensayos fase 3 se incluyó, para las estimaciones, a los sujetos que recibieron la vacuna, independientemente de que hubieran completado el esquema de tres dosis (intención de tratar). En Asia,⁷ la eficacia media de la vacuna estimada en aquéllos que recibieron tres dosis (por protocolo) fue de 57% (IC95% 44-66) y la de intención de tratar de 55% (IC95% 47-62). En el caso de América Latina⁸ estos estimados fueron de 61% (IC95% 52-68) y 65% (IC95% 59 a 70), respectivamente. Las dos eficacias son cualitativa y estadísticamente iguales. Aunque la diferencia entre la población que recibió tres dosis y la que recibió esquema incompleto fue de sólo 10%, estos resultados imponen la necesidad de analizar si realmente se requieren tres dosis para la eficacia propuesta.

Estos estudios también han puesto de manifiesto que el incremento de anticuerpos neutralizantes contra dengue, posterior a la vacunación, al menos contra DENV 2 y parcialmente contra DENV 1, no se correlaciona con protección de la enfermedad,⁶⁻⁸ ya que se reporta inmunogenicidad adecuada contra estos serotipos en los vacunados, aunque la eficacia vacunal contra los mismos fue baja.⁶⁻⁸ La falta de un marcador consistente de protección hace difícil definir inmunidad protectora

para cualquier estudio relacionado con candidatos a vacuna y hace necesario continuar con la búsqueda de mejores marcadores subrogados para este propósito. Esto también representa un reto para cualquier agencia regulatoria que deba evaluar la potencia de cualquier candidato a vacuna de dengue, sin la posibilidad de contar con un indicador que se relacione completamente con la capacidad protectora de la misma.

La evidencia científica de la eficacia variable de la vacuna CYD-TDV obliga a documentar y analizar rigurosamente las variables que permitan definir cuál es el umbral crítico de cobertura necesario para interrumpir o mitigar significativamente la transmisión de dengue y en cuánto tiempo se esperaría alcanzar este umbral a la luz de una meta de control explícitamente definida.

Interpretar correctamente los resultados de estos ensayos clínicos controlados requiere tener presente la diferencia conceptual entre eficacia (impacto en condiciones experimentales o controladas) y efectividad (impacto en las condiciones reales en las que operan los servicios de salud). Para la mayoría de las intervenciones, tanto de salud como de otros ámbitos, la magnitud observada de estas dos medidas de impacto suele discrepar.¹⁴ Habitualmente, la eficacia es mayor que la efectividad, lo que puede inducir falsas expectativas, en particular a cortos y medianos plazos, sobre la utilidad de una intervención o insumo.¹⁵ En el caso de las vacunas, la efectividad es menor que la eficacia, lo que se explica por un amplio conjunto de requerimientos y potenciales fallas en la operación de la vacunación (p. ej. cadena de frío, calidad de aplicación, selección de los sujetos, etc.) o por esquemas incompletos o aplicados a destiempo.

La vacuna CYD-TDV ha sido probada en un esquema de tres dosis iniciales con intervalos de seis meses entre dosis. Por otra parte, en el metaanálisis⁸ la mayor eficacia fue en niños de nueve años o mayores, mientras que en el estudio de América Latina no se incluyeron menores de esta edad. Aún no se hace público cuál es el esquema de edad para iniciar vacunación con CYD-TDV y si esto será definido por cada región, pero los resultados del metaanálisis, tanto en eficacia como en seguridad sugieren que al menos será a partir de los nueve años,⁹ sin que existan suficientes evidencias científicas que apoyen este criterio. Si la recomendación general será iniciar vacunación a partir de los nueve años, deberá ser tomada con cautela y evaluada a nivel local, ya que, como se mencionó anteriormente, la edad podría ser un indicador asociado con infección previa por dengue y no disponemos de información representativa a nivel nacional sobre cuál deba ser el corte de edad que permita seleccionar con mayor especificidad a la población que previamente ha padecido dengue y que se beneficiaría con la vacunación. Tampoco existe, hasta la fecha, una

prueba rápida de bajo costo que permita identificar adecuadamente a los sujetos seropositivos y seronegativos a dengue al momento de aplicar la vacuna, lo que permitiría definir a quiénes reforzar inmunológicamente contra el DENV. Esto no es una solución factible en la realidad de los programas de vacunación. Igualmente, es muy probable que la edad más adecuada varíe por entidad federativa e, inclusive, por municipio, lo que impone una dificultad sustancial a la logística de vacunación.

La protección esperada contra la infección por virus de dengue sería mayor cuanto más alta fuera la prevalencia de seropositividad.⁷⁻⁹ Asumiendo que la propia vacuna u otras intervenciones de prevención y control disminuyan progresivamente la incidencia de dengue, la probabilidad de exposición al virus decrecerá consecuentemente y con ella la efectividad de la vacuna.¹⁶ La evidencia de que la vacuna es menos eficaz en los individuos seronegativos a dengue implica que, a diferencia de todas las vacunas que actualmente se utilizan dentro del esquema nacional de vacunación, ésta no es una vacuna preventiva, sino que funciona como “refuerzo” de la inmunidad por infección natural previamente existente.

Finalmente, podemos concluir que la mayor bondad de la eficacia de la vacuna CYD-TDV es la protección contra infecciones por los DENV 3 y 4, así como la protección contra hospitalizaciones y casos graves en el grupo de edad de mayores de nueve años que han tenido infección previa por dengue, por lo que funciona principalmente como una vacuna de refuerzo.

Seguridad de la vacuna CYD-TDV

Los tres ensayos clínicos controlados sugieren que la frecuencia de eventos adversos atribuibles a la vacunación durante los primeros 12 a 25 meses de seguimiento no difiere entre quienes recibieron vacuna y placebo; por lo tanto, se considera una vacuna segura a este tiempo de seguimiento.⁶⁻⁸ No obstante, un dato importante de considerar para el licenciamiento de esta vacuna se describe por primera vez en el estudio de seguimiento a largo plazo.⁹ El riesgo global para todos los participantes respecto de hospitalizaciones por dengue virológicamente confirmado fue de 0.84 (IC95% 0.56-1.24). Sin embargo, cuando se estratifica por edad al momento de iniciar vacunación, en los niños menores de nueve años el riesgo relativo de hospitalizaciones en el grupo de vacunados es mayor que en el de los no vacunados, pues incrementa a 1.58 (IC95% 0.83-3.02). En contraste, para los niños de nueve años o mayores el riesgo de hospitalizaciones es menor entre los vacunados [0.50 (IC95% 0.29-0.86)]. El incremento observado en menores de nueve años se debe a que en el estudio llevado a cabo en Asia (CYD14) se registró un

incremento significativo en los casos de hospitalización por dengue en el grupo que recibió la vacuna, con un riesgo relativo estimado de 7.5 (IC95% 1.15-313.80) entre los niños de 2 a 5 años y un efecto protector en los niños mayores de seis años. En el seguimiento del otro estudio asiático, el CYD23/57, también se observó un incremento del riesgo de hospitalización por dengue entre los vacunados en relación con los que recibieron el placebo (RR 2.44; IC95% 0.27-115.34) en niños de 4 a 5 años. Igualmente, el efecto protector únicamente fue evidente para los mayores de cinco años.⁹ Finalmente, en el seguimiento del estudio de América Latina,⁸ todos los individuos incluidos tuvieron nueve años o más y no se observa riesgo incrementado de hospitalizaciones, hasta el seguimiento al tercer año posterior a la primera dosis de vacunación.⁹ Se presenta un resumen de esta información en el cuadro II.

El estudio de seguimiento a largo plazo también sugiere que, a pesar del riesgo incrementado de hospitalizaciones en los niños menores de nueve años, hasta este momento no se ha detectado que la vacunación incrementa los casos de dengue grave (hemorrágicos y choque).⁹

La primera consideración sobre el riesgo incrementado de hospitalizaciones en los niños menores de nueve años en el grupo que recibió la vacuna es esclarecer si éste está relacionado con la edad o si, al igual que la variación de la eficacia global, depende del estado inmune a dengue del individuo al momento de vacunarse. Esta última consideración es muy importante desde el punto de vista de seguridad de la vacuna, y deja la incertidumbre sobre si los individuos de todas las edades seronegativos a dengue podrían estar en mayor riesgo de sufrir dengue grave al recibir la vacuna y de estar posteriormente expuestos a una infección natural por dengue.

En estudios clínico-epidemiológicos, el incremento en el riesgo de padecer dengue grave se ha asociado con infecciones subsecuentes. Una de las principales hipótesis sobre la fisiopatogenia del incremento de gravedad en el espectro clínico de dengue es la llamada amplificación dependiente de anticuerpos, fenómeno que se explica por el hecho de que una infección primaria de dengue induce anticuerpos neutralizantes y produce protección potencialmente duradera contra serotipos DENV homotípicos, pero únicamente transitorios, con duración variable de tres meses hasta dos años¹² contra DENV heterotípicos. En segundas infecciones con otros serotipos se induce una respuesta de anticuerpos débilmente neutralizantes pero capaces de facilitar la entrada del virus a los monocitos, lo que resulta en una amplificación de la infección por el virus y de la respuesta inflamatoria.^{2,12,18-20}

Idealmente, una vacuna de dengue debe inducir inmunidad balanceada contra los cuatro serotipos.²

Cuadro II
RIESGO RELATIVO DE HOSPITALIZACIONES POR DENGUE CONFIRMADO VIROLÓGICAMENTE,
SEGÚN ESTUDIO Y GRUPO DE EDAD. MÉXICO

Autor	Lugar	Grupo de edad	Riesgo relativo	(IC95%)
Capeding MR, et al. ^{7*}	Asia	2 a 5 años	7.45	(1.15-313.80)
		6 a 11 años	0.63	(0.22-1.83)
		12 a 14 años	0.25	(0.02-1.74)
		< 9 años	1.58	(0.83-3.02)
		≥ 9 años	0.50	(0.29-0.86)
Sabchareon A, et al. ^{6*}	Tailandia	4 a 5 años	2.44	(0.27-115.34)
		< 9 años	0.54	(0.23-1.29)
		≥ 9 años	0.31	(0.05-1.58)
Villar L, et al. ^{8‡}	Latinoamérica	9 a 11 años	0.55	(0.20- 1.54)
		12 a 16 años	0.50	(0.13-1.87)

* Durante el tercer año de seguimiento

‡ Durante el cuarto año de seguimiento

La ineficacia de la vacuna contra DENV 2 y la eficacia limitada contra DENV 1 podrían tener implicaciones más allá de no conferir protección a la infección por ese serotipo, ya que existe al menos la posibilidad teórica de que los anticuerpos inducidos por la vacuna en contra del mismo o de otros serotipos potencien la infección sintomática por DENV 2.

Diferentes estudios epidemiológicos sugieren que cuanto mayor es el intervalo de tiempo entre la infección primaria y la secundaria, mayor es el riesgo de infección sintomática y de hospitalización.²¹⁻²⁴ Ante el riesgo incrementado de hospitalización por casos de dengue virológicamente confirmado en el grupo de vacunados en niños de nueve años o menores, los periodos de seguimiento posteriores a la aplicación de la vacuna deben extenderse.

Ante la incertidumbre de si el mayor riesgo en hospitalizaciones ya detectado en niños menores de nueve años es un problema asociado con el estado basal inmune negativo a dengue, no es posible descartar que cualquier población con esta característica podría estar en riesgo de desarrollar dengue sintomático o grave con el tiempo, independientemente de la edad, ante una infección de dengue subsecuente. Como describe el reciente reporte del Comité Asesor de Seguridad en Vacunas de la Organización Mundial de la Salud (OMS),²⁴ es imperativo contar con más evidencia sobre el papel de la serología negativa a dengue al momento de vacunar, asociado con este riesgo, con esta vacuna o con cualquier otro candidato futuro.

En México existen estudios de seroprevalencia de dengue locales, con información limitada, basados en muestreos a conveniencia y no representativos de la realidad nacional y regional.²⁵⁻³³ La información disponible en los ensayos clínicos en diferentes partes del mundo^{6,7} y en América Latina⁸ tiene la limitante de corresponder a una submuestra pequeña, no aleatoria (suplemento electrónico) y de que todos los individuos estudiados fueron mayores de nueve años en el último estudio mencionado. Los datos muestran amplia variación en la seroprevalencia basal a dengue entre las diferentes regiones estudiadas. La importante variación de la eficacia de la vacuna, de acuerdo con la proporción de la población previamente infectada con dengue y el subtipo de dengue predominante, hace muy difícil la extrapolación directa de los resultados del ensayo a todas las áreas endémicas de dengue e impone la necesidad de estudios adicionales para esclarecer estas diferencias y dar recomendaciones basadas en evidencia científica más completa.

Ciertamente, el riesgo incrementado asociado con la vacuna CYD-TDV en condiciones de estado basal no inmune a dengue, independientemente de la edad, es difícil de evaluar en los estudios ya implementados; sin embargo, ante las evidencias actuales, este riesgo no se puede percibir como una tendencia o señal, sino que ha de tratarse como una evidencia que debe ser considerada seriamente. El riesgo de reinfección es proporcional a la duración de la exposición a dengue; por tanto, es improbable que una segunda infección

sobrevenga en corto tiempo después de la primera. En consecuencia, el periodo inicial de 12 o 24 meses de seguimiento contemplado por el protocolo de los ensayos clínicos citados^{7,8} parecería corto para detectar eventos graves de dengue potencialmente asociados con la vacunación, como ya lo había recomendado previamente la OMS.³⁴⁻³⁶ Lo anterior se documenta mejor en el estudio de seguimiento a largo plazo,⁹ donde se empieza a evidenciar el riesgo incrementado de hospitalizaciones en el grupo de niños pequeños. Asimismo, se requiere que el fabricante realice un cambio en el diseño experimental aprobado originalmente, que permita incorporar vigilancia activa de cualquier caso virológicamente confirmado de dengue para tener mayores elementos de evidencia de un riesgo previsible aún no descartado adecuadamente.

Hay que considerar la posibilidad siempre presente en la introducción de una nueva vacuna o fármaco de que los eventos adversos, poco frecuentes, sólo sean detectados en los estudios postvigilancia, cuando ya se han aplicado millones de dosis de vacuna, como ha ocurrido con otras vacunas. Éste fue el caso de Rotashield, contra rotavirus, que fue retirada del mercado, después del registro e implementación de uso en 1999, por la detección de incremento de casos de intususcepción como evento adverso grave asociado con la vacunación, el cual no fue detectado en los ensayos clínicos.³⁷ La diferencia con la vacuna de rotavirus es que, en el caso de CYD-TDV, existe evidencia que indica la posibilidad de un aumento en el riesgo de hospitalizaciones en los vacunados, en un grupo de edad en el que se demuestra menor eficacia de la vacuna y ausencia de anticuerpos contra dengue al momento de vacunación. El riesgo de transferir la vigilancia de los efectos adversos al periodo de postcomercialización debe tomarse con cautela, particularmente el de incremento de hospitalizaciones asociadas con esta vacuna ya que, en el caso del desarrollo de dengue grave asociado con infecciones subsecuentes, podría tratarse de un riesgo que puede permanecer a lo largo de la vida del sujeto vacunado, hasta encontrarse con una nueva infección por DENV.

Asimismo, ante el eventual registro de esta vacuna en México por la Cofepris, es indispensable establecer de antemano cuál es el riesgo esperado en comparación con el beneficio aportado para definir su potencial uso en el programa nacional de vacunación y, en consecuencia, definir adecuadamente todos los elementos del plan de manejo de riesgo a establecer por la agencia regulatoria.

Por otra parte, los estudios postcomercialización requieren una gran solidez en los programas de vigilancia de eventos adversos asociados con vacunación. En el caso de México, se manejan como eventos supues-

tamente atribuibles a la vacunación (ESAVI) y están reglamentados por la NOM-036-SSA2-2012, en el numeral 13 (13.1, 13.2, 13.3), y operados a través del manual de procedimientos técnicos recientemente actualizado (Manual de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación, SSA/CENSIA/2014). En términos generales, los ESAVI deben ser detectados por el personal médico y paramédico en los niveles locales de atención e informados a todos los niveles del sistema. Es decir, es un proceso pasivo con algunos componentes de investigación activa, dependiendo de la capacidad de los equipos de trabajo en todos los niveles. La situación de la vacuna de dengue es diferente a la de cualquier otra de las vacunas aplicadas en México en la actualidad. La infección natural subsecuente puede ocurrir meses o años después de la vacunación y, por lo tanto, la apreciación del incremento de riesgo de enfermedad grave asociada con vacunación y la identificación de conglomerados de casos, como se describe en el manual de ESAVI, serán un reto nuevo y complejo para el Programa de Vacunación Universal en México. El documento sobre la Evaluación Internacional del Programa de Vacunación Universal de México realizado por la Organización Panamericana de la Salud en 2014³⁸ describe como área de oportunidad a la vigilancia de ESAVI y recomienda el reforzamiento del mismo en todos los niveles del sistema. La sola consideración de registro e implementación de uso de la vacuna de dengue en grupos de población mexicana exige contar con un registro nominal de los vacunados, además de reforzar la capacitación a todos los niveles del sistema ESAVI con particularidades para enfermedad grave y hospitalizaciones por dengue.

Los datos previamente descritos sugieren que es importante contar con un análisis de seroprevalencia de dengue en nuestro país para orientar la eficacia y seguridad de esta vacuna. Estos datos son muy relevantes, no sólo ante los resultados obtenidos con la vacuna CYD-TDV sino ante cualquier otro candidato a vacuna en el futuro. Sin embargo, este tipo de encuesta de seroprevalencia debe contar con un diseño apropiado para demostrar representatividad por estado, municipio, estrato socioeconómico, grupos de edad, posible comorbilidad, etc. Lo anterior, además, puede variar de un año a otro dependiendo de brotes y del impacto de las medidas de control. El plan de manejo de riesgos posterior al registro de esta vacuna enfrenta retos complejos que incluyen, entre otros aspectos, mantener actualizada toda la información requerida a lo largo del tiempo, contar con recursos humanos capacitados y acceso a infraestructura para el diagnóstico a todos los niveles. Esto representará una carga socioeconómica importante que se debe agregar a los costos de adquisición y aplicación de esta vacuna.

Consideraciones generales

No hay duda de que la carga de morbilidad por enfermedad producida por el virus de dengue es grande y la posibilidad de prevención mediante una vacuna segura, efectiva y accesible en costo representaría un avance sustancial para la salud pública global.^{2,39,40} Por lo tanto, las agencias regulatorias y los tomadores de decisiones para la definición de política en salud pública, respecto de prevención y control de dengue, tienen una gran responsabilidad en definir la mejor evidencia científica posible en seguridad y eficacia antes de registrar e introducir la única vacuna de dengue, disponible en la actualidad (CYD-TDV), en un programa universal de inmunización.

Para su aprobación las vacunas se someten a una rigurosa secuencia de pruebas para determinar la seguridad y eficacia que demuestre que los beneficios que ofrecen a los individuos superan con creces el riesgo de efectos graves para la salud. Suponiendo que la señal de riesgo asociado con la vacuna CYD-TDV previamente descrita no existiera y que solamente se tomara en cuenta la eficacia de la vacuna, entonces, en el proceso de decisión debería prevalecer la balanza de costo-efectividad. Hasta la actualidad no encontramos evidencia pública sobre el costo de esta vacuna en México o en el mundo; por lo tanto, es importante conocer cuáles son los elementos para considerar que esta vacuna con eficacia aceptable únicamente en sujetos previamente infectados con dengue es prioritaria para México como una estrategia urgente de prevención de dengue en este momento epidemiológico. Como se ha mencionado previamente, los estudios de costo-efectividad para esta vacuna son complejos y deben ser específicos para la región y momento epidemiológico, con modelos que incluyan eficacia variable por los serotipos circulantes en un tiempo específico y por el estado inmune basal a dengue de los individuos vacunados.

En un ejercicio de costeo a precios fijos de 15 (IC95% 10-20) dólares estadounidenses, se estimó que países como Colombia y Brasil requieren invertir un presupuesto de sector público de 2 400 millones dólares en cinco años.⁴¹ En México, como en la mayoría de los países de ingresos medios, los tomadores de decisiones deben realizar ejercicios de priorización de presupuestos para varios problemas de salud pública. Un ejemplo es mejorar las condiciones de abastecimiento de agua segura, lo que reduciría el almacenamiento que favorece la aparición de criaderos de mosquitos. Lo anterior, a su vez, impactaría muchos otros problemas de salud pública.

Un estudio de carga de enfermedad de dengue en México describe que casi 50% del costo de la carga de la enfermedad por dengue puede ser atribuido a los

recursos financieros que se invierten en los programas de vigilancia epidemiológica y en control de vectores.³⁹ Este componente de costo no podrá ser reducido a corto o mediano plazo, ya que la eficacia de la vacuna CYD-TDV depende de los serotipos DENV circulantes y de la infección natural previa por dengue, ambos factores muy complejos de controlar. Tampoco se conoce el umbral crítico de cobertura con vacuna CYD-TDV que se requiere alcanzar en la población ni el tiempo necesario para disminuir la carga de virus, lo que a su vez tendría un impacto en la transmisión de dengue. Asimismo, ante la introducción y rápida diseminación en México de la infección por virus de Chikungunya,⁴²⁻⁴⁵ además de la presencia de virus Zika en el continente americano,⁴⁶ y dado que todos estos virus comparten el mismo vector, es necesario apuntalar la batalla para el control de mosquitos *Aedes*.

Existen otros factores que hay que tomar en cuenta antes de decidir introducir una nueva vacuna al programa de inmunización de un país.⁴⁷⁻⁴⁹ Se deben considerar de manera integral los costos directos e indirectos, en particular la presión que se genera en el propio programa nacional de vacunación: recursos humanos e infraestructura para evitar sobrecarga y poner en riesgo los logros ya obtenidos. La vacuna CYD-TDV hasta el momento requiere de un esquema inicial de tres dosis con intervalos de seis meses en un probable grupo de edad difícil de captar y un esquema difícil de completar, lo cual requerirá invertir en un programa específico de reclutamiento y seguimiento no usual en los esquemas de vacunación en México.

Se debe reconocer y planear la manera en que deben ajustarse los sistemas de vigilancia epidemiológica en las etapas postcomercialización. Se requiere un análisis crítico del sistema actual de vigilancia de dengue para realizar una mejor estimación de la incidencia, ya que reportar solamente casos confirmados subestima la incidencia real, en tanto que informar solamente casos probables sobreestima la incidencia, por lo que se requiere de un modelo de estimación que debe basarse en datos cuya calidad sea adecuada. Deberá considerarse la necesidad de ampliar los algoritmos de confirmación por laboratorio dentro de un buen sistema de vigilancia (atención primaria, notificación, confirmación, etc.) para poder diferenciar entre infecciones por DENV, Chikungunya y Zika, entre otros. Todo esto introduce costos y complejidades al programa de vacunación.

Dado que uno de los beneficios relevantes de esta vacuna es la protección contra hospitalizaciones y casos de dengue grave, es indispensable contar con evidencia de los factores de riesgo identificados en México para estos eventos, como comorbilidad o calidad de la atención.

Cuadro III

CONSENSO SOBRE CONSIDERACIONES PARA REGISTRO DE LA VACUNA DE DENGUE CYD-TDV EN MÉXICO

<i>Criterios para la aprobación</i>	<i>Lo que indica la evidencia</i>	<i>Comentarios</i>
Seguridad de la vacuna	Seguridad adecuada en los primeros 25 meses de seguimiento. Los resultados de los ensayos clínicos después de tres años de administrada la vacuna indican mayor tasa de hospitalización por dengue entre los participantes más jóvenes.	La vacuna es segura en la evaluación de los primeros 25 meses de iniciada la vacunación. Estos datos sugieren que puede existir mayor predisposición en los vacunados a sufrir un tipo de dengue que requiere hospitalizaciones, cuando se exponen al virus después de la inmunización. En caso de confirmarse el mayor riesgo de dengue grave en los vacunados, surge incertidumbre sobre el límite de tiempo de este riesgo.
Eficacia de la vacuna	La evidencia disponible indica que existe mayor eficacia para proteger contra infecciones por DENV 3 y 4, menor para DENV 1 y no protección contra infecciones por DENV 2. La eficacia es mejor en los sujetos que tienen anticuerpos previos. Buena eficacia para prevenir dengue grave y hospitalizaciones en el seguimiento hasta los dos años. Al analizar los resultados de los tres ensayos durante el tercer año, esta protección se mantiene en el seguimiento en los niños de nueve años en adelante y disminuye en los menores.	La vacuna tiene eficacia variable dependiendo de los serotipos circulantes y actúa como un refuerzo de la inmunidad por infección natural previamente existente. En caso de aprobarse la vacuna su mayor eficacia potencialmente será en poblaciones con seroprevalencia a dengue elevada. La vacuna disminuyó el riesgo de hospitalización y dengue grave en los niños entre 9 y 16 años.
Características del programa de prevención y control		En caso de aprobarse la vacuna, será necesario integrar la vacunación al resto de intervenciones del programa de prevención y control del dengue.
Impacto de introducción de la vacuna de dengue en el PVU de México	La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 reporta coberturas de vacunación globales en México en niños de un año menor de 70% a tres vacunas y menor a 50% para cinco vacunas, con heterogeneidad entre entidades federativas.	En caso de aprobarse la vacuna, será necesario garantizar su administración a las poblaciones blanco sin afectar el PVU de México.
Costo-efectividad	Se desconoce el costo de la vacuna.	Algunos estudios en América Latina estiman que a costo fijo de 15 dólares estadounidenses se requeriría erogar 2 400 millones de dólares estadounidenses en cinco años de uso.
Vigilancia epidemiológica		En caso de aprobar la vacuna, será necesario evaluar el impacto de la vacunación en la carga de la enfermedad, así como también reforzar la sensibilidad y especificidad de los sistemas de vigilancia de dengue.
Vigilancia de efectos adversos	Existe la posibilidad de mayor frecuencia de hospitalización por dengue varios años después de la vacunación.	En caso de aprobarse la vacuna, será necesario aumentar la sensibilidad y especificidad del programa de vigilancia de efectos adversos y adaptarlo a las características particulares de esta vacuna. También habrá que incluir un registro nominal de vacunados y cruzarlo con la vigilancia de hospitalizaciones, casos graves y defunciones por dengue. Asimismo, será necesario disponer de un antecedente documentado de vacunación en los casos de dengue grave, que permita a futuro diferenciar los casos de dengue asociados con vacunación.

PVU= programa de vacunación universal

Lo anterior permitiría definir más adecuadamente los grupos blanco de vacunación y contar con elementos de costos comparativos con otras estrategias de prevención.

Será relevante asegurar programas y presupuestos para introducir y sostener los nuevos esquemas de vacunación a largo plazo y reforzar los ya existentes. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012⁵⁰ reporta coberturas de vacunación globales en México en niños de un año menores de 70% a tres vacunas y menores a 50% para cinco vacunas, con heterogeneidad entre entidades federativas. En el documento de Evaluación Internacional del Programa de Vacunación Universal de México,³⁸ el monitoreo rápido de cobertura de vacunación realizado en 32 municipios de nueve estados del país en niños de 1 a 5 años reporta un esquema

incompleto de vacunación en 29% con variaciones entre 11 y 48% por entidad federativa. Esta evaluación identifica diversas debilidades en el sistema de vacunación universal de México, que requieren ser reforzadas cuanto antes para mantener y continuar con los logros obtenidos. La complejidad de implementar vacunación con CYD-TDV agregaría una carga significativa y compleja al sistema de vacunación universal en México que debe ser tomada en cuenta antes de su implementación para invertir en programas de reforzamiento.

Sin duda, la máxima ética que debe prevalecer sobre cualquier decisión en salud pública es la de, primero, no hacer daño; es decir, la vacunación deberá proveer de un beneficio directo a las personas que están siendo vacunadas; se deberá tener el cuidado necesario

para evitar cualquier daño que pudiera derivarse de la vacunación (cuando dicha estrategia se compara con otros procedimientos que han sido usados de forma alternativa para abordar la misma situación) y, finalmente, la vacunación debe ser la mejor oportunidad para prevenir con éxito la enfermedad en comparación con la probabilidad de un daño.⁵¹ Es relevante considerar el llamado principio de precaución, planteado por Gostin y colaboradores en la respuesta de salud pública frente a enfermedades infecciosas en situaciones de emergencia.⁵² Sin embargo, en el escenario de la vacuna contra el dengue habría que considerar si proveer la vacuna, incluso bajo ciertas condiciones de incertidumbre y tomando en consideración el costo de no proveerla, justificaría su implementación.⁵²

Finalmente, el manejo de riesgo posterior al registro y potencial implementación del uso de esta vacuna tiene que partir de una definición clara sobre el riesgo esperado y, con base en el mismo, definir un plan de manejo de riesgo detallado que garantice la identificación oportuna y adecuada de cualquier riesgo asociado con la vacunación que incluya la previsión de los costos relacionados.

Conclusión

El desarrollo de la vacuna CYD-TDV por la empresa Sanofi-Pasteur significa un gran esfuerzo y un ejemplo de investigación básica, epidemiológica y clínica de calidad. Los resultados son alentadores respecto de las primeras evidencias acerca de inducir inmunidad protectora contra dengue, que es una enfermedad compleja dada su fisiopatogenia, las repercusiones clínicas y su dinámica de transmisión. En el cuadro III se presenta un resumen de las consideraciones vertidas en este documento. A pesar de la importante contribución al desarrollo de una vacuna contra dengue, un problema prioritario para la salud pública, los resultados que demuestran una eficacia variable de esta vacuna y sugieren la posibilidad de incrementar el riesgo en hospitalizaciones asociadas con vacunación en niños menores de nueve años que no han estado previamente expuestos al dengue generan preocupación suficiente para insistir en la sugerencia de posponer la autorización sanitaria y, como consecuencia, su implementación en el programa nacional de inmunización, hasta tener evidencia más robusta para definir los grupos blanco de vacunación y sobre la seguridad en el mediano plazo. Adicionalmente, habría que considerar que los sujetos seronegativos no quedarán protegidos contra el dengue y podrían presentar un riesgo mayor de sufrir dengue grave en el futuro; habría entonces que estar seguros de que este riesgo es verdaderamente pequeño, y similar a riesgos que a menudo se consideran aceptables.

La oportunidad de obtener estas evidencias puede emerger del seguimiento completo de acuerdo con el protocolo propuesto en los propios estudios del solicitante, como ha recomendado la Organización Mundial de la Salud.^{35,36}

Declaración de conflicto de intereses. Celia Alpuche Aranda participa como miembro del Comité Internacional Independiente de Monitoreo de la Seguridad de la vacuna CYD-TDV. Su opinión en este documento es a título personal sobre la información publicada. El resto de los autores declararon no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Panamerican Health Organization. State of the art in the Prevention and Control of Dengue in the Americas. Washington, DC: PAHO, 2014. [consultado el 2 de octubre de 2014]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&Itemid=&gid=27233&lang=en
2. Guzmán MG, Harris E. Dengue. *Lancet* 2015;385(9966):453-465.
3. Dengue Virus Vaccine Development [Internet]. Elsevier Inc; 2014. [Consultado el 8 de septiembre de 2015]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-800098-4.00007-6>.
4. Thisyakorn U, Thisyakorn C. Latest developments and future directions in dengue vaccines. *Ther Adv Vaccines* 2014;2:3-9.
5. Guy B, Barrere B, Malinowski C, Saville M, Teyssou R, Lang J. From research to phase III: Preclinical, industrial and clinical development of the Sanofi Pasteur tetravalent dengue vaccine. *Vaccine* 2011;29(42):7229-7241.
6. Sabchareon A, Wallace D, Sirivichayakul C, Limkittikul K, Chanthavanich P, Suvannadabha S, et al. Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren: a randomised, controlled phase 2b trial. *Lancet* 2012;380(9853):1559-1567.
7. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SRS, Ismail HI, Chotpitayasonondh 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(9951):1358-1365.
8. Villar L, Dayan GH, Arredondo-García JL, Rivera DM, Cunha R, Deseda C, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med* 2015;372(2):113-123.
9. Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR, Deseda C, Chotpitayasonondh T, Dietze R, et al. Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. *N Engl J Med* 2015;150727090428004.
10. Dirección General de Epidemiología. Perfil Epidemiológico de Dengue en México [Internet]. México: DGE, 2012. [Consultado el 8 de septiembre de 2015]. Disponible en: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/dgae/infopid/publicaciones2012.html>
11. Dirección General de Epidemiología. Perfil Epidemiológico de Dengue en México [Internet]. México: 2012-2015 (semana epidemiológica). [Consultado el 8 de septiembre de 2015]. Disponible en: http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/panodengue/PANORAMAS_2015/Pano_dengue_sem_43_2015.pdf
12. Flipse, J, Smit JM. The Complexity of a dengue vaccine: A review of the human antibody response. *PLoS Neglected Tropical diseases* 2015;9:0003749.
13. Katzelnick LC, Fonville JM, Gromowski JD, Bustos-Arriaga J, Green A, James SL, et al. Dengue viruses cluster antigenically but not as discrete serotypes. *Science* 2015;349:1338-1333.
14. Weinberg GA, Szilagyi PG. Vaccine epidemiology: efficacy, effectiveness, and the translational research roadmap. *J Infect Dis* 2010;201(11):1607-1610.
15. Eichler H-G, Abadie E, Breckenridge A, Flaminio B, Gustafsson LL, Leufkens H, et al. Bridging the efficacy-effectiveness gap: a regulator's pers-

- pective on addressing variability of drug response. *Nat Rev Drug Discov* 2011;10(7):495-506.
16. Rodríguez-Barraquer I, Mier-y-Teran-Romero L, Ferguson N, Burke DS, Cummings DAT. Differential efficacy of dengue vaccine by immune status. *Lancet* 2015;385(9979):1726.
 17. Simmons CP. A Candidate dengue vaccine walks a tightrope. *N Engl J Med* 2015;150727094715001.
 18. Halstead SB, Mahalingam S, Marovich MA, Ubol S, Mosser DM. Intrinsic antibody-dependent enhancement of microbial infection in macrophages: disease regulation by immune complexes. *Lancet Infect Dis* 2010;10:712-722.
 19. Whitehorn J, Simmons CP. The pathogenesis of dengue. *Vaccine* 2011;29:7221-7228.
 20. Halstead SB. Controversies in dengue pathogenesis. *Paediatr Int Child Health* 2012;32 Suppl 1:5-9.
 21. Guzmán MG, Álvarez M, Halstead SB. Secondary Infection as a risk factor for dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome: an historical perspective and role of antibody-dependent enhancement of infection. *Arch Virol* 2013;158:1445-1459.
 22. Montoya M, Gresh L, Mercado JC, Williams KL, Vargas MJ, Gutierrez G, et al. Symptomatic versus inapparent outcome in repeat dengue virus infections is influenced by the time interval between infections and study year. *PLoS neglected tropical diseases* 2013;7:e2357.
 23. Anderson KB, Gibbons RV, Cummings DA, Nisalak A, Green S, Libraty DH, et al. A shorter time interval between first and second dengue infections is associated with protection from clinical illness in a school-based cohort in Thailand. *J Infect Dis* 2014;209:360-368.
 24. Bhoomiboonchoo P, Nisalak A, Chansatiporn N, Yoon IK, Kalayanaroj S, Thipayamongkolgul M, et al. Sequential dengue virus infections detected in active and passive surveillance programs in Thailand, 1994-2010. *BMC public health* 2015;15:250.
 25. Loroño-Pino MA, Farfán-Ale JA, Rosado-Paredes E, Arjona-Torres AI, Flores-Flores LF, Manzano-Cabrera LA, et al. Prevalencia de anticuerpos contra el virus dengue en Yucatán, México, 1985. *Rev Latinoam Microbiol* 1989;31:259-262.
 26. Farfán-Ale JA, Loroño-Pino MA. Incidencia de infección por virus dengue en niños de 8 a 14 años de edad radicados en las áreas del municipio de Mérida, Yucatán. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991;48(11):780-784.
 27. Espinoza-Gómez F, Hernández-Suárez CM, Rendón-Ramírez R, Carrillo-Álvarez ML, Flores-González JC. Transmisión interepidémica del dengue en la ciudad de Colima, México. *Salud Publica Mex* 2003;45(5):365-370.
 28. Navarrete-Espinoza J, Acevedo-Vales JA, Huerta-Hernández E, Torres-Barranca J, Gavalón-Rosas DG. Prevalence of dengue and leptospira antibodies in the state of Veracruz, Mexico. *Salud Publica Mex* 2006;48(3):220-228.
 29. Brunkard JM, Robles López JL, Ramirez J, Cifuentes E, Rothenberg SJ, et al. Dengue fever seroprevalence and risk factors, Texas-Mexico border, 2004. *Emerg Infect Dis* 2007;13(10):1477-1483.
 30. Sánchez-Burgos GG, López-Alvarado MA, Castañeda-Desales D, Ruiz-Gómez J, Ramos-Castañeda J. Prevalence of neutralizing antibodies to dengue virus serotypes in university students from Tabasco, Mexico. *Salud Publica Mex* 2008;50(5):362-366.
 31. Sosa-Cabrera TJ, Álvarez-Vera M, Blum-Domínguez S, Salicrúa-Ortegón H. Identificación de serotipos del virus dengue circulantes en el estado de Campeche, México. *Rev Cubana Med Trop* 2008;60(3).
 32. Vázquez-Pichardo M, Rosales-Jiménez C, Núñez-León A, Rivera-Orsorio P, De La Cruz-Hernández S, Ruiz-López A, et al. Serotipos de dengue en México durante 2009 y 2010. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2011;68(2):103-110.
 33. Amaya-Larios IY, Martínez-Vega RA, Mayer SV, Galeana-Hernández M, Comas-García A, Sepúlveda-Salinas KJ, et al. Seroprevalence of neutralizing antibodies against dengue virus in two localities in the state of Morelos, Mexico. *Am J Trop Med Hyg* 2014;91(5):1057-1065.
 34. World Health Organization. Weekly epidemiological record; 21 August 2015, 90th year / 21 AOÛT 2015, 90 eANNÉE No. 34, 2015;90:421-432. [Consultado el 8 de septiembre de 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2015/wer9034/en/>
 35. Live Dengue Vaccines Technical Consultation Reporting Group, Bentsi-Enchill AD, Schmitz J, Edelman R, Durbin A, Roehrig JT, et al. Long-term safety assessment of live attenuated tetravalent dengue vaccines: deliberations from a WHO technical consultation. *Vaccine* [Internet] 2013;31(23):2603-2609. [Consultado el 8 de septiembre de 2015]. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X13003733>.
 36. World Health Organization. Questions and Answers on Dengue Vaccines: Efficacy and longer-term safety of CYD-TDV, July 2015. [Consultado el 8 de septiembre de 2015]. Disponible en: http://www.who.int/immunization/research/development/dengue_q_and_a/en/.
 37. CDC. Withdrawal of Rotavirus Vaccine Recommendation. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48(43):1007.
 38. Organización Panamericana de la Salud. Evaluación Internacional del Programa de Vacunación Universal de México. Washington: OPS, 2014.
 39. Undurraga EA, Betancourt-Cravioto M, Ramos-Castañeda J, Martínez-Vega R, Méndez-Galván J, Gubler DJ, et al. Economic and Disease Burden of Dengue in Mexico. *PLoS Negl Trop Dis* 2015;9(3):e0003547-26.
 40. Shepard DS, Undurraga EA, Betancourt-Cravioto M, Guzmán MG, Halstead SB, Harris E, et al. Approaches to refining estimates of global burden and economics of dengue. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8(11):e3306.
 41. Americas Dengue Prevention Board. Planning for the Introduction of Dengue Vaccines. Brasília, Brasil: Americas Dengue Prevention Board, 2011. [Consultado el 8 de septiembre de 2015] Disponible en: http://www.denguevaccines.org/sites/default/files/ADPB-Brazil_11-Short.pdf
 42. World Health Organization. Chikungunya Virus. Ginebra: OMS, 2011:1-161.
 43. Pan American Health Organization, World Health Organization. Chikungunya Fever in the Americas. Washington: OPS, 2014:1-1.
 44. Pan American Health Organization, World Health Organization. Number of Reported Cases of Chikungunya Fever in the Americas, by Country or Territory 2013-2015 (Week 37). [Consultado el 8 de septiembre de 2015]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=343&Itemid=40931&lang=en
 45. Rivera-Ávila RC. Fiebre chikungunya en México: caso confirmado y apuntes para la respuesta epidemiológica. *Salud Publica Mex* 2014;56:402-404.
 46. Organización Panamericana de la Salud. Alerta Epidemiológica, Infección por Virus Zika, 7 de Mayo del 2015. [Consultado el 8 de septiembre de 2015]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=427&lang=fr
 47. World Health Organization. Principles and considerations for adding a vaccine to a national immunization programme: from decision to implementation and monitoring. Ginebra: WHO, 2014.
 48. Mahoney R. The introduction of new vaccines into developing countries. V: Will we lose a decade or more in the introduction of dengue vaccines to developing countries? *Vaccine* 2014;32(8):904-908.
 49. Douglas DL, DeRoek DA, Mahoney RT, Wichmann O. Will dengue vaccines be used in the public sector and if so, how? Findings from an 8-country Survey of Policymakers and Opinion Leaders. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7(3):e2127.
 50. Díaz-Ortega JL, Ferreira-Guerrero E, Trejo-Valdivia B, Tellez-Rojo MM, Ferreyra-Reyes L, Hernández-Serrato M, et al. Vaccination coverage in children and adolescents in Mexico: Vaccinated, under vaccinated and non vaccinated. *Salud Publica Mex* 2013;55 (Suppl 2):S289-299.
 51. Diekema DS, Marcuse EK. Ethical issues in the vaccination of children. In: Bayer R, Gostin LO, Jennings B, Steinbock B, (eds). *Public Health Ethics: Theory, Policy and Practice*. New York, NY: Oxford University Press, 2007:279-288.
 52. Gostin LO, Bayer R, Fairchild AL. Ethical and legal challenges posed by severe acute respiratory syndrome: implications for the control of severe infectious disease threats. *JAMA* 2003;290:3229-3237.