

Vacuna contra el dengue



Dra. Victoria Hall Ramírez
Costa Rica

Biografía

- Directora del Centro Nacional de Información de Medicamentos (CIMED) del Instituto de Investigaciones Farmacéuticas de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica.
- Docente Catedrática del Departamento de Atención Farmacéutica y Farmacia Clínica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica.



Objetivos

Al finalizar la actividad, el participantes será capaz de:

- Reconocer el **rol del farmacéutico como parte del equipo multidisciplinario de salud** en la detección, prevención y atención del dengue.
- Aplicar criterios técnicos y científicos en la prestación de los **servicios de atención farmacéutica** para el abordaje y prevención del dengue.

Contenidos

1. Generalidades de la enfermedad, su abordaje y tratamiento.
2. Medidas higiénicas y de prevención general.
3. Vacuna contra el dengue
 - Esquema de aplicación.
 - Forma de administración.
 - Conservación y almacenamiento.
 - Uso en poblaciones especiales.
 - Estudios de efectividad y seguridad.

Contenidos

- 1. Generalidades de la enfermedad, su abordaje y tratamiento.**
2. Medidas higiénicas y de prevención general.
3. Vacuna contra el dengue
 - Esquema de aplicación.
 - Forma de administración.
 - Conservación y almacenamiento.
 - Uso en poblaciones especiales.
 - Estudios de efectividad y seguridad.

Generalidades del dengue

- Enfermedad febril causada por el virus del dengue
- El Dengue se contrae por la picadura del mosquito *Aedes aegypti*.
- Se presentan síntomas después de 4 a 7 días de ser picado por un mosquito infestado:
 - Fiebre
 - Dolor intenso de músculos, articulaciones, cabeza y detrás de los ojos
 - Salpullido en tronco, brazos y piernas
 - Manifestaciones hemorrágicas leves como sangrados de encías y nariz
 - Algunos casos puede ser asintomáticos
 - Con o sin la presentación de síntomas de alarma*

Virus del dengue

4 serotipos de virus:

- DENV-1
- DENV-2
- DENV-3
- DENV-4

Evidencia de otro serotipo con ciclo de transmisión selvático:

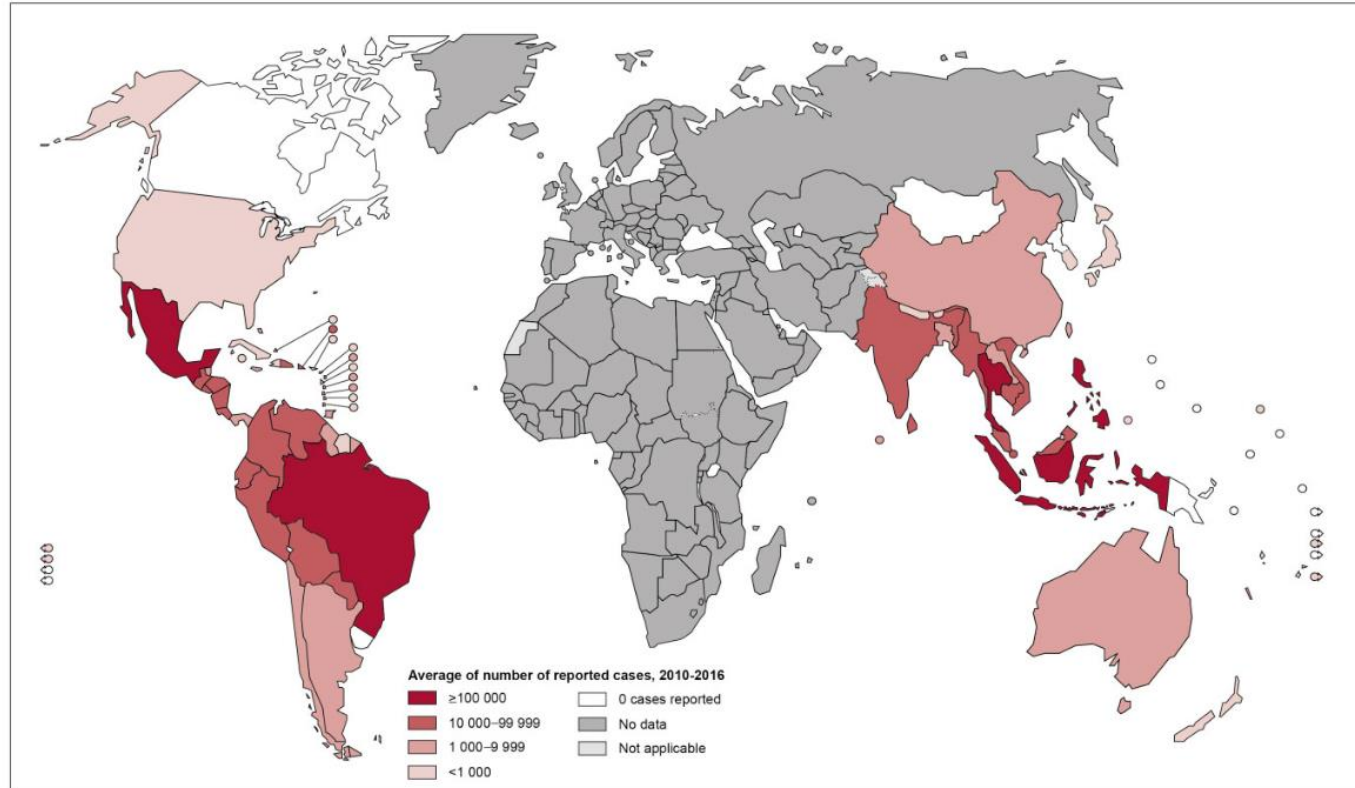
- DENV-5

¿Cómo es el *Aedes aegypti*?

- El mosquito se conoce porque tiene las **patas con rayas blancas** y se para con las traseras levantadas
- Tiene predilección por aguas retenidas en latas vacías, botellas, neumáticos, desagües, tanques de agua destapados, los platos de macetas u otro objeto capaz de retener el agua.
- Solo el mosquito hembra succiona sangre, generalmente pican en las áreas expuestas del cuerpo a las primeras horas de la mañana **(de 7:00 a 10.00 a.m.)** o a fines de la tarde **(de 4:00 a 7:00 p.m.)**.



Distribución del dengue a nivel mundial, 2016

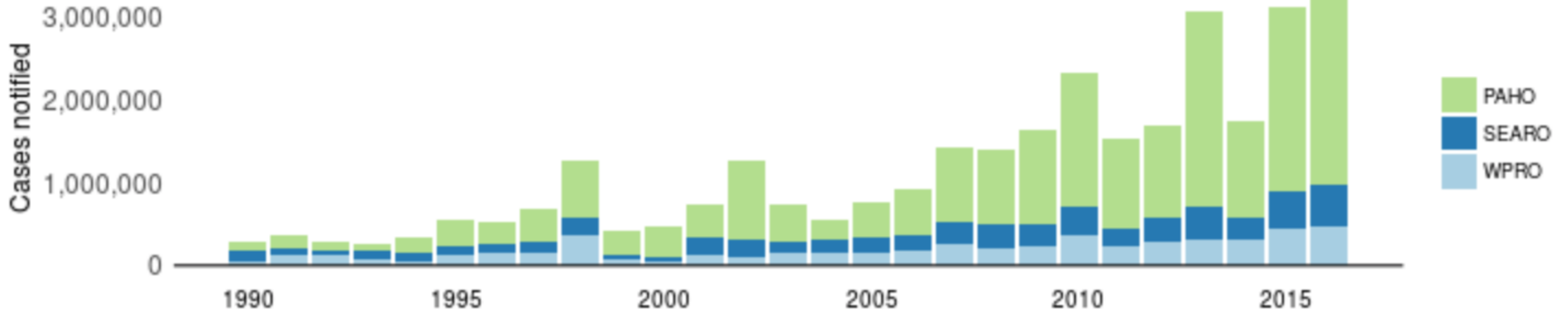


The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. © WHO 2016. All rights reserved

Data Source: World Health Organization
Map Production: Control of Neglected
Tropical Diseases (NTD)
World Health Organization

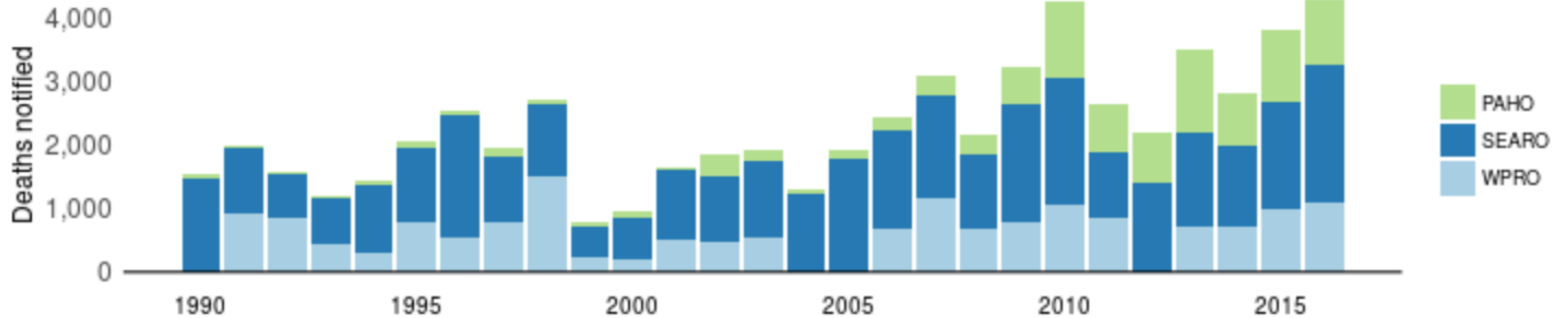


Casos por Región



http://www.who.int/denguecontrol/epidemiology/dengue_data_application/en/

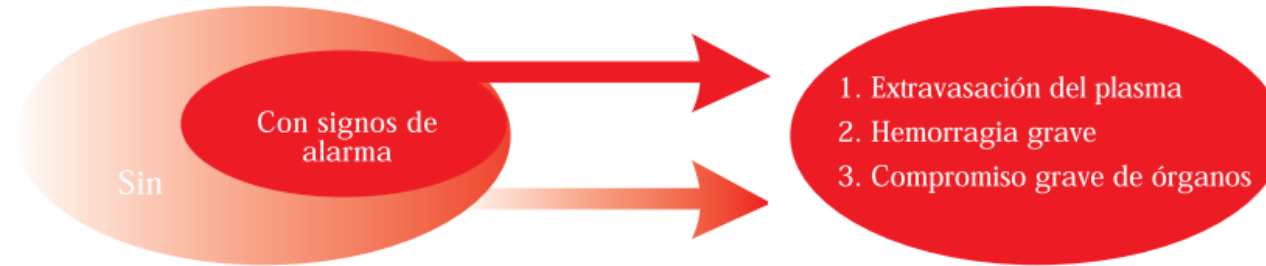
Muertes por Región



http://www.who.int/denguecontrol/epidemiology/dengue_data_application/en/

Clasificación del Dengue según la OMS

DENGUE ± SEÑALES DE ALARMA



DENGUE GRAVE

1. Extravasación del plasma
2. Hemorragia grave
3. Compromiso grave de órganos

CRITERIOS PARA EL DENGUE CON SIGNOS DE ALARMA Y SIN ELLOS

Dengue probable
 vivir en áreas endémicas de dengue/viajar a ellas
 Fiebre y dos o más de los siguientes criterios:

- Náuseas, vómito
- Erupción cutánea
- Molestias y dolores
- Prueba de tomiquete positiva
- Leucopenia
- Cualquier signo de alarma

Dengue confirmado por laboratorio (importante cuando no hay signos de extravasación de plasma)

Signos de alarma*

- Dolor abdominal intenso o abdomen doloroso a la palpación
- Vómitos persistentes
- Acumulación clínica de líquidos
- Sangrado de mucosas
- Letargia, agitación
- Hepatomegalia >2 cm
- Laboratorio: aumento del hematocrito concurrente con rápida disminución del número de plaquetas

*(requiere estricta observación e intervención médica)

CRITERIOS PARA DENGUE GRAVE

Extravasación grave de plasma que conduce a:

- Choque (SCD)
- Acumulación de líquidos con insuficiencia respiratoria

Sangrado intenso según la evaluación del médico tratante

Compromiso orgánico grave

- Hígado: AST o ALT > 1000
- Sistema nervioso central: Alteración de la conciencia
- Corazón y otros órganos

OMS recomienda tratamiento según grupos

- **Grupo A** – Pacientes que pueden ser **enviados a la casa**
- **Grupo B** – Pacientes que deben remitirse para **manejo hospitalario**
- **Grupo C** – Pacientes que requieren **tratamiento de emergencia** y remisión urgente cuando tiene dengue grave

Categoría de intervención A - DSSA

Criterios de grupo

- paciente sin signos de alarma
- sin condiciones asociadas
- sin riesgo social
- tolera plenamente administración por la vía oral y micción normal en las últimas 6 horas

Pruebas de laboratorio

- hemograma completo al menos cada 48 horas (hematocrito, plaquetas y leucocitos)
- IgM a partir del quinto día de inicio de la enfermedad

Tratamiento

- reposo en cama
- uso estricto de mosquitero durante la fase febril
- ingesta de líquidos adecuada

adultos: cinco vasos de 250 ml o más por día

niños: líquidos abundantes por vía oral

- paracetamol

adultos: 500 mg/dosis cada 6 horas; dosis máxima diaria: 4 g

niños: 10mg/kg/dosis c/6 horas

- no administrar aspirina ni antiinflamatorios no esteroideos
- no administrar corticoides
- no administrar antibióticos
- contraindicada la vía intramuscular o rectal
- siempre se acompañará de un adulto entrenado en el manejo de dengue
- pacientes con hematocrito estable pueden continuar su atención en el hogar

Manejo de casos

Cuadro G. Tarjeta de cuidados en casa para el dengue

Tarjeta de cuidados en casa para el dengue (lleve esta tarjeta al establecimiento médico en cada visita)

¿Qué se debe hacer?

- Reposo adecuado en cama
- Consumo adecuado de líquidos (>5 vasos para adultos de tamaño promedio o según corresponde en niños)
 - Leche, jugo de frutas (precaución con los pacientes diabéticos) y solución isotónica de electrolitos (sales de rehidratación oral) y agua de cebada/arroz.
 - El agua corriente por sí sola puede causar desequilibrio electrolítico.
- Tomar paracetamol (no más de 4 g por día para adultos y según corresponde en niños)
- Pasar una esponja tibia por la piel
- Buscar los lugares de criaderos de mosquitos en la casa y alrededor de ella y eliminarlos

¿Qué se debe evitar?

- No tome ácido acetil-salicílico (aspirina), ácido mefenámico (Ponstan®), ibuprofeno ni otros agentes antiinflamatorios no esteroides (AINE) ni esteroides. Si usted ya está tomando estos medicamentos, consulte con su médico.
- Los antibióticos no son necesarios.

Categoría de intervención B1 - DSSA y condiciones asociadas

Condiciones asociadas: embarazo, niño menor de 1 año de edad, adulto mayor de 65 años de edad, obesidad mórbida, hipertensión arterial, diabetes mellitus, daño renal, enfermedades hemolíticas, hepatopatía crónica, paciente que recibe tratamiento anticoagulante, otras.

Riesgo social: vive solo o lejos de donde puede recibir atención médica, falta de transporte, pobreza extrema.

Pruebas de laboratorio

- hemograma completo en los primeros tres días de iniciada la enfermedad
- IgM a partir del quinto día de inicio de la enfermedad

Tratamiento

- Mantener hidratado al enfermo por vía oral. En caso de intolerancia a la vía oral, iniciar tratamiento intravenoso con cristaloides (lactato de Ringer o solución salina (0,9%) a dosis de mantenimiento: (2 a 4 ml/ kg/hora) y reiniciar la vía oral lo más pronto posible.
- Dar tratamiento sintomático igual al Grupo A.

Categoría de intervención B2 - DCSA

Criterios de grupo

Es todo caso de dengue que presente uno o más de los siguientes signos o síntomas cerca de la caída de la fiebre y preferentemente a la caída de la fiebre:

- dolor abdominal intenso o a la palpación del abdomen
- vómitos persistentes
- acumulación de líquidos (ascitis, derrame pleural o pericárdico)
- sangrado de mucosas
- letargo/irritabilidad
- hipotensión postural (lipotimia)
- hepatomegalia > 2 cm
- aumento progresivo del hematocrito

Pruebas de laboratorio

- hemograma completo antes de hidratar al paciente
- muestra para RT-PCR, NS1, IgM, e IgG al primer contacto. Repetir IgM, IgG de 10 a 14 días después de la primera muestra, si ninguna de las pruebas virales fue positiva

Tratamiento

El no disponer de un hematocrito no debe retrasar el inicio de la hidratación.

- Administrar lactato de Ringer o Hartmann o solución salina 0,9%: 10 ml/kg en 1 h.
- Reevaluar: si persisten los signos de alarma y la diuresis es de menos de 1 ml/kg/h, repetir la carga con cristaloides isotónicos 1 o 2 veces más.
- Reevaluar: si se observa mejoría clínica y la diuresis es \geq de 1 ml/kg/h, reducir el goteo a 5-7 ml/kg/h y continuar por 2 a 4 h. Si continúa la mejoría clínica, reducir a 3-5 ml/kg/h por 2 a 4 h. Luego continuar el goteo a razón de 2-4 ml/kg/h por 2 a 4 horas según las necesidades del paciente.
- Reevaluar el estado clínico del paciente. Repetir el hematocrito y, si continúa igual o tiene un aumento mínimo, continuar el goteo a razón de 2-4 ml/kg/h por 2 a 4 h más.
- Si hay deterioro de signos vitales o incremento rápido del hematocrito: tratar como Grupo C y referir al siguiente nivel de atención.
- Reevaluar el estado clínico del paciente, repetir el hematocrito y modificar la velocidad de infusión de líquidos.
- Reducir gradualmente la velocidad de los líquidos cuando el volumen de fuga de plasma disminuya o haya finalizado la fase crítica.

Categoría de intervención C - DG

Criterios de grupo

Todo caso de dengue que tenga una o más de las siguientes manifestaciones:

1. Choque o dificultad respiratoria debido a extravasación grave de plasma. Choque evidente por: pulso débil o indetectable, taquicardia, extremidades frías y llenado capilar >2 segundos, presión de pulso ≤ 20 mmHg; hipotensión en fase tardía.
2. Sangrado grave: según la evaluación del médico tratante (ejemplo: hematemesis, melena, metrorragia voluminosa, sangrado del sistema nervioso central).
3. Compromiso grave de órganos: tales como daño hepático (AST o ALT ≥ 1000 U), sistema nervioso central (alteración de conciencia), corazón (miocarditis) u otros órganos.

Pruebas de laboratorio

Hemograma completo, RT-PCR o NS1 (primeros cuatro días de la enfermedad) e IgM/IgG (a partir del quinto día del inicio de la enfermedad). Si los resultados de las pruebas RT-PCR o NS1 son negativos, repetir IgM e IgG 14 a 21 días después de haber tomado la primera muestra. Otras pruebas según el órgano afectado, por ejemplo, transaminasas, gases arteriales, electrolitos, glicemia, nitrógeno ureico y creatinina, enzimas cardíacas, cultivos, radiografía de tórax, ultrasonografía torácica o abdominal o ambas, ecocardiograma, electrocardiograma.

Tratamiento del choque

Obtener un hematocrito antes de hidratar al paciente; el no disponer de hematocrito no debe retrasar el inicio de la hidratación.

- ABC y monitoreo de signos vitales cada 5 a 30 minutos
- Oxigenoterapia
- Iniciar hidratación intravenosa con cristaloides (lactato de Ringer o solución salina 0,9%) a 20 ml/kg en 15 a 30 min. (a la embarazada y a los adultos mayores de 65 años los bolos se administran a 10 ml/kg en 15 a 30 minutos).
- Si desaparecen los signos de choque, disminuir el volumen de líquido a 10 ml/kg/h; continuar por 1 a 2 h. Repetir el hematocrito.
- Si la evolución es satisfactoria, disminuir el goteo a razón de 5-7 ml/kg/h, por 4 a 6 h; continuar a razón de 3-5 ml/kg/h por 2 a 4 h, luego mantener a 2-4 ml/kg/h, por 24 a 48 h.
- Si no hay mejoría, administrar un segundo bolo con lactato de Ringer o solución salina 0,9% a 20 ml/kg en 15 a 30 min. (a la embarazada y los adultos mayores de 65 años, 10 ml/kg). Si hay mejoría, disminuir el goteo a 10 ml/kg/h y continuar por 1 a 2 horas. Si continúa la mejoría, disminuir el goteo a 5-7 ml/kg/h, por 4 a 6 h y continuar la hidratación como se señaló anteriormente.
- Si no hay mejoría repetir un tercer bolo con lactato de Ringer o solución salina 0,9% a 20 ml/kg en 15 a 30 minutos
- Si hay mejoría, disminuir el goteo a 10 ml/kg/h y continuar el goteo por 1 a 2 horas. Si continúa la mejoría, disminuir el goteo a 5-7 ml/kg/h, por 4 a 6 h y continuar la hidratación como se señaló anteriormente.
- Repita el hematocrito. Si continúa alto en comparación con el de base, se puede continuar con cristaloides o cambiar la solución IV a coloides. Reevaluar después de la reanimación. Si se observa mejoría, cambiar a solución cristaloides 10 ml/kg/h, por 1 a 2 h y continuar la reducción del goteo como se mencionó antes.
- Si el paciente continúa en choque, administrar coloides por segunda vez en la misma dosis y tiempo ya señalados. Continuar con cristaloides, según se indicó anteriormente.

- Si el paciente sigue inestable, revisar al hematocrito tomado después de cualquier bolo anterior. El hematocrito que ha disminuido bruscamente y la inestabilidad hemodinámica sugieren sangrado y la necesidad urgente de tomar una prueba cruzada y transfundir sangre o derivados inmediatamente.

Tratamiento de la hemorragia: glóbulos rojos 5-10 ml/kg o sangre fresca a 10-20 ml/kg

- Si el paciente no mejora, evaluar nuevamente la situación hemodinámica.
- Evaluar la función de bomba (miocardiopatía, miocarditis) defina el uso de aminos.
- Evaluar las condiciones médicas concomitantes (cardiopatía, neumopatía, vasculopatía, nefropatía, diabetes, obesidad, embarazo). Estabilizar la afección de base.
- Valorar la acidosis persistente y el riesgo de hemorragia oculta y tratarlas.

Notificar a epidemiología en un plazo de 24 horas.

Signos de alarma

Anexo G. Signos de alarma

Signos	
Clínicos	<ul style="list-style-type: none">– Dolor abdominal intenso y continuo o dolor a la palpación del abdomen– Vómitos persistentes (tres o más en una hora o cuatro en seis horas)– Acumulación de líquidos (ascitis, derrame pleural, pericárdico)– Sangrado activo de mucosas– Letargo/irritabilidad– Hipotensión postural (lipotimia)– Hepatomegalia > 2 cm
Laboratorio	<ul style="list-style-type: none">– Aumento progresivo del hematocrito

Contenidos

1. Generalidades de la enfermedad, su abordaje y tratamiento.
- 2. Medidas higiénicas y de prevención general.**
3. Vacuna contra el dengue
 - Esquema de aplicación.
 - Forma de administración.
 - Conservación y almacenamiento.
 - Uso en poblaciones especiales.
 - Estudios de efectividad y seguridad.

Medidas generales de prevención

- **Limpie pilas**, canoas, estañones, baldes, bebederos de animales u otros recipientes útiles que puedan acumular agua.
- Tape todos los recipientes donde **almacene agua**.
- Vuelque **botes**, pangas u otro tipo de embarcaciones.
- Rellene **huecos** de árboles, floreros de cementerios, blocks, tapias, entre otros.

Medidas generales de prevención

- Elimine solo en la basura: cualquier material de desecho capaz de **acumular agua**
- **Fumigue** aquellos sitios oscuros de su vivienda tales como: debajo de pilas, armarios, closet, etc.
- Organícese con otros **vecinos para que en su barrio** no haya ninguna posibilidad de que el mosquito que transmite el dengue se reproduzca.
- Protéjase si vive o visita un lugar donde haya transmisión activa de dengue, **use repelente**, especialmente, al amanecer y al atardecer y en las zonas más expuestas de su cuerpo.

Medidas generales de prevención

•Uso de repelentes

- Los repelente más efectivos son aquellos que contienen N,N-dietilmetatoluamida (DEET).
- Contenido de DEET: 25% y 15% y uso no indicado en menores de 12 años
- Producto comerciales con DEET 5% o al 7.5%. No usar en menores de 6 meses
- CDC recomienda DEET en concentraciones de 30-50% que da protección para varias horas.
- Menores de 2 años: mosquitero

Medidas generales de prevención

- **Recicle** todos los materiales de plástico, aluminio o vidrio que puedan acumular agua.
- Reutilice de una manera creativa y amigable con el ambiente, todos los **recipientes** de plástico, aluminio, vidrio y llantas.
- Agujeree **llantas** que se encuentran en parques, y parqueos, para que no acumulen agua.
- Entierre **pipas, cocos**, cáscaras o cualquier otro desecho orgánico.
- Ponga **bajo techo** cualquier objeto que acumule agua y que no puede deshacerse de él

Contenidos

1. Generalidades de la enfermedad, su abordaje y tratamiento.
2. Medidas higiénicas y de prevención general.
3. **Vacuna contra el dengue**
 - Esquema de aplicación.
 - Forma de administración.
 - Conservación y almacenamiento.
 - Uso en poblaciones especiales.
 - Estudios de efectividad y seguridad.

Vacuna contra el dengue

Existencia de una vacuna autorizadas en varios países: Dengvaxia (CYD-TDV): **vacuna tetravalente** con virus vivo atenuado (recombinante).

Vacuna ha sido evaluada en **2 estudios paralelos de fase 3**.

- **CYD14 en Asia**: Indonesia, Malasia, Filipinas, Tailandia y Vietnam.
- **CYD 15 en Latinoamérica**: Brasil, Colombia, Honduras, México y Puerto Rico.
- Más de 35 000 participantes
- Edades 2-16 años: 2-14 años en CYD14 y 9-16 años en CYD15.
- Esquema evaluados: 3 dosis a los 0,6 y 12 meses

Vacuna contra el dengue

	CYD14	CYD15
Trial size	10,275	20,869
Randomization CYD:Placebo	2:1	2:1
Ages included	2-14 years	9-16 years
Countries participating	Indonesia, Malaysia, Philippines, Thailand, and Vietnam	Brazil, Colombia, Honduras, Mexico, and Puerto Rico (US)
Primary endpoint (per protocol)	Vaccine efficacy after 3 vaccinations at 0, 6, and 12 months (VE measured from 28 days after the 3 rd dose) in preventing symptomatic virologically-confirmed dengue cases, regardless of the severity, due to any of the four serotypes up to 13 months post-dose 3.	Vaccine efficacy after 3 vaccinations at 0, 6, and 12 months (VE measured from 28 days after the 3 rd dose) in preventing symptomatic virologically-confirmed dengue cases, regardless of the severity, due to any of the four serotypes up to 13 months post-dose 3.
Study start date	June 2011	June 2011
End of Active Phase for primary endpoint	December 2013	April 2014
Estimated completion date	November 2017	April 2018

Background paper on dengue vaccines.

http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/april/1_Background_Paper_Dengue_Vaccines_2016_03_17.pdf?ua=1

Vacuna contra el dengue

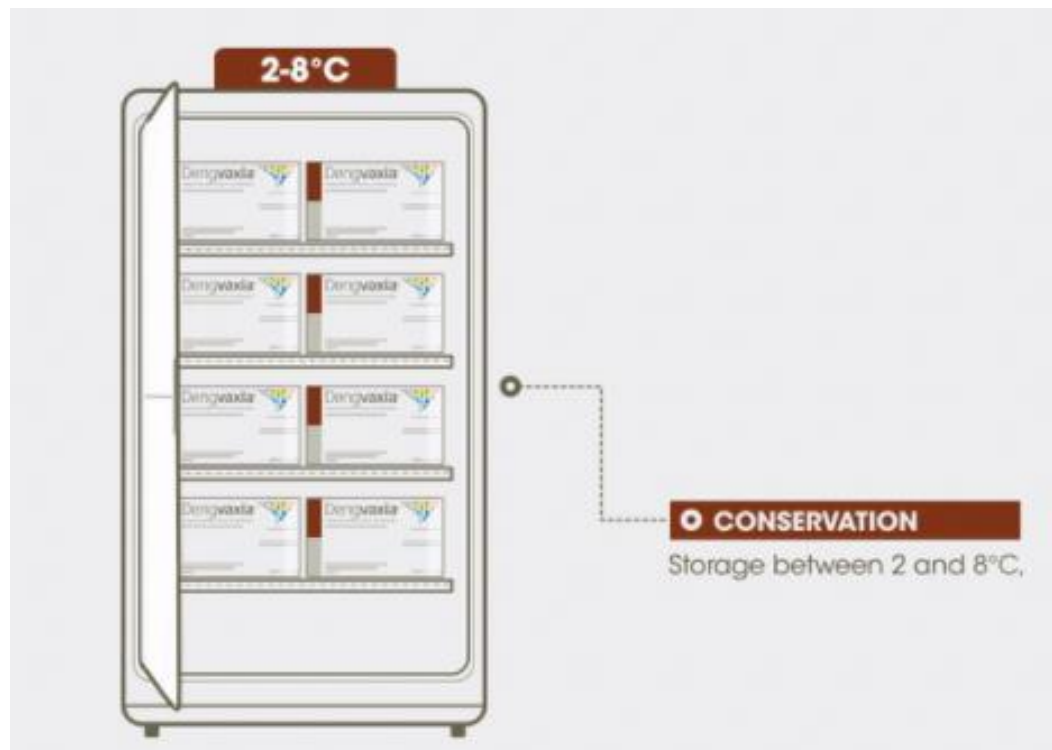
Esquema de aplicación

- **3 dosis de 0.5ml administradas con intervalos de 6 meses (0,6,12 meses).**
- Administración vía subcutánea.
- Si la administración de una dosis se atrasa, se debe mantener el intervalo de 6 meses, pero NO debe reiniciarse.

La primera autorización para su administración fue para personas que viven en área endémicas:

- Prevenir el dengue por cualquiera de los 4 serotipos.
- **9-45 años o 9-60 años** (según autorización del registro)
- No se utiliza en menores de 9 años.

Dengvaxia[®]



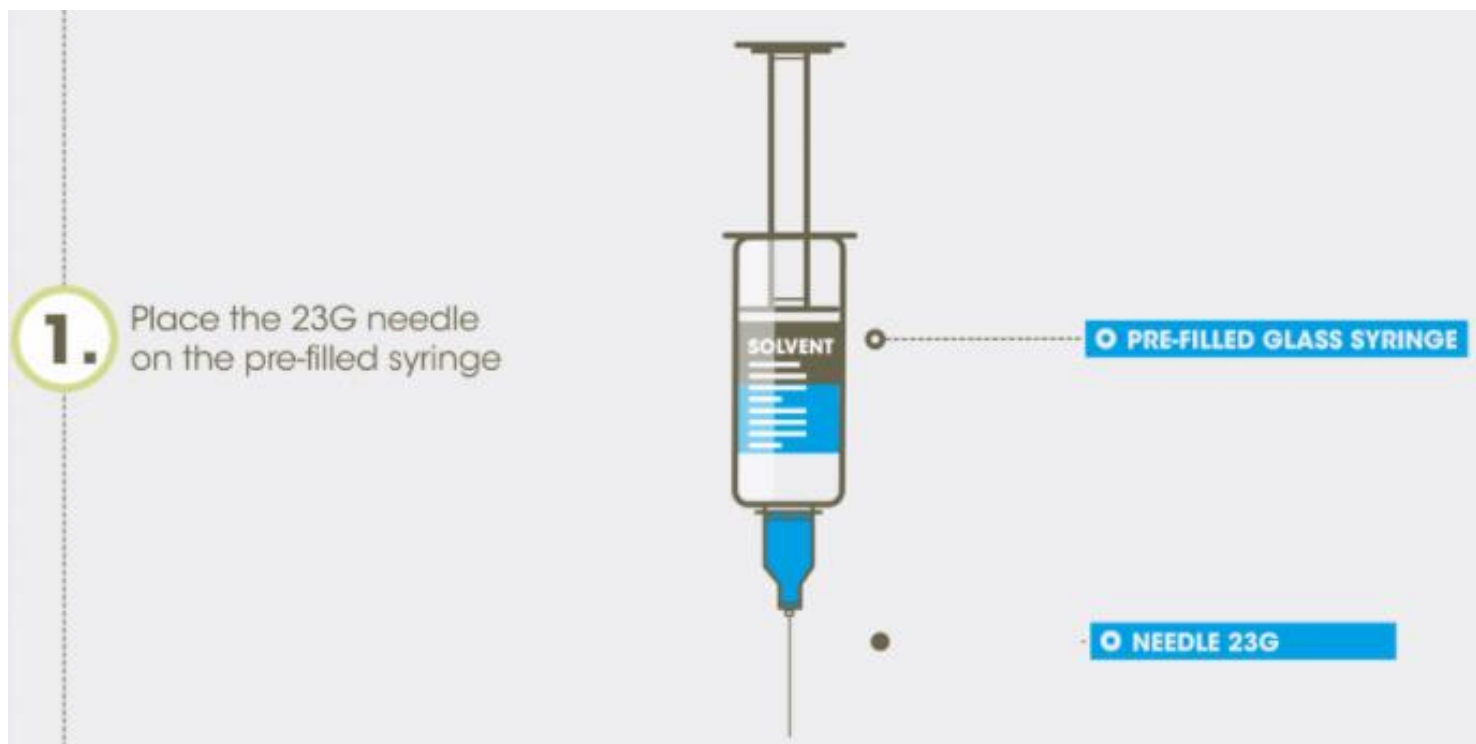
<http://www.bupla.com/motion-design/dengvxia>

Dengvaxia®



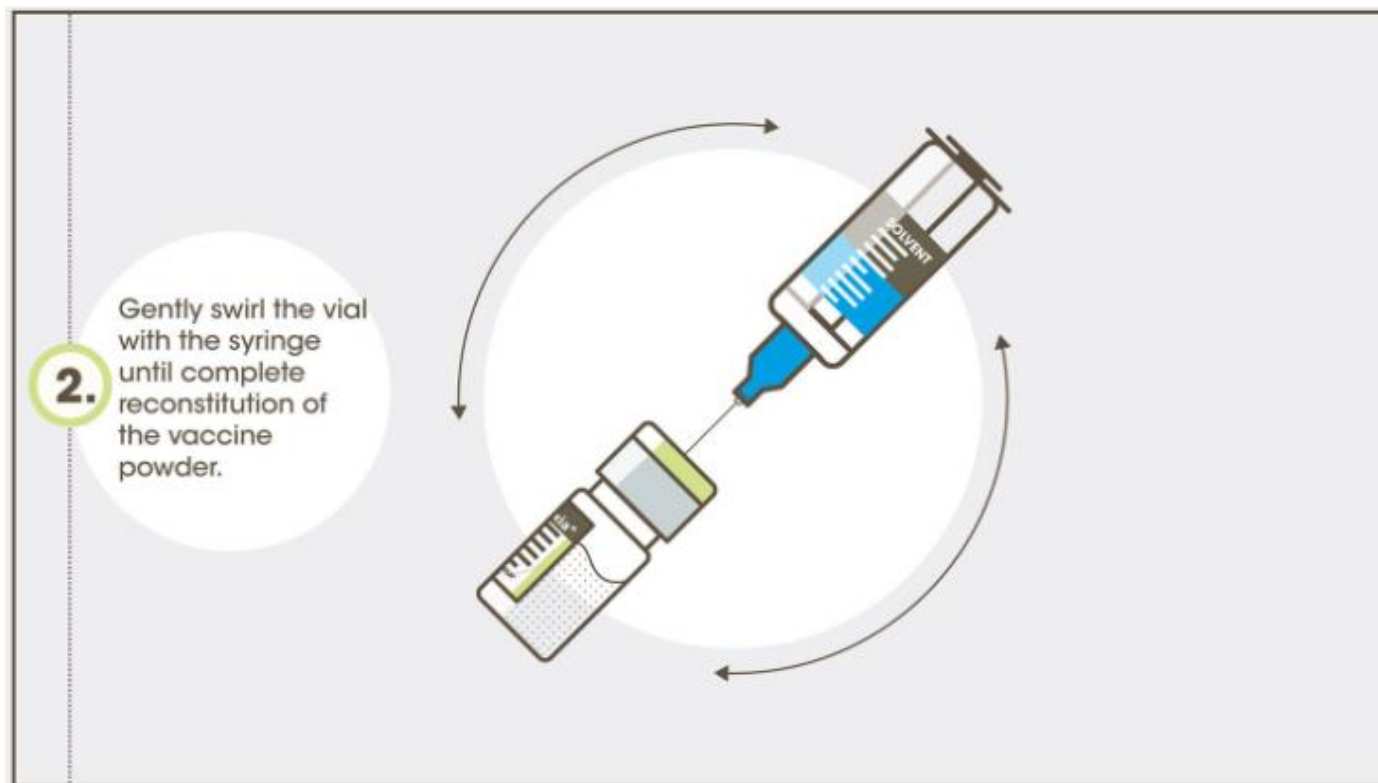
<http://www.bupla.com/motion-design/dengvxia>

Dengvaxia[®]



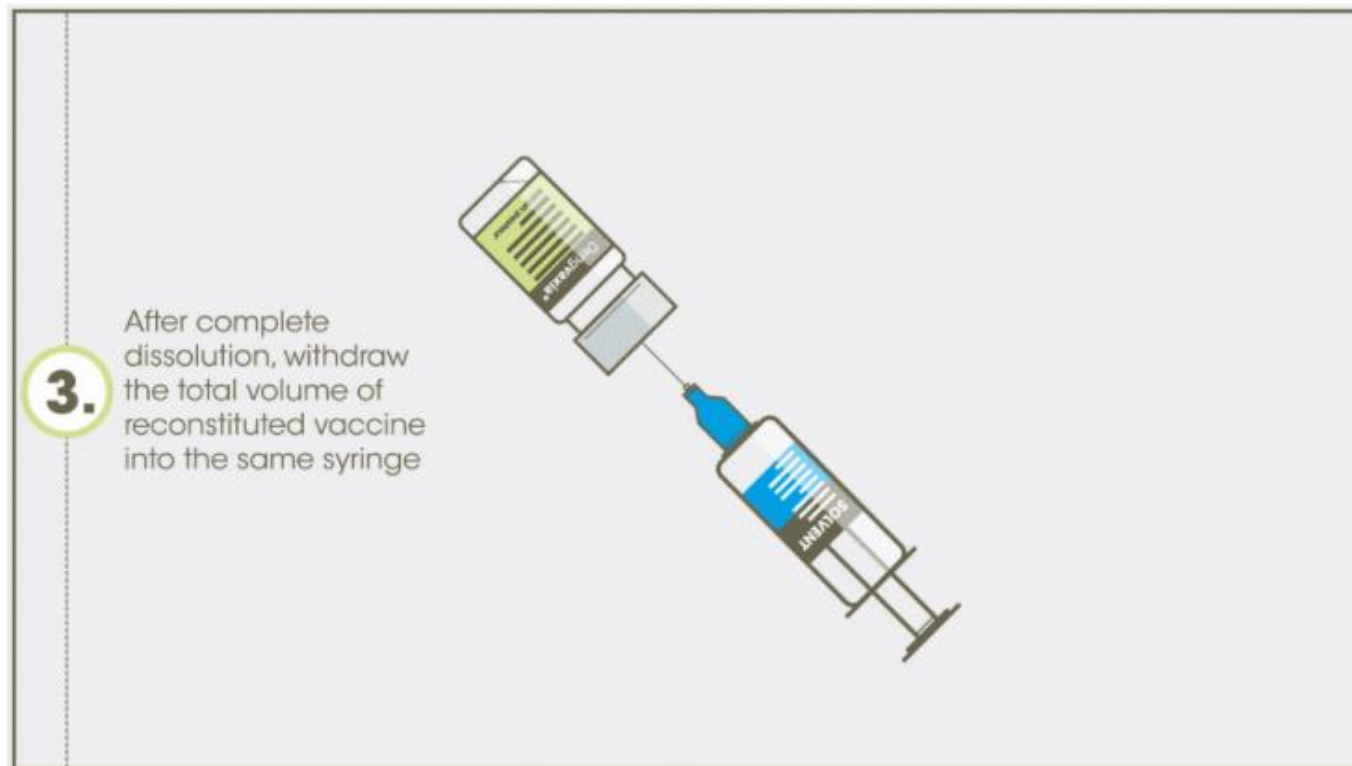
<http://www.bupla.com/motion-design/dengvxia>

Dengvaxia®



<http://www.bupla.com/motion-design/dengvaxia>

Dengvaxia[®]



<http://www.bupla.com/motion-design/dengvxia>

Vacuna contra el dengue

Contraindicaciones del fabricante

- Personas con historial de **reacciones alérgicas** severas a los componente de la vacuna
- Personas con **inmunodeficiencia**, sea congénita y adquirida
- Personas con **HIV sintomáticos o asintomáticos** con evidencia de deterioro de la función inmune
- **Mujeres embarazadas o en período de lactancia**

La vacunación se debe posponer en personas con enfermedades agudas o fiebre moderada-severa.

Vacuna contra el dengue

Eficacia

- CYD 14: **56.5%** (95% CI 43.8%-66.4%)
- CYD 15: **60.8%** (95% CI 52.0%-68.0%) medición efectuada 12 meses después de la tercera aplicación
- Tomando los datos de ambos ensayos:
 - En mayores de 9 años: eficacia de 65.6%
 - En menores de 9 años: eficacia 44%
- Eficacia de menor a mayor en ambos estudios: DENV-2, DENV-1, DENV-3 y DENV-4

Vacuna contra el dengue

Eficacia

- **Variaciones según país:** México fue de 31.3% y en Malasia fue de 79%:
 - Tipos de virus circulante y la seropositividad al inicio del estudio.
- **Eficacia mayor en personas seropositivas al inicio del estudio**, en comparación con las personas seronegativas: 78.2% (95% CI 65.4%-86.3%) y 38.1% (95% CI 3.4%-62.9%) respectivamente.
- La eficacia para prevenir las hospitalizaciones por la enfermedad del dengue fue de:
 - 72.7% (95% CI 62.3%-80.3%) en todas las edades
 - 80.8% (95% CI 70.1%-87.7%) en personas mayores de 9 años

Vacuna contra el dengue

Eficacia

- Durante la fase activa de la enfermedad, ambos estudios ensayos mostraron mayor eficacia **contra la presentación de la enfermedad grave y la hospitalización por dengue:**
- CYD14:
 - 56.5% contra la presentación de la forma grave de la enfermedad
 - 67.2% contra la hospitalización
- CYD15
 - 60.8% contra la presentación de la forma grave de la enfermedad
 - 80.3% contra la hospitalización.

Vacuna contra el dengue

Duración del efecto

- La eficacia de la vacuna contra los casos de dengue confirmados en ambos estudios clínicos fue del **59,2% para el año siguiente** a la serie primaria (análisis por protocolo)
- A los 25 meses, la eficacia de la vacuna con un promedio de los 2 estudios es de 65.6% (95% CI 60.7%-69.9%)
- Actualmente se está reiniciando la **vigilancia activa**, de modo que la eficacia de la vacuna 5-6 años después de la dosis 1 pueda evaluarse.

WHO. Weekly epidemiological record. No 30, 2016, 91, 349–364 .

<http://www.who.int/wer/2016/wer9130.pdf?ua=1>

Background paper noc dengue vaccines.

http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/april/1_Background_Paper_Dengue_Vaccines_2016_03_17.pdf?ua=1

Vacuna contra el dengue

Seguridad

- Reacciones adversas (RAM) locales y sistémicas son semejantes a las RAM de otras vacunas de virus vivo atenuado.
- **RAM más frecuentes:**
 - Cefalea (más del 50%)
 - Malestar (más del 40%)
 - Mialgia (más del 40%)
 - Fiebres en el 5% y 16% en personas de 18-60 años y de 9-17 años respectivamente.
- **RAM en el sitio de aplicación:**
 - 49.6% vs 385% con placebo.
 - Dolor en el 45.2% y 49.2% en personas de 18-60 años y de 9-17 años respectivamente

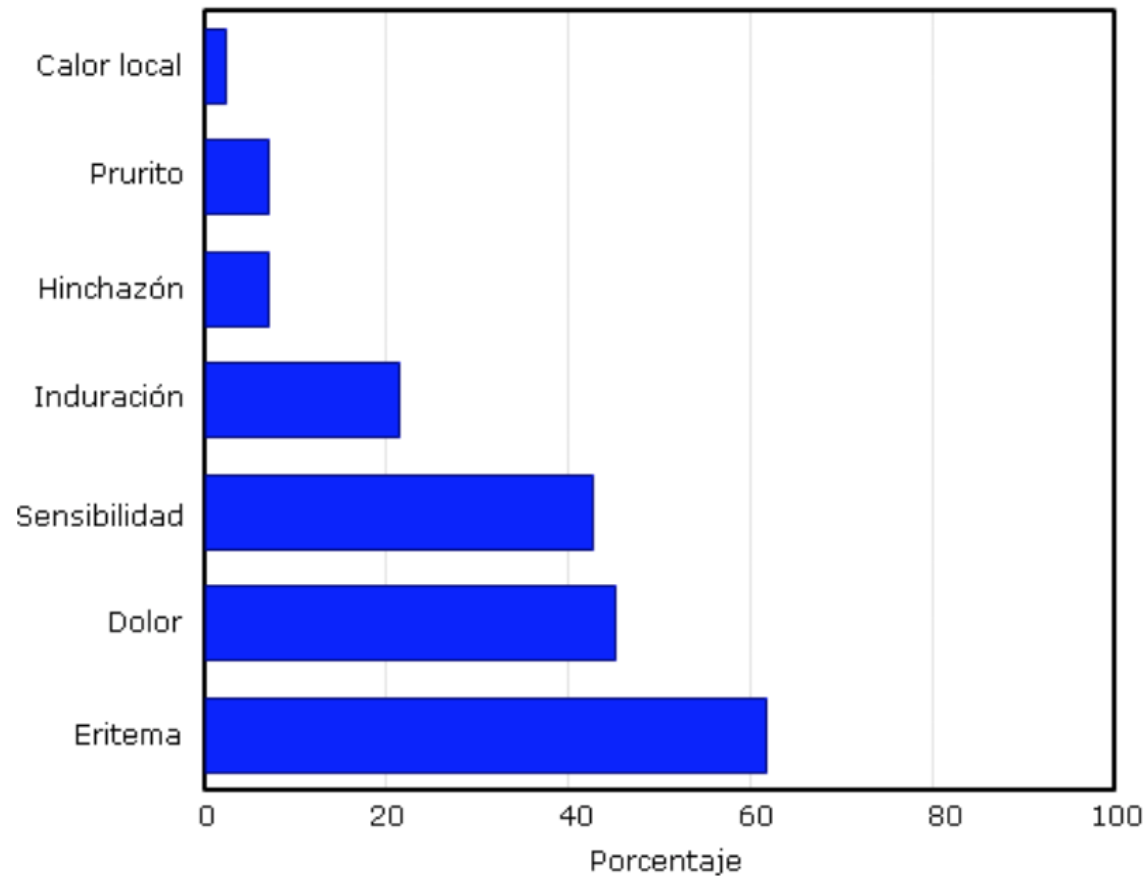


Fig. 3. Síntomas locales más reportados en los estudios incluidos en la revisión. Se observa cada síntoma local que puede ser reportado por uno o más de un estudio, el porcentaje que se grafica corresponde al porcentaje de estudios que reportan el evento. Ningún síntoma es reportado en el 100 % de los estudios.

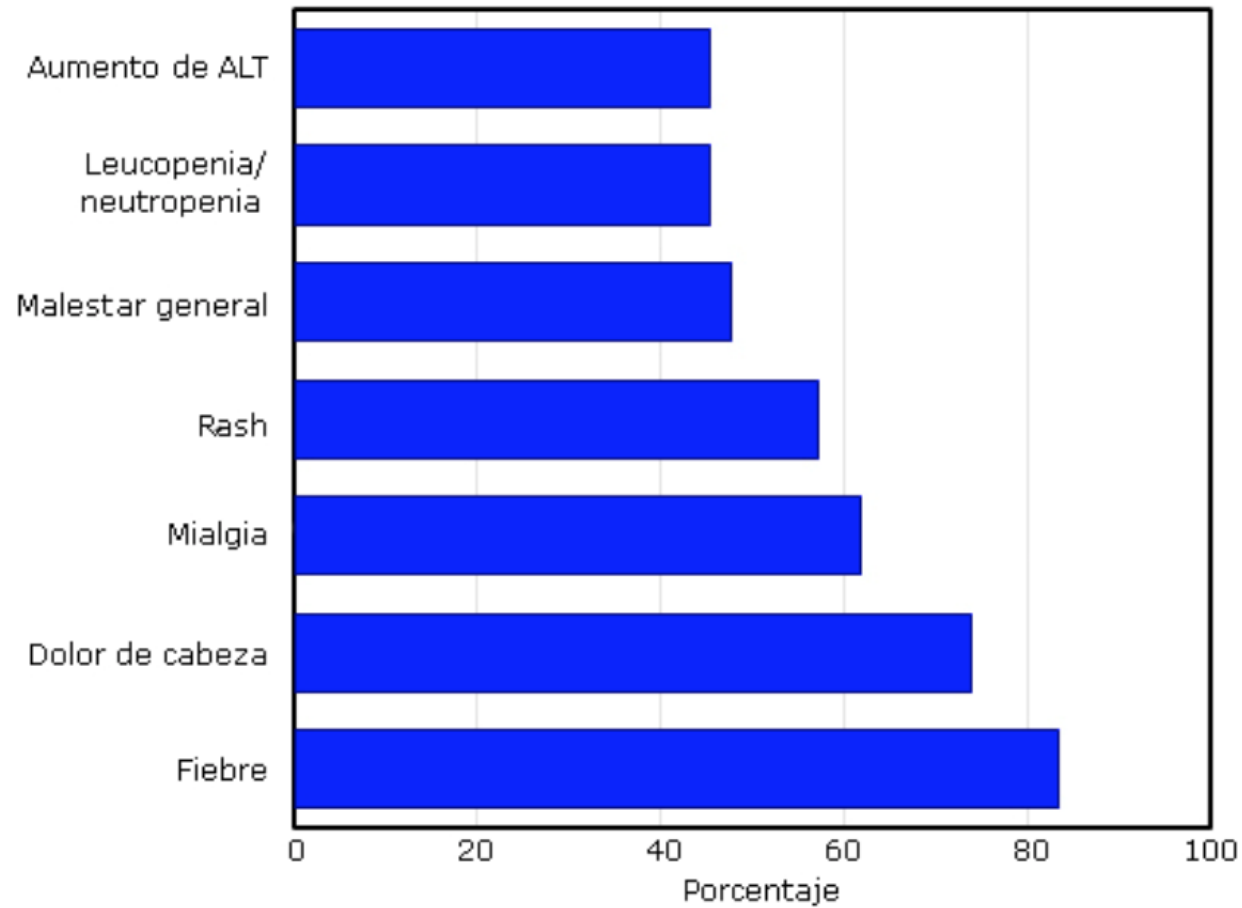


Fig. 4. Síntomas sistémicos más reportados en los estudios incluidos en la revisión. Se observa cada reacción sistémica que puede ser reportada por uno o más de un estudio. El porcentaje que se grafica corresponde al porcentaje de estudios que reportan el evento. Ningún síntoma es reportado en el 100 % de los estudios.

Reacciones adversas en VigiAccess para Dengvaxia®

dengvaxia contains the active ingredient(s): **Dengue fever vaccine.**

Result is presented for the active ingredient(s).

Total number of records retrieved: **1864.** 

<http://www.vigiaccess.org> al 04 de marzo del 2018

Reacciones adversas en VigiAccess para Dengvaxia®

▼ADR reports per year

Year	Count	Percentage
2018	911	49
2017	129	7
2016	824	44

<http://www.vigiaccess.org> al 04 de marzo del 2018

Reacciones adversas en VigiAccess para Dengvaxia®

Geographical distribution

Continent	Count	Percentage
Americas	769	41
Asia	1095	59

<http://www.vigiaccess.org> al 04 de marzo del 2018

Reacciones adversas en VigiAccess para Dengvaxia®

▼ Patient sex distribution

Sex	Count	Percentage
Female	1095	59
Male	745	40
Unknown	24	1

<http://www.vigiaccess.org> al 04 de marzo del 2018

Reacciones adversas en VigiAccess para Dengvaxia®

▼Age group distribution

Age group	Count	Percentage
0 - 27 days	5	0
28 days to 23 months	6	0
2 - 11 years	973	52
12 - 17 years	225	12
18 - 44 years	617	33
45 - 64 years	5	0
65 - 74 years	1	0
Unknown	32	2

<http://www.vigiaccess.org> al 04 de marzo del 2018

Reacciones adversas en VigiAccess para Dengvaxia®

▼ Adverse drug reactions (ADRs)

- ▶ Blood and lymphatic system disorders (13)
- ▶ Cardiac disorders (13)
- ▶ Ear and labyrinth disorders (5)
- ▶ Eye disorders (32)
- ▶ Gastrointestinal disorders (350)
- ▶ General disorders and administration site conditions (680)
- ▶ Hepatobiliary disorders (1)
- ▶ Immune system disorders (5)
- ▶ Infections and infestations (84)
- ▶ Injury, poisoning and procedural complications (393)
- ▶ Investigations (7)
- ▶ Metabolism and nutrition disorders (6)

<http://www.vigiaccess.org> al 04 de marzo del 2018

Reacciones adversas en VigiAccess para Dengvaxia®

- ▶ Musculoskeletal and connective tissue disorders (182)
- ▶ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (2)
- ▶ Nervous system disorders (806)
- ▶ Pregnancy, puerperium and perinatal conditions (12)
- ▶ Psychiatric disorders (4)
- ▶ Renal and urinary disorders (4)
- ▶ Reproductive system and breast disorders (1)
- ▶ Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (165)
- ▶ Skin and subcutaneous tissue disorders (219)
- ▶ Social circumstances (1)
- ▶ Vascular disorders (63)

<http://www.vigiaccess.org> al 04 de marzo del 2018

Vacuna contra el dengue

Seguridad

- La vacuna puede ser no efectiva o **podría teóricamente aumentar el riesgo de presentar dengue severo en pacientes seronegativos después de la primera aplicación, en menores de 9 años.**
- No se ha encontrado datos similares para mayores de 9 años.
- Se presentó un **aumento en el riesgo de ser hospitalizado por dengue en personas 2-5 años años de edad**, después de 3 años de la primera dosis.

Vacuna contra el dengue

Interacciones con otras vacunas

- **No se han encontrado** cambios en seguridad ni efectividad, al administrarse la vacuna en niños al mismo tiempo que:
 - Vacuna fiebre amarilla
 - DPT
 - SRP
 - Vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b
- En adultos, se ha encontrado una menor respuesta al DENG-4 en personas a las que se les ha administrado conjuntamente con la vacuna de la fiebre de amarilla.
- Otras fuente indica que **no debe administrarse con otras vacunas, por falta de información.**

WHO. Weekly epidemiological record. No 30, 2016, 91, 349–364 .

<http://www.who.int/wer/2016/wer9130.pdf?ua=1>

Background paper noc dengue vaccines.

http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/april/1_Background_Paper_Dengue_Vaccines_2016_03_17.pdf?ua=1

Vacuna contra el dengue

Uso en poblaciones especiales

- Mujeres en período de embarazo y lactancia: Uso contraindicado al no tener suficiente información.
- Si durante el esquema de vacunación, la mujer queda embarazada, **las dosis restantes se aplicarán** después del período de lactancia.
- Personas inmunocomprometidas: Uso contraindicado.
- Viajeros: El uso en estos casos no está formalmente establecido, pero en personas que hayan tenido previamente dengue y que viajarán a zona con alta transmisión, la vacunación podría ser beneficiosa.
- Personal de salud: no hay recomendaciones específicas.

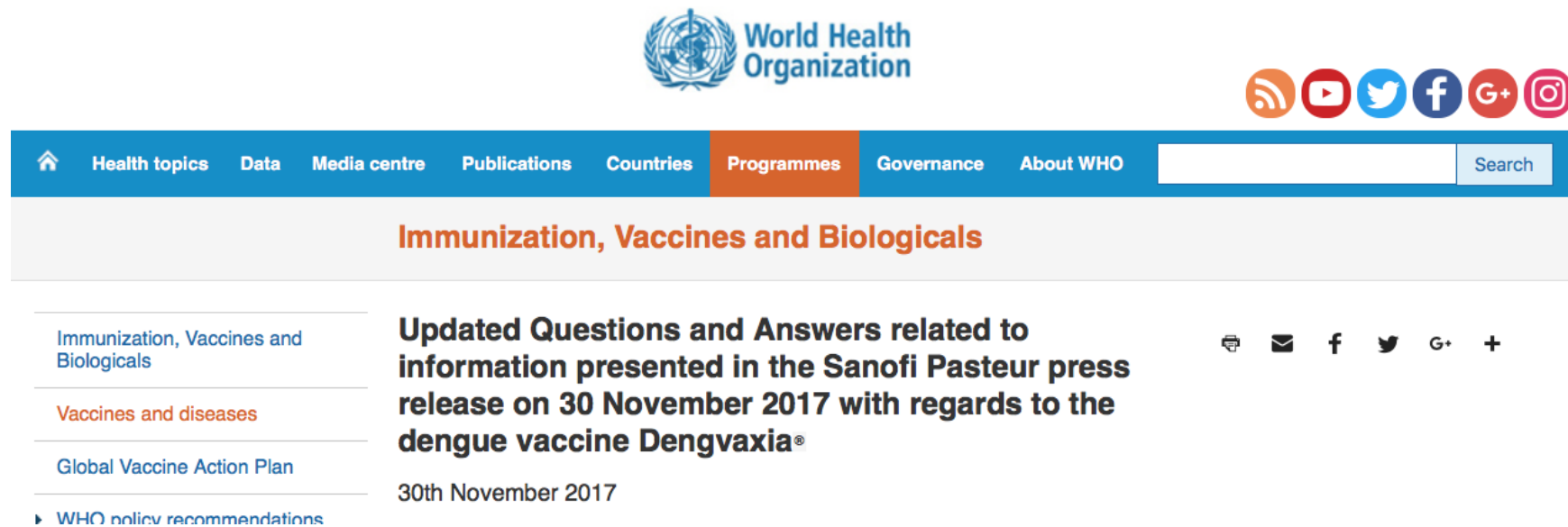
Vacuna contra el dengue

Posición de la OMS en el 2016

- Los países deben **considerar la introducción de la vacuna**, en zonas geográficas donde los datos epidemiológicos lo justifiquen.
- En personas con una infección previa de dengue, con cualquier serotipo, debería alcanzar un 70% de vacunación de la población meta.
- **Vacunación en conjunto con otras estrategias de control del vector.**

Vacuna contra el dengue

Posición de la OMS en al 30 de noviembre del 2017



The screenshot shows the WHO website interface. At the top, there is the WHO logo and the text "World Health Organization". To the right of the logo are social media icons for RSS, YouTube, Twitter, Facebook, Google+, and Instagram. Below the logo is a navigation bar with the following links: Home, Health topics, Data, Media centre, Publications, Countries, Programmes (highlighted in orange), Governance, and About WHO. A search bar is located to the right of the navigation bar. Below the navigation bar is a section titled "Immunization, Vaccines and Biologicals". On the left side of this section, there is a sidebar with the following links: Immunization, Vaccines and Biologicals, Vaccines and diseases, Global Vaccine Action Plan, and WHO policy recommendations. The main content area features a press release titled "Updated Questions and Answers related to information presented in the Sanofi Pasteur press release on 30 November 2017 with regards to the dengue vaccine Dengvaxia®". The date "30th November 2017" is displayed below the title. To the right of the title are social media sharing icons for print, email, Facebook, Twitter, Google+, and a plus sign for more options.

http://www.who.int/immunization/diseases/dengue/q_and_a_dengue_vaccine_dengvaxia/en/#

Vacuna contra el dengue

Posición de la OMS en al 30 de noviembre del 2017

What are the preliminary results from the recent analysis of vaccine safety in persons seronegative to dengue prior to vaccination?

While vaccinated trial participants overall had a reduced risk of virologically-confirmed severe dengue and hospitalizations due to dengue, the subset of trial participants who had not been exposed to dengue virus infection prior to vaccination had a higher risk of more severe dengue and hospitalizations due to dengue compared to unvaccinated participants, regardless of age. This increased risk was observed after an initial protective period and persisted over the observation period of up to 66 months post primary vaccination.

http://www.who.int/immunization/diseases/dengue/q_and_a_dengue_vaccine_dengvaxia/en/#

Vacuna contra el dengue

Posición de la OMS en al 30 de noviembre del 2017

What is WHO's interim interpretation of the data?

WHO's interim interpretation of data is that:

- The vaccine significantly protects against hospitalized and severe dengue in individuals seropositive for dengue at time of first vaccination in all age groups studied;
- The risk of hospitalized and severe dengue is significantly increased among vaccinated individuals who were seronegative for dengue at the time of first vaccination in all age groups studied;

WHO will conduct a full review of the data through the Global Advisory Committee on Vaccine Safety and SAGE, for revised guidance of the use of Dengvaxia®.

Pending the full review of the data, *as a precautionary and interim measure*, WHO recommends that Dengvaxia® is only administered to individuals that are known to have been infected with dengue prior to vaccination.



http://www.who.int/immunization/diseases/dengue/q_and_a_dengue_vaccine_dengvaxia/en/#

Vacuna contra el dengue

WHO Pharmaceutical Newsletter - 2018

Dengvaxia®

Risk in individuals with no prior experience of dengue infection

Singapore. The Health Sciences Authority (HSA) has strengthened warnings and recommendations in the prescribing information for Dengvaxia® about the increased risk of developing clinically severe dengue in individuals not previously infected by dengue.





The package insert provides advice on assessing individuals for a history of previous dengue infection before vaccination, and states that vaccination is not recommended for individuals who have not been previously infected with dengue.

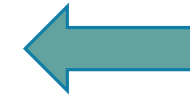
Dengvaxia® is used for the prevention of dengue infection caused by dengue virus (serotypes 1, 2, 3 and 4) in individuals aged between 12 and 45 years. Currently in Singapore, dengue vaccination is not part of the national immunisation programme.

Results from clinical and long-term safety studies by the manufacturer confirmed that there is a postulated risk of a higher incidence of severe dengue following vaccination in individuals who have not been previously infected by dengue.

All health-care professionals have been issued advice on these findings and were informed of the recommendation not to vaccinate individuals who have no history of a previous dengue infection. The HSA will monitor the vaccine closely to ensure continued safety and efficacy.

Reference:

HSA Updates, HSA,
1 and 8 December 2017
(<http://www.hsa.gov.sg/>)



Vacuna contra el dengue

Seguimiento de eficacia a los 4 años - 2018

ARTICLE IN PRESS

Clinical Microbiology and Infection xxx (2018) 1–9

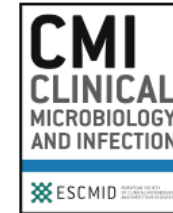


ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com



Original article

Four-year safety follow-up of the tetravalent dengue vaccine efficacy randomized controlled trials in Asia and Latin America

J.L. Arredondo-García¹, S.R. Hadinegoro², H. Reynales³, M.N. Chua⁴,
D.M. Rivera Medina⁵, T. Chotpitayasunondh⁶, N.H. Tran⁷, C.C. Deseda⁸, D.N. Wirawan⁹,
M. Cortés Supelano¹⁰, C. Frago¹¹, E. Langevin¹², D. Coronel¹³, T. Laot¹⁴, A.P. Perroud¹⁵,
L. Sanchez¹⁴, M. Bonaparte¹⁶, K. Limkittikul¹⁷, D. Chansinghakul¹⁸, S. Gailhardou¹⁹,
F. Noriega¹⁶, T.A. Wartel¹², A. Bouckenooghe¹¹, B. Zambrano^{20,*}, for the CYD-TDV
Dengue Vaccine Study Group[†]

Vacuna contra el dengue

Seguimiento de eficacia a los 4 años - 2018

Results: Overall, from Year 1 to Year 4, 233 and 228 participants had at least one episode of hospitalized VCD in the vaccinated ($n = 22\ 603$) and placebo ($n = 11\ 301$) groups, respectively (RR = 0.511, 95% CI 0.42–0.62). Among these, 48 and 47 cases, respectively, were classified as clinically severe. In children aged ≥ 9 years, 88 and 136 participants had at least one episode of hospitalized VCD in the vaccinated ($n = 17\ 629$) and placebo ($n = 8821$) groups, respectively (RR = 0.324; 95% CI 0.24–0.43). In vaccinated participants aged < 9 years, particularly in those aged 2–5 years, there were more hospitalized VCD cases compared with the control participants in Year 3 but not in Year 4. The overall RR in those aged < 9 years for Year 1 to Year 4 was 0.786 (95% CI 0.60–1.03), with a higher protective effect in the 6–8 year olds than in the 2–5 year olds.

Conclusions: The overall benefit-risk remained positive in those aged ≥ 9 years up to year 4, although the protective effect was lower in years 3 and 4 than in years 1 and 2. **J.L. Arredondo-García, Clin Microbiol Infect 2018;■:1**

Vacuna contra el dengue

- **Países con registro de Dengvaxia – 19 países con registro y lanzamiento en 11 países:**
 - México
 - Filipinas*
 - Brasil*
 - Costa Rica
 - El Salvador
 - Paraguay
 - Guatemala
 - Perú
 - Indonesia
 - Tailandia
 - Singapur
- **Investigación y desarrollo**
 - 6 vacunas más se encuentran en etapa de desarrollo.

Dificultades y oportunidades en Argentina

Dificultades	Oportunidades
La vacuna es solo para países endémicos	Se puede implementar una estrategia de vacunación en zonas de mayor riesgo, contiguas a zonas endémicas de países vecinos
Es difícil definir el área de mayor riesgo	Existen expertos nacionales e investigaciones para elaborar una adecuada estratificación de riesgo
La eficacia clínica contra el dengue sin complicaciones es insuficiente	La eficacia contra las hospitalizaciones y formas graves de dengue es alta
Se necesitan más datos de seguridad e inmunidad a largo plazo	Se debe continuar revisando la evidencia de los ensayos clínicos en desarrollo
Esquema de tres dosis de difícil implementación	Evaluar la eficacia con una o dos dosis en seropositivos
Falta de precio, o un precio no accesible de la vacuna	Compras conjuntas entre países, por ejemplo a través del fondo rotatorio de la Organización Panamericana de la Salud, que permita negociar en forma colectiva una mejora en los precios
Falta de recursos financieros para afrontar la adquisición de una nueva vacuna	Distintas alternativas de financiamiento, como impuestos específicos regionales o domésticos, o el acceso a créditos multilaterales a bajo interés

Consideraciones en México

Cuadro III

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

<i>Crterios para la aprobación</i>	<i>Lo que indica la evidencia</i>	<i>Comentarios</i>
Seguridad de la vacuna	<p>Seguridad adecuada en los primeros 25 meses de seguimiento.</p> <p>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.</p>	<p>La vacuna es segura en la evaluación de los primeros 25 meses de iniciada la vacunación.</p> <p>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.</p>
Eficacia de la vacuna	<p>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.</p> <p>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.</p>	<p>La vacuna tiene eficacia variable dependiendo de los serotipos circulantes y actúa como un refuerzo de la inmunidad por infección natural previamente existente.</p> <p>En caso de aprobarse la vacuna su mayor eficacia potencialmente será en poblaciones con seroprevalencia a dengue elevada.</p> <p>La vacuna disminuyó el riesgo de hospitalización y dengue grave en los niños entre 9 y 16 años.</p>

Cuadro III

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

<i>Crterios para la aprobación</i>	<i>Lo que indica la evidencia</i>	<i>Comentarios</i>
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

Rol del farmacéutico en el manejo del dengue como parte del equipo de salud

- *Desarrollo de actividades de Atención Farmacéutica*
 - **Dispensación**
 - **Información de Medicamentos y Educación sanitaria**
 - Trabajo en comunidades de la mano del equipo sanitario, gobiernos locales y actores comunales
 - **Promoción de la salud y prevención de la enfermedad – Control de vector**
 - **Farmacovigilancia**
 - Reporte de eventos supuestamente atribuibles a **vacunación** o inmunización (ESAVIs)
 - Planes de minimización de riesgos
 - Monitoreo en ensayos clínicos
- *Desarrollo de evaluaciones económicas completas – Farmacoeconomía*

Muchas gracias

Dra. Victoria Hall Ramírez

CIMED, INIFAR. Facultad de Farmacia. Universidad de Costa Rica.

+ 506 2511 8311

victoria.hall@ucr.ac.cr

Vacuna contra el dengue



Dra. Victoria Hall Ramírez
Costa Rica