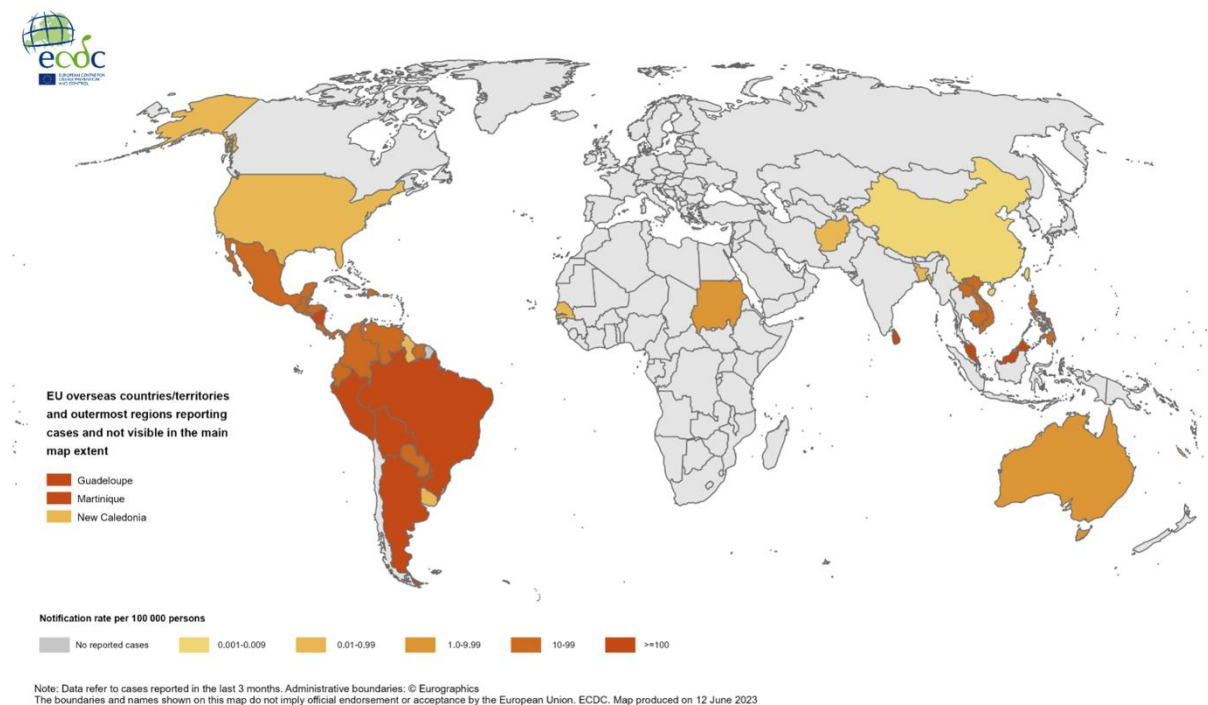


EVALUACIÓN DE LA VACUNACIÓN FRENTE AL DENGUE EN VIAJEROS

Grupo de estudio de patología importada (GEPI) de la SEIMC

ANTECEDENTES

El [dengue](#) es una enfermedad producida por un virus (DENV) que se transmite a partir de un mosquito vector, siendo los seres humanos el principal reservorio. Esta viriasis está ampliamente distribuida afectando a más de 100 países en el mundo, especialmente en las regiones tropicales y subtropicales. Aproximadamente el 40% de la población mundial vive expuesta al DENV, el cual causa 400 millones de casos anuales de los que 96 millones son sintomáticos y unos 22.000 mortales. Además de la transmisión por la picadura de mosquito, se han descrito vías alternativas como transfusiones de sangre, trasplante, pinchazo, transmisión vertical y por vía sexual (esta última muy infrecuente).

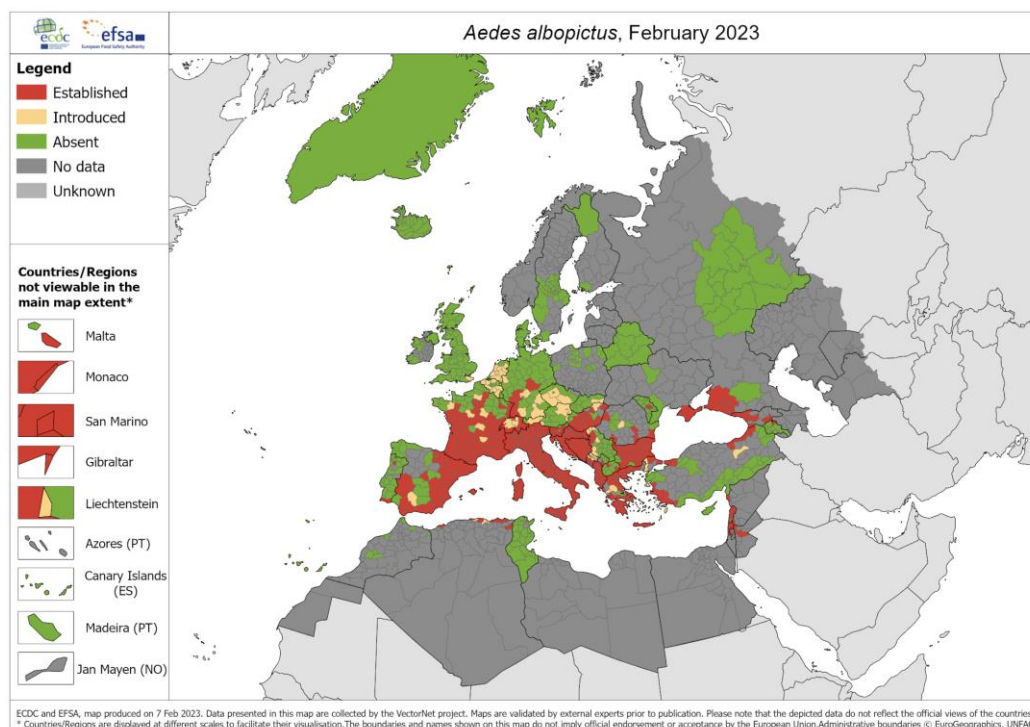


Distribución mundial del dengue. Fuente: [European Centre for Disease Prevention and Control](#)

El DENV tiene cuatro serotipos, DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4, los cuales se extienden por todo el mundo y pueden coexistir en la misma región. Después de una infección por DENV se produce una respuesta inmune específica de anticuerpos neutralizantes frente al serotipo infectante (respuesta homotípica), que dura de por vida, y una respuesta heterotípica frente a

los otros serotipos que protege sólo durante unos meses. El principal factor de riesgo para desarrollar un dengue grave es sufrir una segunda infección por un serotipo diferente, debido a que la presencia de anticuerpos heterotípicos da lugar a un fenómeno de respuesta inmune exagerada.

El vector principal del DENV en el mundo es el mosquito *Aedes aegypty* el cual está ampliamente distribuido por las regiones tropicales. En Europa desapareció a mediados del siglo XX y actualmente sólo está establecido en la isla de Madeira, aunque hay un riesgo real de reintroducción y expansión de este vector por el continente europeo. Existe una segunda especie de mosquito, *Ae. albopictus* o mosquito tigre asiático, que no siendo tan eficiente en la transmisión como *Ae. aegypty*, está ampliamente extendido por el sur de Europa estando bien adaptado a las temperaturas invernales. Esta especie es la responsable de los 144 casos de dengue autóctono que se han detectado desde 2010 a 2022 en varios países europeos.



Distribución de *Aedes albopictus* en Europa. Fuente: [European Centre for Disease Prevention and Control](https://ecdc.europa.eu/en/vector-borne-diseases/vector-borne-diseases-vector-control/2023/02/07/aedes-albopictus-in-europe)

El periodo de incubación del virus del dengue (VDEN) varía entre 3 y 14 días, aunque los síntomas típicamente aparecen de 4 a 7 días tras la picadura de un mosquito infectado. Aproximadamente un 25% de los casos de dengue cursan con síntomas, más frecuentemente

en los adultos. Típicamente se presenta con cefalea muy intensa, dolor retroorbitario, fiebre elevada ($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$), mialgias y artralgias, exantema cutáneo, náuseas y vómitos. El curso en la mayoría de los casos suele ser leve y autolimitado (entre 2 y 7 días), pero con la defervescencia de la fiebre, algunas personas (<5%) desarrollan un aumento de la permeabilidad vascular, hemorragias, shock y fallo orgánico. No existe un tratamiento específico para el dengue y lo que se utiliza son medidas de apoyo como hidratación, reposo, uso de analgésicos, antipiréticos (evitando los AINES por el riesgo de sangrado) y en los casos más graves, ingreso hospitalario, sueroterapia intravenosa y medidas de resucitación.

El dengue ocasionalmente se asocia a complicaciones neurológicas que aparecen en cualquier estadio de gravedad de la enfermedad. Pueden afectar al sistema nervioso central (encefalopatía, encefalitis, ictus asociado a dengue, alteraciones visuales), sistema neuromuscular (parálisis hipokalémica, miositis, rabdomiólisis y mialgias) o causar síndromes neurológicos inmunomediados que aparecen tras la fase aguda (mononeuropatías, síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa aguda y encefalomielitis aguda diseminada). También puede existir afectación de sistema cardiovascular (miocarditis, arritmias). El aumento de la permeabilidad vascular es variable y no siempre se asocia con shock o fallo orgánico.

Los viajeros que regresan con dengue a nuestro país típicamente realizan viajes que no son de larga duración. Según los datos de la red cooperativa +Redivi (datos no publicados), la mediana de duración del viaje es de 20 días, siendo en un 25% de los casos viajes de 14 días o menos. En el caso de los VFR-viajeros (“Visiting Friends and relatives”) la mediana de duración es de 23 días (un 25% realizaron viajes de 17 días o menos), mientras que para los VFR-inmigrantes la mediana de duración es de 30 días (con un 25% de los viajes de 22 días o menos). En un brote reciente de viajeros procedentes de Cuba, el 65% de los viajeros fueron turistas y la duración mediana del viaje fue de 15 días (IQR 12-22) (referencia núm. 5)

En España existe un riesgo de reintroducción del DENV y su potencial asentamiento por varios motivos: la existencia de un vector competente ampliamente establecido, la presencia de casos importados todos los años, la movilidad de la población, la aparición de brotes en áreas de destino de viajeros y el antecedente ya bien establecido de casos autóctonos (14 desde 2018). En el periodo 2016-2018 el número de casos de dengue importado reportados en

nuestro país por la [RENAVE](#) fue de 598 y en el periodo 2019-2021, teniendo en cuenta la pandemia de COVID-19, fue de 623. El dengue representa hasta un 3% de los diagnósticos en viajeros españoles que regresan con un problema de salud. Al elevado número de personas que cada año sufren de esta viriasis, hay que sumar que la época del año en la que se regresa del viaje con mayor frecuencia, coincide con la de máxima actividad del vector en España.

VACUNACIÓN FRENTE AL DENGUE

Existen dos vacunas comercializadas frente al dengue, ambas aprobadas por la EMA, pero sólo una disponible en España.

[DENGVAXIA®](#)

Se trata de una vacuna tetravalente atenuada, elaborada con virus de la fiebre amarilla modificados mediante tecnología de ADN recombinante, para que expresen proteínas de los cuatro serotipos del DENV, aunque no induce respuesta frente a proteínas no estructurales. Sólo debe utilizarse en personas que tienen demostrada una infección previa por DENV mediante la detección de anticuerpos, ya que en sujetos seronegativos incrementa el riesgo de dengue grave u hospitalización por dengue si se produce una infección tras la vacunación. No está comercializada en nuestro país y en [Europa](#) solo está autorizada en regiones donde el dengue es endémico y en personas con infección previa demostrada.

[QDENGGA®](#)

Es también una vacuna tetravalente atenuada. Está compuesta por una cepa atenuada del DENV-2 y tres virus quiméricos (basados en el DENV-2) a los que se les inserta el material genético que codifica para la proteína M premembrana y las proteínas de la envuelta del DENV-1, DENV-3 y DENV-3. La vacuna está autorizada para personas mayores de cuatro años y se administra por vía subcutánea, preferiblemente en la zona deltoidea, en dos dosis a los 0 y 3 meses.

Está contraindicada en personas con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, incluidos los tratamientos inmunosupresores como la quimioterapia o altas dosis de corticoesteroides

sistémicos en las 4 semanas previas a la vacunación, personas con infección sintomática por VIH o con infección asintomática cuando va acompañada de deterioro significativo de la función inmune y en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

El perfil de eficacia y seguridad de QDENGGA® se ha demostrado mediante un programa de ensayos clínicos de 4,5 años de duración con más de 20.000 niños y adolescentes que viven en ocho zonas endémicas de dengue, en los que demostró eficacia. El ensayo pivotal de fase 3 [TIDES](#) alcanzó su *end point* primario de eficacia global de la vacuna contra el dengue confirmado virológicamente (VCD) a los 12 meses de seguimiento (80.2%) y todos los *end points* secundarios a los 18 meses de seguimiento, incluida la eficacia frente a hospitalización por dengue (90.4%) independientemente del serostatus del individuo antes de la vacunación. No demostró eficacia frente a DENV- 3 en seronegativos y no hubo suficientes casos de DENV- 4 como para concluir eficacia. Hay [datos publicados](#) de eficacia y seguridad a los 4.5 años tras la segunda dosis.

La [coadministración con la vacuna de la hepatitis A](#) no aumenta los efectos secundarios ni alteración de la respuesta de anticuerpos. La [coadministración con la vacuna contra la fiebre amarilla](#) conlleva un menor nivel de anticuerpos neutralizantes contra el DENV1, cuya importancia clínica no está clara.

Recomendaciones de vacunación:

Es importante conocer los antecedentes médicos del viajero, ya que QDenga®, al ser una vacuna realizada con virus vivos no se puede administrar en personas con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, personas que viven con VIH que tienen deterioro de la función inmunitaria, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia,

Aunque no es condición indispensable, el conocimiento del serostatus del sujeto candidato a la vacunación puede ser una información útil que nos ayude a tomar una decisión en cuanto a indicación.

Vacunación fuertemente recomendada	<ul style="list-style-type: none"> • Personas seropositivas¹ que viajen a zonas con un brote activo de dengue • Personas seropositivas con factores de riesgo para dengue grave² que viajan a zona endémica
Vacunación recomendada	<ul style="list-style-type: none"> • Personas seropositivas que viajan a zona endémica (≥14 días) • Personas seronegativas que viajan a una zona con un brote activo de dengue • Personas seronegativas con factores de riesgo para dengue grave que viajan a zona endémica con alto riesgo de transmisión (sudeste asiático, sur de Asia y Pacífico occidental, Latinoamérica)
Valorar vacunación	<ul style="list-style-type: none"> • Personas seronegativas con o sin factores de riesgo para dengue grave que van a pasar periodos prolongados en área endémica.

Por vacunación se entiende la administración de la pauta completa de dos dosis. En aquellos casos en los que sólo se haya podido administrar una dosis, no puede garantizarse un grado protección equivalente.

1. Se considera una persona seropositiva aquella que tiene acreditada una infección pasada por dengue por la realización de una serología prevacunal o recogida en su historial médico. El diagnóstico clínico o de sospecha no es suficiente.

2. Hay que considerar que, además de una infección previa por DENV, existen otros factores de riesgo para desarrollar un dengue grave como edades extremas de la vida o la presencia de comorbilidades (diabetes, hipertensión arterial o insuficiencia renal).

Es necesaria más información en algunas situaciones o poblaciones en las que los datos actuales no permiten hacer recomendaciones firmes:

- En personas de más de 60 y menores de 4 años, se necesita información adicional sobre eficacia y seguridad.
- Aunque existe información a largo plazo (54 meses) sobre la seguridad de la vacuna, es recomendable seguir recogiendo datos sobre su seguridad a largo plazo especialmente en personas con infección por DENV-3 y DENV-4.
- Eficacia de la vacuna en personas que sólo han recibido una dosis de la vacuna y no la pauta completa.
- En personas con diversos grados de inmunosupresión y en los que la vacuna no esté contraindicada, se necesita información adicional sobre su seguridad e inmunogenicidad.
- Hay que evaluar el papel de esta vacuna en el control de brotes en áreas donde el dengue no es endémico, pero tiene potencial para establecerse.

Algunos países europeos han publicado sus propias recomendaciones, tal y como se indica a continuación:

- Alemania, guías de la DTG: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/a-2030-9266>

- Alemania, guías de la

SIKO: https://www.slaek.de/media/dokumente/patient/gesundheitsinformationen/impfen/SIKO_Positionspapier-zur-SARS-CoV-2-Mpox-und-Denguevirus-Impfung.pdf

Bélgica: https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/20230405_shc_9739_dengue_vaccination_vweb.pdf

- Dinamarca: <https://www.ssi.dk/aktuelt/nyhedsbreve/epi-nyt/2023/uge-14---2023>

- Noruega: <https://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/denguefeber/>

- Suecia: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/vaccinationer/vacciner-som-anvands-i-sverige/vaccin-mot-denguefeber/>

Estas recomendaciones serán revisadas cuando se disponga de más datos a largo plazo.

BIBLIOGRAFIA

1. Dengue. European Centre for Disease Prevention and Control. www.ecdc.europa.eu/en/dengue.
2. Red Nacional de Vigilancia de la salud Pública. [Dengue. www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/Resultados_Vigilancia_Dengue.aspx](http://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/Resultados_Vigilancia_Dengue.aspx)
3. Norman FF, Henríquez-camacho C, Díaz-menendez M, Chamorro S, Pou D, Molina I, et al. Imported Arbovirus Infections 2020;26.
4. Pérez-Molina JA, López-Polín A, Treviño B, Molina I, Goikoetxea J, Díaz-Menéndez M, et al. 6-year review of +Redivi: a prospective registry of imported infectious diseases in Spain. J Travel Med 2017;24:1–7.
5. Díaz-Menéndez M, Angelo KM, de Miguel Buckley R, Bottieau E, Huits R, Grobusch MP, et al. Dengue outbreak amongst travellers returning from Cuba-GeoSentinel surveillance network, January-September 2022. J Travel Med 2023;30:1–5.
6. Dengvaxia. Vacuna tetravalente contra el dengue (viva, atenuada). Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dengvaxia#overview-section>.
7. Qdenga. Vacuna tetravalente contra el dengue (viva, atenuada). Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/qdenga>.
8. Biswal S, Reynales H, Saez-Llorens X, Lopez P, Borja-Tabora C, Kosalaraksa P, et al. ; TIDES Study Group. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents. N Engl J Med. 2019 Nov 21;381(21):2009-2019. doi: 10.1056/NEJMoa1903869. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31693803.

9. Patel SS, Rauscher M, Kudela M, Pang H. Clinical Safety Experience of TAK-003 for Dengue Fever: A New Tetravalent Live Attenuated Vaccine Candidate. *Clin Infect Dis*. 2023 Feb 8;76(3):e1350-e1359. doi: 10.1093/cid/ciac418. PMID: 35639602; PMCID: PMC9907483.
10. Tsheten T, Clements ACA, Gray DJ, Adhikary RK, Furuya-Kanamori L, Wangdi K. Clinical predictors of severe dengue: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty* 2021;10:1–10.