

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

VICERRECTORÍA ACADÉMICA

ESCUELA DE FARMACIA

**ESTUDIO DE VIABILIDAD BASADO EN LA EFICACIA Y
SEGURIDAD DE LA VACUNA CONTRA EL DENGUE CYD-
TDV, PARA SU IMPLEMENTACIÓN EN EL ESQUEMA
BÁSICO DE VACUNACIÓN DE COSTA RICA EN NIÑOS
MAYORES DE 9 AÑOS**

MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN FARMACIA

VIVIANA VANESSA CHACÓN UMAÑA

TUTOR:

DOCTOR EDGAR HERNÁNDEZ MORA

SEDE ARANJUEZ

JULIO, 2018

Dedicatoria

A Dios y mi familia, por formar parte de este proceso desde el inicio, este logro no es solamente mío, sino también de ustedes.

Agradecimientos

Primero a Dios y la Virgen de los Ángeles, por escuchar nuestras oraciones y permitirme la oportunidad de obtener un título profesional.

A mi madre Viviana, porque soy el reflejo de una mujer excepcional y mi modelo a seguir, este logro no es mío, es suyo por siempre confiar en mí y cada día luchar para que fuera posible.

A mi hermana Tannya, por su apoyo incondicional y frases de aliento en los momentos más difíciles.

A mi novio Ernesto, porque sin él no hubiese sido posible llegar al final de esta trayectoria, has sido para mí lo máximo desde que Dios nos permitió conocernos, y lo agradezco cada día.

A mi tutor Edgar, considero que es el mejor en este ámbito y sin su ayuda nada de esto sería posible, gracias por los consejos e instrucción para desarrollar este proyecto de graduación en conjunto.

A todos los profesores, porque han contribuido por medio de cada asignación a convertirme en profesional.

Y por último a mis amigas de la universidad, que vivimos día con día este proceso en equipo.

Pensamiento

Empieza haciendo lo necesario, después lo posible, y de repente te encontrarás haciendo lo imposible.

San Francisco de Asís

Contenidos

Resumen	11
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	12
Planteamiento del problema	12
Objetivos	14
Objetivo general.....	14
Objetivos específicos.....	14
Justificación.....	15
Antecedentes	18
Internacionales	19
Nacionales.....	21
CAPÍTULO II. MARCO REFERENCIAL.....	22
Dengue	22
Etiología.....	22
Ciclo de vida.....	23
Huevos.....	23
Larva.....	24
Pupa	25
Adulto.....	26
La picadura y la transmisión	27
Serotipos del dengue	29
Evolución clínica de la infección por dengue	30
Fase febril	30
Fase crítica.....	30
Fase de recuperación	30
Clasificación según la gravedad del dengue	31
Dengue sin signos de alarma.....	31

Dengue con signos de alarma.....	31
Dengue grave.....	32
Atención médica y tratamiento del dengue.....	32
Valoración inicial	34
Datos epidemiológicos y antecedentes	34
Datos clínicos	34
Exploración física	35
Diagnóstico.....	35
Tratamiento	37
Seguimiento.....	37
Valoración de los pacientes de acuerdo con sus comorbilidades	37
Consejos para profesionales de salud.....	37
Procedimiento del <i>test</i> del torniquete.....	38
Recomendaciones para pacientes y familiares.....	40
Dengue asociado a condiciones especiales	42
Dengue y embarazo	42
Dengue en recién nacidos y lactantes	44
Dengue en el adulto mayor.....	45
Dengue asociado a otras enfermedades.....	45
Dengue e hipertensión arterial	45
Dengue y diabetes <i>mellitus</i>	46
Dengue e insuficiencia renal aguda (IRA)	46
Lineamientos nacionales para el control del dengue.....	47
Situación del dengue en Costa Rica	47
Vigilancia epidemiológica.....	52
Caso sospechoso	52
Caso confirmado.....	52
Caso sospechoso de dengue hemorrágico	53

Caso confirmado de dengue hemorrágico	53
Notificación de caso sospechoso	53
Investigación del caso	54
Registro y análisis del caso	55
Vigilancia del dengue basado en el laboratorio	56
Funciones del CNRV	57
Disposiciones del CNRV	57
Manejo integrado de vectores	58
Planificación participativa de acciones para la prevención y control	58
Control físico	58
Control químico	58
Visitas domiciliarias	60
Prevención de la picadura del mosquito	60
Articulación con instituciones educativas	60
Articulación con medios de comunicación	61
Vacuna CYD-TDV contra el dengue	62
Nombre del medicamento	63
Disposiciones de la Dirección de Regulación de Productos de Interés Sanitario de Costa Rica ...	67
Nueva vacunación	67
Vacunación en curso	67
Esquema básico de vacunación en Costa Rica	68
Agente infeccioso	69
Anafilaxia	69
Anticuerpo	70
Antígeno	70
Antitoxina	70
Control	70
Dosis de refuerzo	70
Eficacia vacunal real	71

Efecto adverso.....	71
Eficacia vacunal teórica.....	71
Eliminación.....	71
Erradicación.....	71
Esquema de vacunación oficial.....	72
Esquemas especiales	72
Programa de vacunación.....	72
Serotipo.....	72
Clasificación de las vacunas.....	73
Sistema de información y registro de vacunas	75
Roles y responsabilidades	77
Nivel nacional	77
Ministerio de Salud	77
Caja Costarricense de Seguro Social	78
Nivel regional.....	79
Ministerio de Salud	79
Caja Costarricense de Seguro Social	79
Nivel local.....	79
Ministerio de Salud	79
Caja Costarricense de Seguro Social	80
Nivel privado (clínicas y hospitales).....	80
Fondo Rotatorio de la Organización Panamericana de la Salud	80
Definición	80
Necesidad.....	81
Funcionamiento.....	82
Beneficios claves para los países.....	83
Beneficios claves para los proveedores	83
Participación	84

Capitalización.....	85
Calculo de las necesidades de vacunas y jeringas	85
Calidad de las vacunas, las jeringas y los insumos relacionados	86
Compra de vacunas y jeringas	88
Entrega de las vacunas, las jeringas e insumos relacionados.....	89
Facturación, pagos y cobros	90
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO	91
Método	91
Fuentes de información	91
Categorías de análisis	95
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS	97
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	127
RECOMENDACIONES	130
REFERENCIAS	131
APÉNDICES	137

Contenido de Tablas

Tabla 1. Monitorización clínica y de laboratorio.....	39
Tabla 2. Casos, serotipos y defunciones por dengue en Costa Rica 2008-2018.....	48
Tabla 3. Situación Epidemiológica de la Zona.....	55
Tabla 4. Formato de dosificación del larvacida Temephos 1%.....	59
Tabla 5. Resumen de las características del producto.....	63
Tabla 6. Tipos de Vacunas.....	73
Tabla 7. Fuentes de información.....	92
Tabla 8. Comparación de la eficacia por serotipos del dengue.....	97
Tabla 9. Comparación de las reacciones adversas reportadas en los grupos CYD-TDV.....	106
Tabla 10. Reacciones adversas de especial interés en los grupos CYD-TDV.....	109
Tabla 11. Casos, serotipos y defunciones por dengue en Costa Rica 2008-2018.....	122
Tabla 12. Resultados de los estudios de eficacia de fase IIb/III.....	124

Contenido de Figuras

Figura 1. Huevos del <i>Aedes aegypti</i>	24
Figura 2. Larvas del <i>Aedes aegypti</i>	25
Figura 3. Pupas del <i>Aedes aegypti</i>	26
Figura 4. Adulto del <i>Aedes aegypti</i>	27
Figura 5. La Picadura y transmisión del dengue.....	28
Figura 6. Serotipos del dengue.....	29
Figura 7. Evolución clínica de la infección por dengue.....	33
Figura 8. Manejo de un caso de dengue confirmado.....	36
Figura 9. Casos de dengue por semana epidemiológica en Costa Rica años 2017-2018.....	49
Figura 10. Casos y tasas de dengue por Región en Costa Rica (2018).....	50
Figura 11. Corredor endémico, Dengue en Costa Rica (2018).....	51
Figura 12. Vacuna contra el dengue CYD-TDV.....	62
Figura 13. Fondo Rotatorio de la Organización Panamericana de la Salud.....	81
Figura 14. Eficacia vacunal por edades.....	101
Figura 15. Eficacia vacunal por genotipo.....	102
Figura 16. Eficacia vacunal por edades en participantes seropositivos.....	104

Resumen

Esta investigación consiste en un “Estudio de viabilidad basado en la eficacia y seguridad de la vacuna contra el dengue CYD-TDV, para su implementación en el esquema básico de vacunación de Costa Rica en niños mayores de 9 años”.

Se usará un método de revisión bibliográfica y la recolección de datos se realizará por medio del análisis de cada artículo científico, metaanálisis y publicación relacionada.

Para analizar los resultados, se tomaron en cuenta pacientes pediátricos, preadolescentes y adolescentes, a los cuales se les administraron tres dosis de la vacuna a los 0, 6 y 12 meses o placebo. Posteriormente, se determinó que no es viable implementar la vacuna en nuestro país, ya que funciona únicamente como un método de control y no de prevención de la enfermedad, por lo cual el riesgo supera el beneficio con su administración.

Idealmente, en caso de que la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) disponga de una vacuna tetravalente contra el dengue, se le propone realizar una prueba serológica para determinar el estado serológico de los pacientes previo a su administración; de esta manera, se obtendrán resultados más eficaces y seguros, evitando el paradigma que desarrolla la población seronegativa.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

El dengue es una enfermedad viral y muy común en áreas endémicas, como las tropicales y subtropicales. Se caracteriza por ser diseminada por mosquitos infectados por el virus, representando un riesgo a la salud, afectando al individuo de manera integral, disminuyendo sus capacidades hasta el punto de requerir hospitalización en algunos casos. Además, impacta el desarrollo económico y social de la población afectada, provocando costos inesperados y elevados en la atención de la salud. (Mena, Troyo, Bonilla y Calderón, 2011, p.1)

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), alrededor de 390.000.000 de personas son infectadas por el virus cada año, de los cuales 96.000.000 son sintomáticos y 500.000 desarrollan dengue grave al provocarse una segunda o tercera infección; se estima que cerca del 2,5% de los infectados fallece. Costa Rica no es la excepción, datos del Ministerio de Salud (MINSAL) señalan que los casos por dengue desde 1993 a 2017 son 371.148 y un total estimado de dengue grave de 1.196. (Rodríguez, 2015, p.1)

El coordinador de Vectores del Ministerio de Salud indicó que, para las primeras 16 semanas del 2016, se reportaron 6357 enfermos de dengue, mientras que para la misma fecha en el 2015 apenas fueron 981. Además, alertó que, de los \$3000 millones que se habían presupuestado para todo el 2016 en control de vectores, estos se acabarían en junio, por los operativos llevados a cabo en la Gran Área Metropolitana (GAM), dejando de lado cantones como Abangares, Cañas, Garabito, Golfito, Nandayure y Parrita. (Ávalos, 2016, p.1)

Para el 2016, se registraron en total 8000 casos de dengue, donde la hospitalización de un paciente para la seguridad social asciende a \$2500, es decir, \$1.392.500, esto si no se da una complicación, lo cual representa que el paciente sea trasladado a una Unidad de Cuidados

Intensivos (UCI), derivándose costos aún superiores. Aunado a esto, no solo se generan gastos al sistema de salud, sino también los costos que representan para la empresa del asalariado, estando incapacitado por un lapso de siete a 10 días. (Cascante, 2016, p.1)

Según pruebas realizadas a la vacuna CYD-TDV, esta tiene una efectividad global del 65%. Si consideramos los 8000 casos reportados en el 2016, habría una reducción aproximada del 60%, con 4800 casos menos de dengue, cifra importante en un país como el nuestro, donde el virus es endémico. Al introducirse en la población, el mayor beneficio sería la reducción en la incidencia de enfermos, por medio de un tratamiento que consta de tres aplicaciones a intervalos de seis meses entre cada una. (Chinchilla y Ávalos, 2016, p.1)

En Costa Rica, actualmente, la vacuna contra el dengue CYD-TDV se encuentra disponible en el sector privado, a un costo por unidad que ronda los \$125, aproximadamente ₡75.000. El esquema completo de la vacuna tiene un costo de \$375 por paciente (₡225.000), siendo este mucho menor que el indicado por hospitalización de un paciente en el sector salud. Aun así, debido a las condiciones socioeconómicas del país, el valor a nivel privado continúa estando fuera del alcance de la mayoría de la población costarricense.

Con base en lo anterior, se formula como pregunta principal: ¿Cuál es la viabilidad para implementar la vacuna contra el dengue CYD-TDV en el esquema básico de vacunación en Costa Rica?

Objetivos

Objetivo general

Analizar la viabilidad para implementar la vacuna contra el dengue CYD-TDV en el esquema básico de vacunación en Costa Rica.

Objetivos específicos

Comparar la eficacia de la vacuna contra el dengue CYD- TDV para cada uno de los serotipos de la enfermedad.

Definir la seguridad de la vacuna contra el dengue CYD-TDV por incidencia de reacciones adversas.

Determinar la situación legal de la vacuna contra el dengue CYD-TDV en los países con aprobación regulatoria.

Justificación

Las enfermedades transmitidas por arbovirus constituyen un problema de salud mundial muy grave, implicando su vigilancia y prevención en la atención de sus vectores, lo cual provoca que su control y expansión sea casi imposible de evitar.

De acuerdo con la OMS (2017), el dengue causa cerca de 400 millones de infecciones cada año, por lo cual se ha referido a la vacuna CYD-TDV como una parte esencial en los esfuerzos integrales para prevenir y disminuir la carga global.

Según datos oficiales de la OMS, para el 2008 en las regiones de las Américas, Asia Sudoriental y Pacífico Occidental, se registraron en conjunto 1.2 millones de casos de dengue, número que sigue en aumento ya que, para el 2015, se registraron más de 3.2 millones de casos, siendo 2.35 millones de estos únicamente de la región de las Américas. De estos, más de 10.200 casos fueron diagnosticados como dengue grave y provocaron, aproximadamente, un total de 1181 defunciones a nivel mundial, a causa del vector. (OMS, 2017, p.1)

De esta manera, el dengue afecta a individuos de todos los ámbitos y edades, siendo el mayor número de casos en el segmento social y móvil más alto de la población, por ende, el laboratorio farmacéutico Sanofi Pasteur investigó por 20 años el desarrollo de una vacuna, la cual en el 2016 fue lanzada al mercado como la primera vacuna tetravalente, indicada para prevenir el dengue causado por los serotipos 1,2,3 y 4 del virus, en individuos de 9 a 45 años que viven en zonas endémicas. (Sanofi Pasteur, 2015, p. 2)

La vacuna CYD-TDV posee el potencial para impactar la salud pública de nuestro país, cuya prioridad son áreas geográficas con elevadas cargas de dengue. Se estima que a nivel mundial se invierten cerca de \$9000 millones en costos médicos y sociales indirectos por esta enfermedad. Los casos que requieren hospitalización agotan los recursos de un país, tanto en el sector

económico a nivel gubernamental como individual. En Costa Rica, se estima que una hospitalización por dengue oscila los \$2500, es decir, ¢1.392.500 por paciente.

Según la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE), las enfermedades transmitidas por vectores representan el 17% de la carga mundial estimada de enfermedades infecciosas, siendo el dengue la de mayor crecimiento global, por lo cual recomiendan el uso de la vacuna CYD-TDV en países donde la enfermedad es endémica y posee un aval para su uso, en concordancia con la OMS: México, Brasil, El Salvador, Costa Rica, Paraguay y Guatemala.

Por ende, para el 21 de junio del 2016, el MINSA anunció que la vacuna contra el dengue CYD-TDV se aprobaba para proteger a personas entre los nueve y 45 años, principalmente, habitantes de zonas endémicas, para su rotación inicial en las farmacias privadas.

Así, Costa Rica se convirtió en el cuarto país a nivel latinoamericano en aprobar la vacuna y en el quinto país a nivel mundial, luego de su aprobación en México, Brasil, El Salvador y Filipinas. (Alain y Jaramillo, 2016, p.1)

La Sociedad Pediátrica de Costa Rica anunció en el 2016 que se habían registrado 7711 casos sospechosos de dengue hasta la semana 22, que, comparados con los 1441 de la misma semana en el año anterior, representaban un aumento del 500%.

Posteriormente, el “Boletín epidemiológico No 39-2017 Enfermedades Transmitidas por Vectores”, publicado por el MINSA en el 2017, muestra que los casos acumulados de la semana 1-40 del 2016 al 2017 pasaron de 19.379 a 4596.

Los datos epidemiológicos indican que hay gran carga de esta enfermedad reemergente en nuestro país, por lo cual se debe considerar la recomendación de la OMS de implementar este

método de protección. Sin embargo, en la actualidad, muy pocos costarricenses conocen la existencia de la vacuna contra el dengue CYD-TDV, ya que no se han desarrollado campañas a nivel del sector salud que la den a conocer ni se encuentra dentro del esquema de vacunación de nuestro país; por el momento, únicamente está al alcance de unos pocos.

Como resultado de esta investigación, se espera generar un documento en el cual se encuentre de forma minuciosa toda información relacionada con la eficacia y seguridad de la vacuna contra el dengue CYD-TDV, así mismo, se presentará la situación legal en los países con aprobación regulatoria.

Se pretende que la información se ponga al alcance de los profesionales en Farmacia y, por ende, mejorar el nivel de conocimiento en torno a los métodos de vanguardia en la prevención y control del dengue.

Antecedentes

La información que se recopila en el siguiente apartado corresponde a metaanálisis y revistas científicas proporcionadas por bases de datos como EBSCO, Future Medicine, Medline y SciELO. Así, mediante información actualizada, objetiva, oportuna y pertinente, se mostrará el conocimiento en cuanto a eficacia y seguridad de la vacuna CYD-TDV a nivel internacional, de cara a su viabilidad y a ser implementada en el esquema básico de vacunación de Costa Rica en niños mayores de 9 años.

En 1960, en Costa Rica se consideró que el vector del dengue *Aedes aegypti* había sido erradicado, gracias al Programa de Control de Insectos del MINSA en convenio con la Organización Panamericana de la Salud (OPS); sin embargo, el país no tenía suficiente experiencia sobre la enfermedad y muchos de los casos se confundían con otros estados febriles que podían estar asociados. Aunado a esto, no existían técnicas de prevención del vector establecidas, lo cual favoreció su propagación. (Mena et al, 2011, p. 1)

La reintroducción del mosquito data de principios de la década de 1990, pero los primeros casos se reportaron hasta 1993 en Puntarenas y Liberia, extendiéndose posteriormente a otras zonas del país como: Santa Ana, Alajuela y Limón. De esta manera, para 1995, ya se había detectado el primer caso de dengue hemorrágico en una paciente de 39 años y la primera defunción a causa de una encefalopatía por dengue, en un niño de 3 años, ambos ocurridos en Liberia. (Mena et al, 2011, p. 2)

Según el “Boletín epidemiológico No 39-2017 Enfermedades Transmitidas por Vectores” publicado por el MINSA en el 2017, los 10 cantones con mayor tasa de incidencia notificada de dengue son: Matina, Montes de Oro, Guácimo, Siquirres, Pococí, Garabito, Talamanca, Parrita, Quepos y Hojancha. Además, los casos acumulados de la semana 1-40 del 2016 al 2017 fueron: 19.379 y 4596, respectivamente, lo cual hace hincapié en la necesidad de un método de protección para el país más allá de los convencionales.

De acuerdo con la OMS (2017), el dengue es una enfermedad vectorial de rápido crecimiento a nivel mundial, causando cerca de 400 millones de infecciones cada año, por lo cual se ha referido a la vacuna CYD-TDV como una parte esencial de los esfuerzos integrales de prevención que se necesitan para disminuir la carga global. Dicha vacuna a cargo de Sanofi Pasteur es la culminación de 20 años de investigación, siendo la única registrada o en proceso de registro en varios países del mundo.

Internacionales

Inicialmente, es de suma importancia mencionar el metaanálisis publicado en Brasil, “Safety, immunogenicity and efficacy of a recombinant tetravalent dengue vaccine: A meta-analysis of randomized trials” (“Seguridad, inmunogenicidad y eficacia de una vacuna tetravalente recombinante contra el dengue: un metanálisis de ensayos aleatorios”), realizado por G.da Costa, Marques et al., en el 2014, donde se establece como objetivo de la OMS reducir la mortalidad causada por la enfermedad del dengue hasta en un 50% para el 2020 en zonas endémicas, siendo la vacuna CYD-TDV elemental en el proceso.

Se determina, por medio del estudio “Safety Overview of a Recombinant Live- Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine: Pooled Analysis of Data from 18 Clinical Trials” (“Descripción general de seguridad de una vacuna recombinante de dengue tetravalente atenuado: análisis agrupado de datos de 18 ensayos clínicos”), publicado en Estados Unidos por Gailhardou et al., en el 2016, que en niños hospitalizados por dengue entre los dos y 16 años, en Asia y América Latina, no se reportaron reacciones anafilácticas, eventos neurotrópicos o viscerotrópicos relacionados con la vacuna, definiéndose como población meta para la vacunación a partir de los 9 años.

Por otro lado, Halloran y Longini et al. (2017) afirman en su revisión sistemática realizada en Estados Unidos “Dependency of Vaccine Efficacy on Pre-Exposure and Age: A Closer Look at a Tetravalent Dengue Vaccine” (“Dependencia de la eficacia de la vacuna en la preexposición y la

edad: una mirada más cercana a una vacuna tetravalente contra el dengue”) que, basados en los ensayos CYD14 y CYD15, la eficacia contra los cuatro serotipos del dengue es 35.9% para niños ≤ 5 años, 65.6% para 6 - 8 años, 73.4% para 9 a 11 años, y 80.6% para mayores de 12 años.

“CYD-TDV dengue vaccine: systematic review and meta-analysis of efficacy, immunogenicity and safety” (“Vacuna contra el dengue CYD-TDV: revisión sistemática y metanálisis de eficacia, inmunogenicidad y seguridad”), realizado en Londres por Araújo et al., en el 2017, persigue demostrar que el dengue es considerado un problema de salud mundial, por lo cual para octubre de 2016, a la vacuna le han otorgado aprobación regulatoria en los siguientes países: México, Filipinas, Brasil, El Salvador, Costa Rica, Paraguay, Guatemala, Perú, Indonesia, Tailandia y Singapur.

“The Immunogenicity and Safety of CYD-Tetravalent Dengue Vaccine (CYD-TDV) in Children and Adolescents: A Systematic Review” (“La inmunogenicidad y la seguridad de la vacuna CYD-tetravalente contra el dengue (CYD-TDV”) en niños y adolescentes: una revisión sistemática) publicado en el 2017 por Agarwal, Angel et al., en el Acta Médica de Indonesia, confirma que la eficacia de vacuna en términos de inmunogenicidad y el perfil de seguridad reatogénicos son satisfactorios como un método de control para prevenir el dengue en niños y adolescentes.

Según el estudio realizado en Singapur por Bates et al. (2017): “Clinical efficacy, Safety, and immunogenicity of a Live Attenuated Tetravalent Dengue vaccine (CYD-TDV) in Children: A Systematic Review with Meta-analysis” (“Eficacia clínica, seguridad e inmunogenicidad de una vacuna contra el dengue tetravalente vivo atenuado (CYD-TDV) en niños: una revisión sistemática con meta análisis”), la inmunogenicidad de la vacuna es 439.7, 323, 144.1 y 105 para DENV3, DENV2, DENV1 y DENV4, respectivamente, afirmando que es inmunogénica en niños.

“Genetic epidemiology of dengue viruses in phase III trials of the CYD tetravalent dengue vaccine and implications for efficacy” (“Epidemiología genética de los virus del dengue en ensayos de fase III de la vacuna tetravalente contra el dengue CYD e implicaciones para la eficacia”), publicado en Estados Unidos por Bonaparte et al. (2017), definió la epidemiología genética de los virus del dengue (DENV) en dos ensayos pivotaes de fase III de la vacuna, donde, según estimaciones, su eficacia es mayor para el serotipo 4 frente al 1.

Por último, es de suma importancia mencionar el artículo de revisión a cargo de Hernández y Santos “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” efectuado en el 2015, que concluye que el beneficio de la vacuna es la protección: contra infecciones por DENV 3 y 4, hospitalizaciones, casos graves en niños mayores de 9 años y en quienes han tenido infección previa por dengue, pues funciona como una vacuna de refuerzo.

Nacionales

Actualmente no se encuentran disponibles estudios relacionados con la eficacia o seguridad de la vacuna CYD-TDV en Costa Rica ni su viabilidad para implementarla en el esquema básico de vacunación de nuestro país, en ningún grupo de edad, a pesar de que se encuentra aprobada en nuestro país desde el 2016; sin embargo, esto recalca la importancia de este tipo de estudios, por medio de los cuales se pretende idear estrategias vanguardistas e integradas que contribuyan a disminuir la incidencia de los casos por la enfermedad del dengue.

Según la SLIPE, las enfermedades transmitidas por vectores representan el 17% de la carga mundial estimada de enfermedades infecciosas, siendo el dengue la de mayor crecimiento global. Partiendo de prácticas modernas y de vanguardia, apoyan el uso de la vacuna CYD-TVD en países donde la enfermedad es endémica y posee un aval para su uso, en concordancia con la OMS: México, Brasil, El Salvador, Costa Rica, Paraguay y Guatemala.

CAPÍTULO II. MARCO REFERENCIAL

El presente capítulo posee como finalidad desarrollar los aspectos de mayor relevancia en este proyecto. Se exponen y analizan los conceptos, la etiología, evolución clínica, atención médica y el tratamiento del dengue, así como lineamientos nacionales para su control y procedimientos operativos de la OPS, a fin de comprender los requerimientos para implementar la vacuna contra el dengue CYD-TDV en nuestro país y su importancia.

Dengue

Constituye una enfermedad infecciosa a nivel sistémico causada por el virus del dengue, el cual se cataloga dentro del género de los flavivirus, y es transmitida por mosquitos infectados principalmente del género *Aedes aegypti*. Se caracteriza por poseer un espectro clínico amplio, partiendo de cuadros clínicos asintomáticos hasta manifestaciones graves, siendo el periodo de incubación de siete a 10 días, aproximadamente. Muestra un inicio abrupto con tres estadios: febril, crítico y de recuperación.

Posee cuatro variedades (DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4), las cuales pueden provocar el dengue clásico y, en el caso de personas que ya padecieron dengue de cualquier tipo y se contagian nuevamente con una variedad diferente a la que les ocasionó el primer cuadro, se presenta dengue grave, siendo el DENV-2 y DENV-3 los que han sido asociados a la mayor cantidad de casos graves y fallecidos. (OPS, 2015, p.3)

Etiología

El virus es transmitido por artrópodos hematófagos de la familia Flaviviridae, a partir de partículas virales con forma esférica y un tamaño de 30 a 50 nm, posee una envoltura proteica que la cubre por completo y su material genético está contenido en una nucleocápside con

cubierta de bicapa lipídica formada a partir de la membrana celular de las células del huésped infectado. Por esa razón, el virus es muy inestable en el medio ambiente, inactivándose por calor, desecación y solventes lipídicos.

Aedes aegypti

Se caracteriza por tener hábitos domiciliarios, por lo cual prefiere las zonas urbanas para picar en las primeras horas del día.

A fin de que exista la transmisión, son necesarios cuatro aspectos fundamentales: hembras del mosquito en predominancia, el virus circulando en la sangre de la persona infectada y con capacidad de infectar al *Aedes aegypti*, personas susceptibles a infectarse y, por último, en Centroamérica, la temporada lluviosa. [Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), 2016, p.15]

Ciclo de vida

Según la Guía para la atención de enfermos por dengue en la Región de las Américas, publicada en el 2015 por la OPS en concordancia con la OMS, el ciclo de vida del dengue se clasifica de la siguiente forma.

Huevos

Cuando la hembra se alimenta de sangre, al poco tiempo pone aproximadamente medio centenar de huevos en las paredes de recipientes con aguas estancadas, sobre todo agua limpia. Sin embargo, los huevos evolucionan rápidamente a un embrión recubierto por un corion, el cual les permite sobrevivir por largos periodos fuera del agua. Contrario a la creencia popular, pueden

continuar su ciclo de vida sin la presencia indispensable del agua, ya que en realidad el elemento esencial para su supervivencia es la humedad. (p.28)

Figura 1. Huevos del *Aedes aegypti*

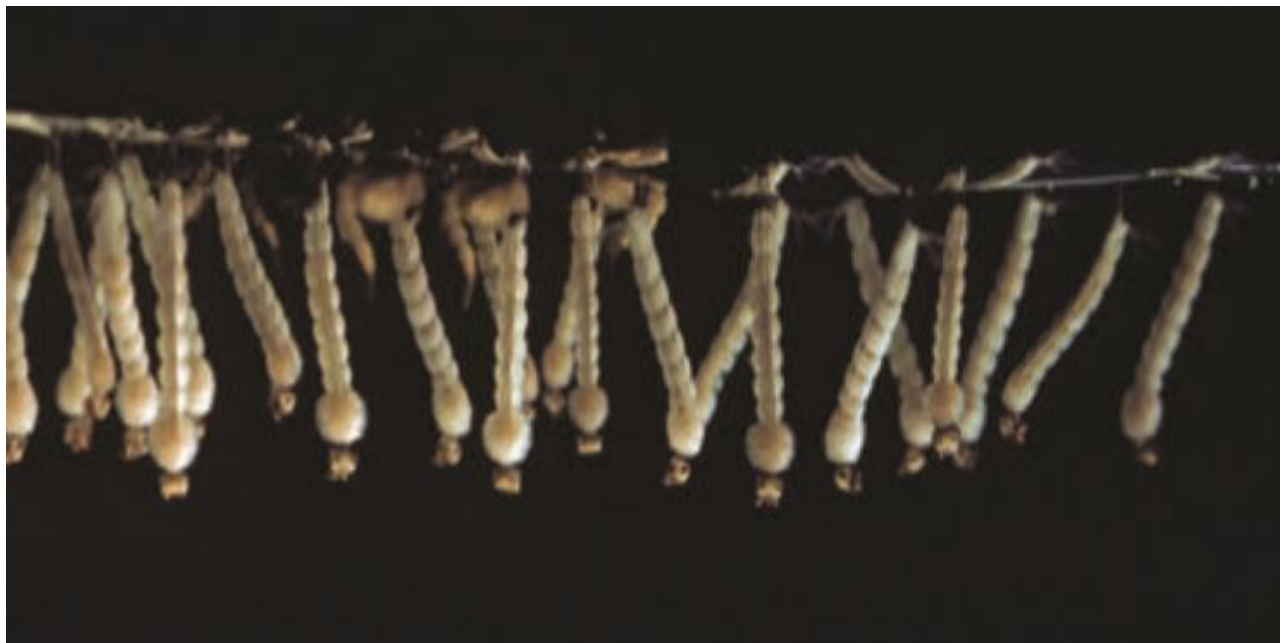


Nota: UNICEF, 2016, p. 29.

Larva

Por medio del agua, los huevos logran aumentar su volumen corporal y, de esta manera, rompen el corion que los contiene; posteriormente, se retiran de su antiguo esqueleto, conocido como exuvia y generan una nueva cubierta. Por medio de su posterior alimentación con base en microorganismos y protozoos, estas logran aumentar su tamaño y, a través de un sifón respiratorio, toman el aire de la atmósfera. (p.29)

Figura 2. Larvas del *Aedes aegypti*



Nota: UNICEF, 2016, p. 29.

Pupa

Al finalizar el cuarto estadio larval, la muda del citoesqueleto brinda una nueva, lo que facilitara su metamorfosis a un adulto, este periodo va a depender básicamente de la temperatura, ya que la pupa no se alimenta como lo hacía la larva. Por lo general, se posicionan en la superficie del agua gracias a una bomba de aire que poseen en la posición inferior de su muda; a su vez, son muy sensibles a las perturbaciones, por lo cual migran al interior de los recipientes. Ello dificulta su detección, al poseer también un color blancuzco. (p.31)

Figura 3. Pupas del “*Aedes aegypti*”



Nota: UNICEF, 2016, p. 31.

Adulto

Estos emergen de la pupa y salen del agua, donde se posicionan por un lapso de tiempo para que, por medio de los rayos solares, se endurezca su esqueleto externo y, posteriormente, iniciar su vuelo.

En casos de que sea un macho, se alimentará de sustancias dulces, tales como flores o frutos; en cambio, si resulta una hembra, en un inicio se alimentará del néctar vegetal, pero cuando hayan sido fecundadas, se alimentarán de la sangre de los huéspedes susceptibles para conseguir la maduración de los huevos. (p.32)

Figura 4. Adulto del *Aedes aegypti*



Nota: UNICEF, 2016, p. 33.

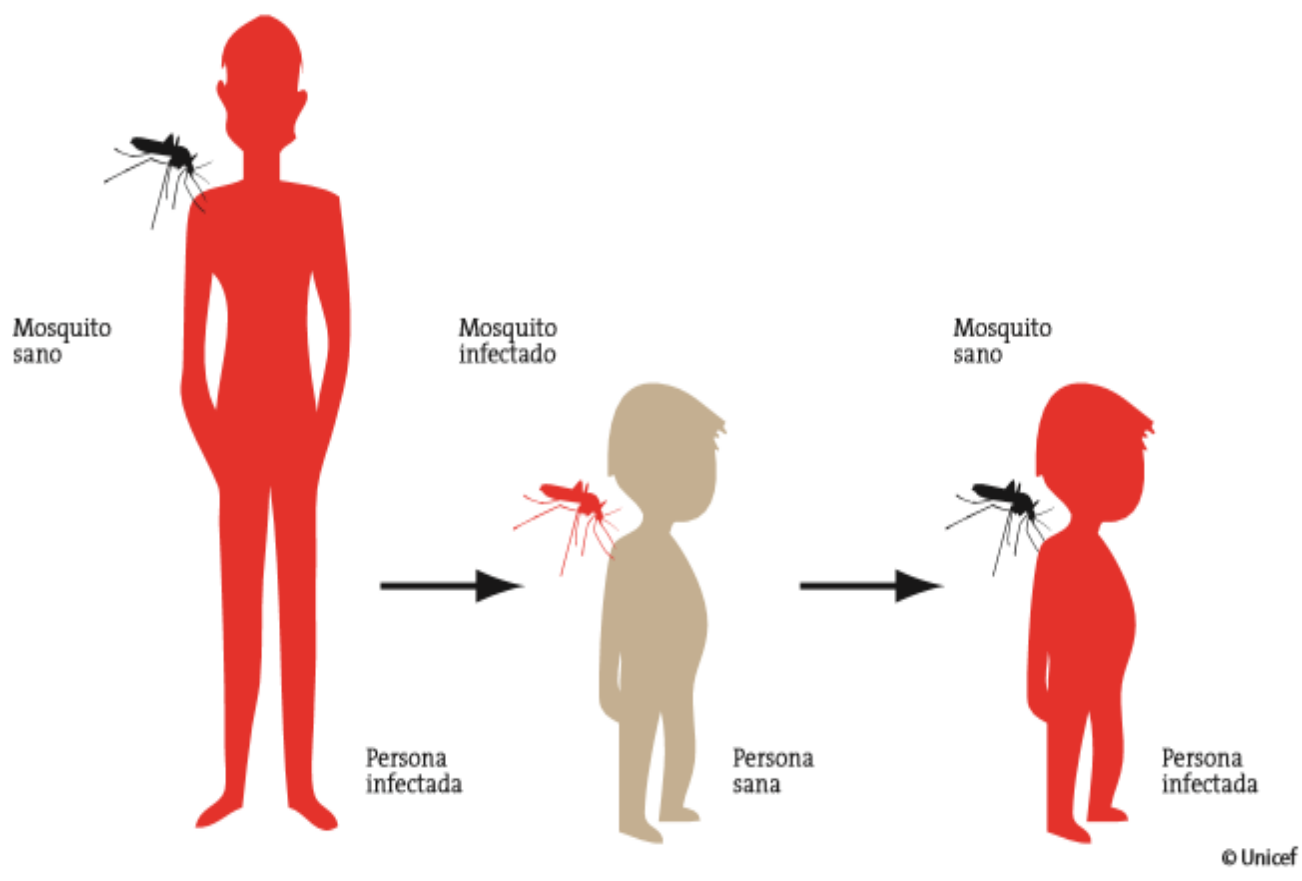
La picadura y la transmisión

La picadura se relaciona con las hembras en periodo de reproducción, como un medio para conseguir la maduración de los huevos. Por lo general, previo a la succión de la sangre, estas inyectan su saliva, cuyo efecto anticoagulante representa el momento crucial para la transmisión del virus del dengue, infectando de esta manera a algún hospedero susceptible, el cual podrá transmitir la infección durante 4 o 5 días a los mosquitos *Aedes aegypti*. (UNICEF, 2016, p.21)

Cuando un mosquito no infectado por el virus pica a un hospedero contagiado, la sangre ingerida se dirige a través de las paredes del aparato digestivo y se multiplica por medio del

sistema circulatorio del insecto a sus diferentes partes, produciéndose el periodo extrínseco de incubación que comprende desde que el mosquito incorpora el virus hasta que es capaz de infectar, con una duración aproximada de entre 8 y 12 días, dependiendo su supervivencia de la humedad y la temperatura del ambiente. (UNICEF, 2016, pp.22-24).

Figura 5. La picadura y transmisión del dengue



Nota: UNICEF, 2016, p. 23.

Serotipos del dengue

La enfermedad viral es causada por cuatro serotipos conocidos como DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4, estos comparten analogías estructurales y patogénicas de homología de hasta un 70%, siendo mayor para los serotipos 1-3 y 2-4. Se debe tomar en consideración que cada uno de ellos pueden provocar la forma grave de la enfermedad, sin excepción; sin embargo, se relacionan casi de manera directa, principalmente los serotipos DENV-2 y DENV-3, con la mayor incidencia de casos y defunciones. (Cortés, Gómez y Ocazionez, 2007, p.187)

Figura 6. Serotipos del dengue



Nota: Pureactu, 2018, p.1.

Evolución clínica de la infección por dengue

Según la Guía para la atención de enfermos por dengue en la Región de las Américas, publicada en el 2015 por la OPS en concordancia con la OMS, la evolución clínica del dengue de la infección por dengue se clasifica de la siguiente forma.

Fase febril

En pacientes infectados se manifiesta como primer síntoma la fiebre repentina y alta mayor a 40 °C, con una duración aproximada de 2 a 7 días. Suele acompañarse de eritema, enrojecimiento facial, dolor corporal generalizado, fuertes mialgia y atralgias, además de dolor retroorbitario. Sin embargo, los signos diagnósticos se presentan en progresión a la fase crítica, principalmente hemorragias menores, aumento del tamaño del hígado y disminución progresiva en el recuento de glóbulos rojos. (p.4)

Fase crítica

El comienzo de la fase crítica se ve marcada por un descenso de la temperatura a 37,5 °C aproximadamente, con aumento de la permeabilidad capilar y hematocrito, alrededor del día 3 a 7 de adquirida la infección. Posee un lapso estimado de 48 a 72 horas de duración de los síntomas siendo estos: hemorragias de mucosa nasal y gingival, sangrado transvaginal y aumento de la permeabilidad capilar con pérdida del volumen plasmático (riesgo de *shock* hipovolémico). (p.5)

Fase de recuperación

Cuando el paciente sobrevive a la fase crítica, se estima que a las 48 a 72 horas posteriores, se produce una reabsorción gradual del líquido extravasado, retornando del compartimiento extravascular al intravascular, por lo cual se presenta una mejoría del estado general con recuperación del apetito, alivio de síntomas gastrointestinales, estabilización del estado

hemodinámico, recuperación de la diuresis y con incremento del número de plaquetas circulantes con actividad funcional eficiente. (p.7)

Clasificación según la gravedad del dengue

La clasificación según la gravedad del dengue se presenta a continuación.

Dengue sin signos de alarma

La descripción clínica coincide con la fase febril del dengue, por lo cual se manifiesta fiebre de 2 a 7 días de evolución y dos o más de las siguientes manifestaciones asociadas: náuseas o vómitos, exantema, cefalea o dolor retroorbitario, mialgias y/o atralgias, petequias y leucopenia.

Este cuadro es típico en adultos con presencia de sintomatología multifactorial y en el caso de niños puede ser oligosintomático, por lo cual es fundamental determinar si se encuentra ante la presencia de un posible diagnóstico clínico del dengue. (Arranz, Escanilla, Linares, 2016, pp.10-12)

Dengue con signos de alarma

En caso de que un paciente con dengue no muestre signos de mejoría, debe sospecharse que la enfermedad no ha terminado de evolucionar y que puede presentarse una etapa de mayor gravedad, por ejemplo, cuando presenta caída de fiebre y uno o más de los siguientes síntomas: dolor abdominal intenso o dolor a la palpación del abdomen, vómitos persistentes, acumulación de líquidos, letargo o irritabilidad, sangrado de mucosas, hipotensión postural, hepatoesplenomegalia > 2 cm y aumento del hematocrito. (Arranz, et al, 2016, pp.10-12)

Dengue grave

Es todo aquel caso que presenta una o más de las siguientes características: choque o dificultad respiratoria debido a extravasación grave de plasma, choque evidenciado por: pulso débil o indetectable, taquicardia, extremidades frías y llenado capilar >2 segundos, presión de pulso ≤ 20 mmHg, sangrando grave (hematemesis, melena, metrorragia voluminosa), compromiso grave de órganos como daño hepático.

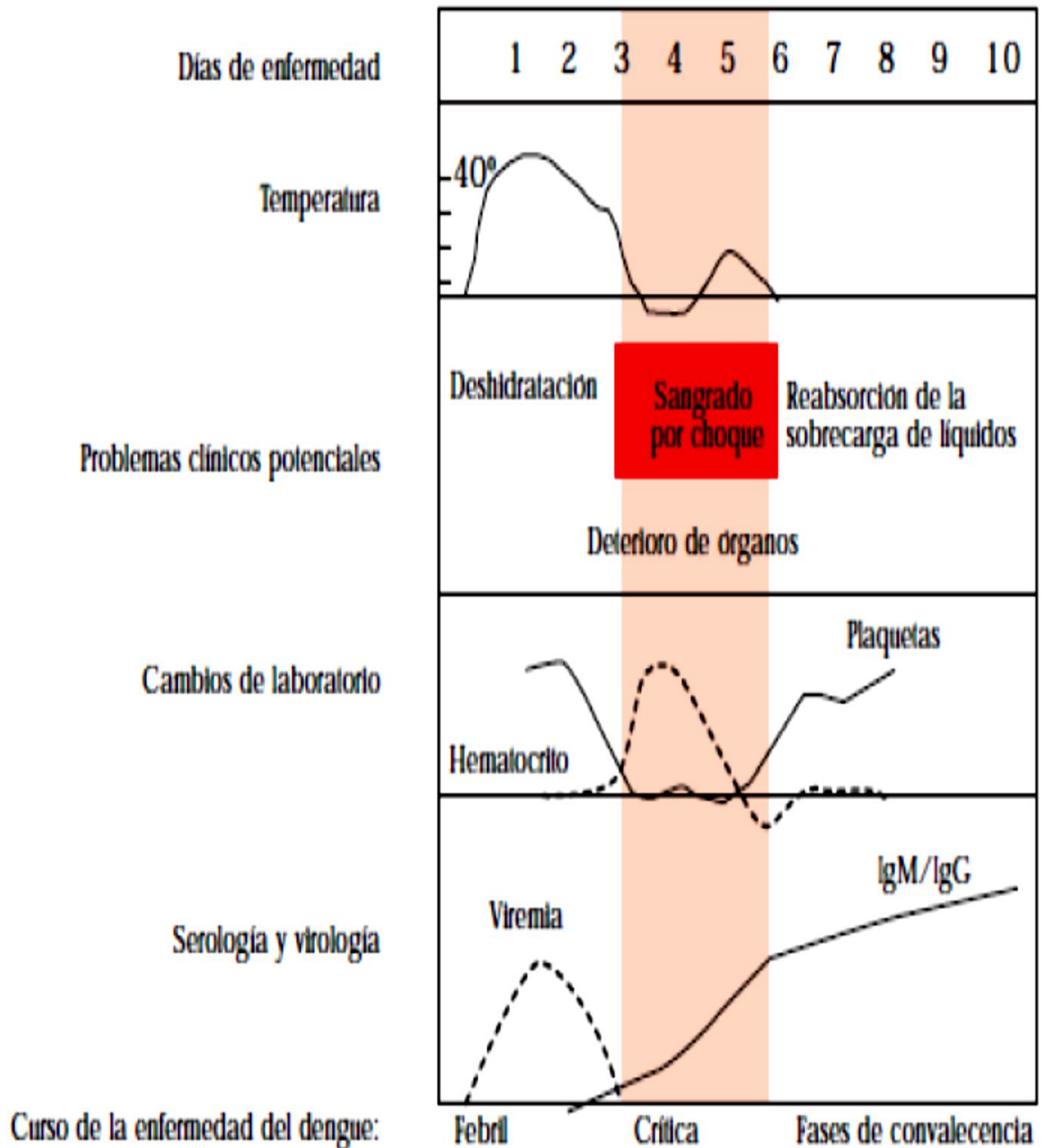
Estos casos son valorados por el médico como de peligro, ya que representan un riesgo de muerte inminente para el paciente. (Arranz, et al, 2016, pp.10-12)

Atención médica y tratamiento del dengue

La detección, el diagnóstico y tratamiento de los casos importados o autóctonos de dengue son un proceso primordial en prevención y control de transmisión, además, se deben tomar medidas que reduzcan el contacto de los pacientes con el vector, más si estas ya están infectadas. Por esto, la atención primaria es esencial para identificar esos pacientes, diagnosticarlos y tratarlos, siendo en muchos casos la adopción de medidas rápidas las que eviten el avance de la sintomatología.

En el manejo del paciente con dengue en atención primaria, existen tres puntos claves dirigidos a las complicaciones, siendo estos una adecuada valoración inicial, clasificación de la situación clínica y seguimiento clínico cercano. Un caso se considera sospechoso si el paciente posee antecedentes de un viaje a una región con un brote epidémico activo, fiebre de inicio brusco más de 40°C y síntomas asociados como: erupción cutánea, artromialgias y leucopenia. (Arranz, et al, 2016, p.8)

Figura 7. Evolución clínica de la infección por dengue.



Valoración inicial

Según la Guía de manejo en Atención Primaria de pacientes con Dengue, Chikungunya y Zika (2016), para la historia clínica de los pacientes con sospecha de dengue, debe considerarse su situación clínica basal, junto con otros datos relevantes para el ulterior seguimiento.

Datos epidemiológicos y antecedentes

- Contacto con otros pacientes contagiados con dengue.
- Viaje a zonas endémicas o con brotes epidémicos activos.
- Asociación con factores de riesgo: embarazo, obesidad, diabetes, hipertensión arterial o edad. (p.9)

Datos clínicos

- Inicio de la sintomatología, principalmente fecha de la fiebre.
- Cantidad de ingesta líquida diaria.
- Cantidad y número de deposiciones (diarrea).
- Frecuencia, volumen y hora de la última micción.
- Valoración de los signos de alarma: dolor abdominal continuo e intenso, vómitos persistentes, somnolencia o irritabilidad, sangrado de mucosas, hepatomegalia más de 2 cm, derrame seroso (peritoneal, pleural o pericárdico) detectado por clínica, laboratorio o por imagenología médica.

- Diagnósticos diferenciales: leptospirosis, fiebre tiroidea, malaria, infección aguda por VIH. (pp.9-10)

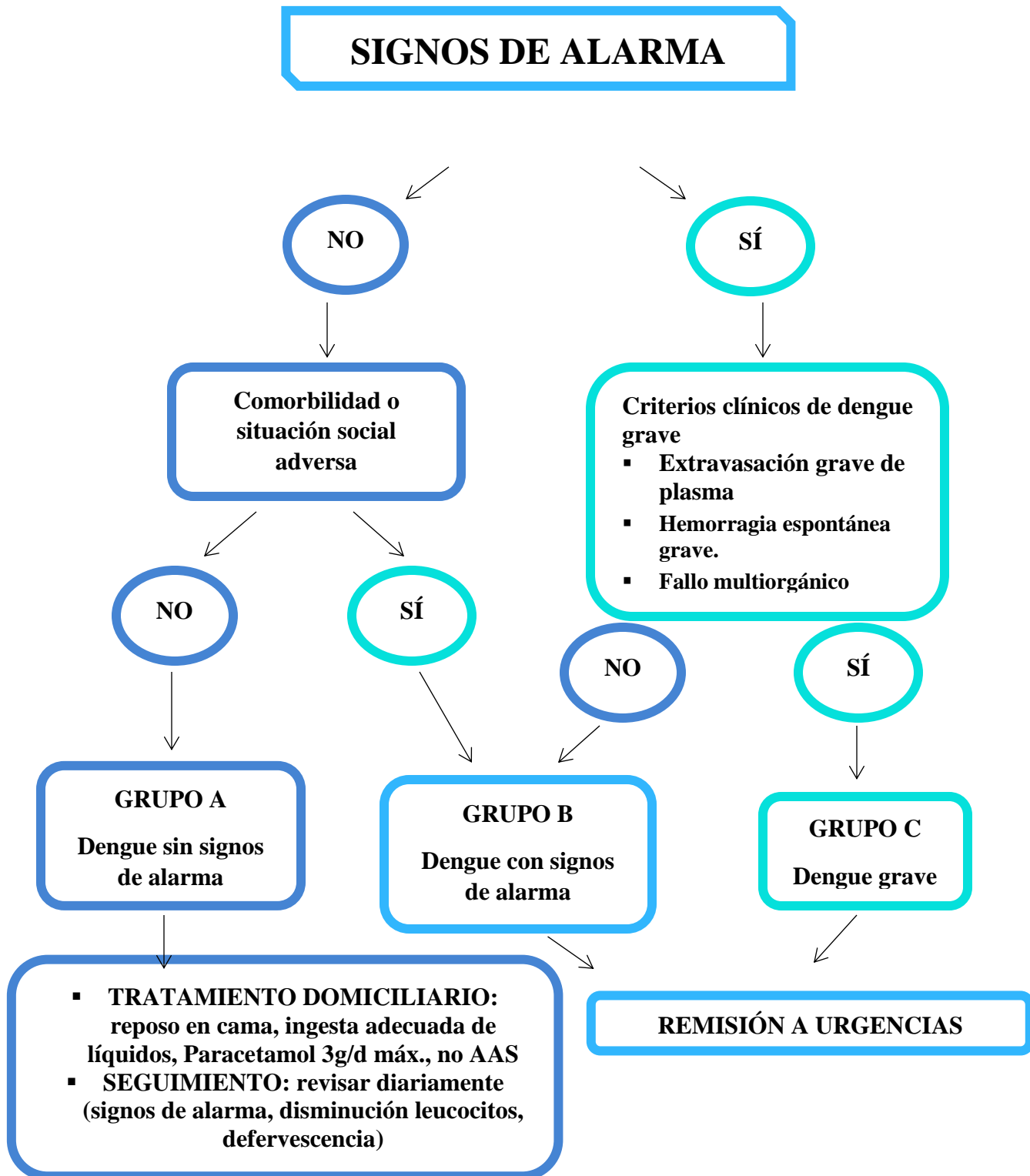
Exploración física:

- Estado mental (confusión, letargia).
- Estado de hidratación.
- Situación hemodinámica.
- Signos respiratorios: frecuencia respiratoria, tipo de respiración (superficial) o existencia de derrame pleural.
- Signos digestivos: dolor abdominal, hepatomegalia y/o ascitis.
- Signos de coagulopatía: *rash* cutáneo (petequias, equimosis) o sangrados.
- Pruebas complementarias como hematocrito, plaquetas y recuento leucocitario. (p.9)

Diagnóstico

Según la Guía de manejo en Atención Primaria de pacientes con Dengue, Chikungunya y Zika (2016), el diagnóstico de los pacientes con sospecha de dengue debe seguir el siguiente algoritmo:

Figura 8. Manejo de un caso de dengue confirmado.



Nota: Arranz, et al, 2016, p. 12.

Tratamiento

El tratamiento consta de Paracetamol en una dosis de 10mg/Kg/do a intervalos de cada 6-8 horas, con una dosis máxima en adultos de 3g/día; en la medida de lo posible, se debe evitar el uso de Ácido Acetilsalicílico (AAS), antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y corticoides. (p.14)

Seguimiento

La atención primaria debe ser el nivel responsable del seguimiento y manejo de los pacientes confirmados con enfermedad por virus dengue del GRUPO A, principalmente en el transcurso de un brote epidémico en la comunidad con un número elevado de personas afectadas.

Valoración de los pacientes de acuerdo con sus comorbilidades

Se deben valorar siempre los pacientes de acuerdo con sus comorbilidades, ya que en muchos casos pueden empeorar el pronóstico. De esta manera, para personas diabéticas, se recomienda una valoración adecuada de la diuresis, coinfecciones e hipoglicemias; en pacientes con hipertensión arterial, es dificultosa la valoración de los signos de *shock* (hipotensión y bradicardia); en personas con anemias crónicas, se debe valorar la cifra de hematocrito y en aquellas con insuficiencia cardiaca, se dificulta el balance hídrico, sin embargo, debe restablecerse. (Arranz, et al, 2016, p.14)

Consejos para profesionales de salud

Se recomienda que los profesionales en salud que se desempeñen en atención primaria tengan conocimiento de la prueba del torniquete, desde su realización hasta su interpretación, la cual funciona para diagnosticar casos de dengue cuando no se disponen de serologías o PCR-RT.

Procedimiento del *test* del torniquete

1. Tome la presión arterial del paciente.
2. Vuelva a insuflar el manguito hasta una presión intermedia entre la presión arterial sistólica (PAS) y la diastólica (PAD). Ejemplo: si la presión arterial es de 120/80, la presión que se debe usar es de 100.
3. Mantenga el manguito durante 5 minutos.
4. Retire el manguito.
5. Valoración: Marque una zona de 2,5cm x 2,5cm en la flexura del codo y cuente el número de petequias en ella. Si aparecen más de 20 petequias, la prueba es positiva (el CDC habla de 10, se correlaciona un mayor nº de éstas con mayor probabilidad de enfermedad).
6. Recuerde que la prueba puede ser negativa en pacientes obesos o con enfermedad avanzada (*shock*).
7. La sensibilidad de la prueba es del 33,5–34%
8. La especificidad del 84–91%, con valores predictivos positivos del 85–90% y negativos del 32,5–34%.

Realice un hemograma completo el primer día del contacto con el paciente, para evaluar situación inicial y que sea el punto de partida para un posterior seguimiento.

Tabla 1. Monitorización clínica y de laboratorio

Concepto	Primera visita	Segunda visita	Tercera visita
Fecha			
Hematocrito			
Leucocitos			
Plaquetas			
Temperatura			
Ingesta de líquido (mL)			
Diuresis (mL)			

Nota: Arranz, et al. (2016). *Guía de manejo en Atención Primaria de pacientes con Dengue, Chikungunya y Zika*, p. 18.

Si se desencadena un brote epidémico, la mayoría de los casos podrán ser atendidos en atención primaria, teniendo prioridad en los servicios hospitalarios para pacientes que constituyen el grupo B (dengue con signos de alarma) y el grupo C (dengue grave).

La valoración por parte de los profesionales en salud que conforman este nivel de atención debe estar orientada a la detección precoz de los pacientes que conforman los grupos mencionados, esto como un medio para evitar la saturación del servicio de emergencias.

Los profesionales de atención primaria deben reconocer los signos de alarma, para detectarlos en cuanto aparezcan y capacitar adecuadamente a los cuidadores o pacientes en su detección. (Arranz, et al, 2016, p.17)

Recomendaciones para pacientes y familiares

La Guía de manejo en Atención Primaria de pacientes con Dengue, Chikungunya y Zika (2016), les recomienda a los pacientes y familiares que realicen lo siguiente:

- Asegurar un correcto descanso en cama.
- Asegurar una correcta hidratación (más de 5 vasos en adultos –cantidad equivalente en niños-) al día.
- Permitir la toma de leche, zumos de frutas, sales de rehidratación oral, según indicación de su médico de familia.
- Las sales de rehidratación oral permiten mejorar las pérdidas de sales minerales mejor que el agua sola.
- Tomar Paracetamol cada 6h (confirmar dosis óptima).
- Es aconsejable usar medios físicos para reducir la temperatura corporal (paños húmedos, baño en agua templada, etc.)
- Eliminar zonas de posible acúmulo o cría de mosquitos en el área que rodea a la vivienda del paciente. De esta forma, se contribuye a evitar la propagación de la enfermedad.

La Guía de manejo en Atención Primaria de pacientes con Dengue, Chikungunya y Zika (2016) no les recomienda a los pacientes y familiares que realicen lo siguiente:

- Tomar medicamentos con Ácido Acetilsalicílico (Aspirina®) o derivados (Ácido Mefenámico (Ponstan®), antiinflamatorios no esteroideos (AINES) ni corticoides.
- Los antibióticos no son necesarios para su curación, sólo deben tomarlos por indicación facultativa.
- Si el paciente presenta alguno de los siguientes síntomas, deberá consultar, lo antes posible, ante el servicio urgencias más cercano:
 - Hematomas o sangrados en la piel.
 - Sangrado por la nariz o las encías.
 - Sangre en el vómito.
 - Sangre en las heces o heces de color negro.
 - Sangrado vaginal inesperado o menstruación muy abundante.
 - Vómitos persistentes o imposibilidad de beber líquidos.
 - Dolor abdominal intenso.
 - Intranquilidad, confusión y/o convulsiones.
 - Palidez de la piel, manos y pies muy fríos.
 - Dificultad para respirar.
 - Sensación de vértigo.
 - Anuria por más de 4-6 horas. (p.16)

Dengue asociado a condiciones especiales

Según la Guía para la Atención de enfermos en la Región de las Américas (2015), el dengue, en algunos casos, puede asociarse a condiciones especiales, las cuales deben abordarse con la prontitud que requieren y de manera prioritaria sobre los demás. Dichas condiciones se detallan a continuación.

Dengue y embarazo

Se considera que el embarazo no aumenta el riesgo de contraer dengue o constituye un factor predisponente a una evolución diferente de la enfermedad, en comparación con las pacientes que no se encuentran en este estado fisiológico. Las particularidades del caso son las siguientes:

- Es poco frecuente la muerte materna.
- Puede desencadenarse una amenaza de aborto, parto prematuro y, en el peor de los casos, un aborto, tanto durante la infección por dengue como en el mes subsiguiente.
- Entre el 4-17% de las embarazadas presentan un retraso en el crecimiento fetal.
- Las características fisiológicas del embarazo pueden dificultar el diagnóstico, tales como leucocitosis, trombocitopenia/o hemodiálisis.
- Se presentan en mayor frecuencia los siguientes síntomas: fiebre, mialgias, artralgias, cefalea y dolor retroorbitario.
- Si la paciente está en el primer trimestre de embarazo, el sangrado transvaginal puede desencadenarle un aborto espontáneo.

- Si la clasificación de dengue pertenece al grupo A (dengue sin signos de alarma), por lo general, se tiene un parto y puerperio normales.

- Si la clasificación de dengue pertenece al grupo B (dengue con signos de alarma) o grupo C (dengue grave), se presenta una mayor asociación con el crecimiento fetal retardado y muerte materna.

- La embarazada podrá continuar el curso normal de su embarazo, sin embargo, estará indicado un ultrasonido fetal para evaluar el volumen de líquido amniótico y descartar oligohidramnios.

- No se recomienda que, para la recuperación de *shock* en fase crítica, se utilicen soluciones con dextrosa.

- Se debe realizar un diagnóstico diferencial de colecistitis, ya que uno de los signos de alarma del dengue es la contracción uterina, así como eclampsia, preeclampsia y síndrome de hemólisis.

- Las pacientes con recuento plaquetario <50.000 por mm^3 que se encuentran en trabajo de parto serán sometidas a cesárea.

- Si se requiere una cesárea, se recomienda administrar anestesia general. No se recomienda la anestesia raquídea o epidural, porque requiere punción.

- La complicación más importante en esta población constituye el sangrado uterino, por lo cual se debe evitar.

- Se debe notificar al servicio de pediatría todo recién nacido de madre con dengue al momento del parto, ya que el recién nacido puede expresar la enfermedad hasta 12 días después de su nacimiento.
- La lactancia materna debe ser continua y habrá que estimularla. (p, 25)

Dengue en recién nacidos y lactantes

En recién nacidos y lactantes menores de un año infectados por el virus del dengue, se pueden desencadenar manifestaciones clínicas con intensidades variadas desde leve a grave. Se considera que en este grupo de edad la mortalidad suele ser más elevada y con presencia de síntomas infrecuentes, tales como: relativos al sistema respiratorio, convulsiones febriles, encefalopatía aguda por dengue y trastornos hidroelectrolíticos frecuentes por su mayor volumen de líquidos con respecto al adulto.

El *shock* por dengue en este tipo de pacientes suele expresarse con síntomas tales como hipotermia, irritabilidad, letargo, extremidades frías, taquicardia y descenso de la presión arterial media. En cambio, si la transmisión del virus es vertical pueden permanecer asintomáticos y en menor medida presentar fiebre, exantema, petequias, trombocitopenia y hepatoesplenomegalia.

Se debe realizar un diagnóstico diferencial con hipotermia en lugar de fiebre, derrame pleural, sangrado digestivo, insuficiencia circulatoria y hemorragia intracraneal. En cambio, si son recién nacidos de madres con dengue, se debe descartar una sepsis neonatal por medio del nexo epidemiológico.

El tratamiento en esta población consistirá en administrar soluciones polielectrolíticas balanceadas como Acetato de Ringer, para mantener la presión arterial dentro de los niveles normales. (OPS, 2015, p.27)

Dengue en el adulto mayor

Se considera que la edad no es un factor de riesgo para contraer dengue, sin embargo, cuando se presenta en pacientes mayores de 65 años, suele acompañarse de complicaciones más graves en comparación con otros pacientes, como efecto directo de la mayor incidencia de enfermedades concomitantes, particularidades fisiológicas e inmunológicas que tienden a desarrollarse con la edad.

Los adultos mayores son especialmente susceptibles a la deshidratación durante la fase febril del dengue. Se recomienda un control estricto de parámetros hemodinámicos y metabólicos, así como determinar cuáles medicamentos está tomando el paciente, ya sean AINES, anticoagulantes, esteroides, hipoglicemiantes o antihipertensivos.

Dengue asociado a otras enfermedades

Dengue e hipertensión arterial

Es recomendable que el médico controle con mayor frecuencia la presión arterial y los signos de descompensación hemodinámica en este tipo de pacientes y, si fuera hipertenso, mantenerlo controlado con sus antihipertensivos. Se considera razonable suspenderlos en caso de personas con manifestaciones de descompensación hemodinámica durante la fase crítica del dengue.

En los pacientes que utilizan bloqueadores beta-adrenérgicos puede verse agravada la bradicardia propia del dengue o puede enmascarse el efecto adrenérgico del choque. La frecuencia cardíaca no es un parámetro para el seguimiento de pacientes que tomen estos medicamentos, ya que, cuando presentan dengue y miocarditis, suelen presentar bradicardia en un 98% de los casos. Además, se debe interpretar con precaución que, en quienes toman antagonistas de los canales de calcio, se puede desencadenar taquicardia.

Evaluar este tipo de pacientes es complicado, ya que por lo general la hipertensión arterial se asocia con afecciones en otros órganos que pueden contribuir al desarrollo de una insuficiencia renal, eventos vasculares cerebrales, síndrome metabólico y otras complicaciones. (OPS, 2015, p.29)

Dengue y diabetes *mellitus*

En pacientes diabéticos, un factor desencadenante de cetoacidosis diabética y síndrome hiperosmolar lo constituye la infección, las cuales tienden a descompensarlos, en casos de dengue grave y mortal (grupo C), se ha determinado que la diabetes *mellitus* constituye un factor de riesgo. Al ser frecuentes las hiperglicemias, se desencadena un aumento en la diuresis osmótica y deshidratación, que conllevará a una acidosis metabólica.

Por las manifestaciones clínicas similares al *shock* por dengue y la cetoacidosis diabética mencionada, los profesionales en atención primaria deben evitar un diagnóstico erróneo. Tomando en cuenta que las personas con dengue poseen una poca ingesta oral y continúan con tratamiento hipoglicemiante, se puede propiciar una hipoglicemia que, asociada a la absorción gastrointestinal errática de Metformina, desencadenará una acidosis láctica y hepatotoxicidad en ellos, aspectos que se deben tomar en cuenta. (OPS, 2015, p.30)

Dengue e insuficiencia renal aguda (IRA)

En pacientes con fuga capilar, deshidratación e IRA, es frecuente un deterioro de la función miocárdica y reserva pulmonar que debe tomarse en cuenta al instaurar una reposición hídrica, debido a lo propensos que son los pacientes con dengue a desarrollar edema agudo de pulmón e insuficiencia cardiaca congestiva.

Los diuréticos tienen un efecto limitado en la insuficiencia renal crónica y los pacientes que los consumen son más propensos a la sobrecarga de líquidos que, acompañada de insuficiencia renal crónica, riesgo de acidosis metabólica y desequilibrio electrolítico, se empeoran durante el *shock* por dengue, incluso al punto de requerir diálisis. (OPS, 2015, p.30)

Lineamientos nacionales para el control del dengue

Situación del dengue en Costa Rica

El dengue es un problema de salud pública en nuestro país, desde su reemergencia en la década de 1990, sus repercusiones -como se ha mencionado- no abarcan únicamente el sector salud, sino también el laboral, económico y social. Se considera que, en los 18 años posteriores, se han producido epidemias inicialmente en las regiones del Pacífico Central y Chorotega, que se expandieron al resto del país. (MINSAL, 2010, p. 3)

Si se toman en cuenta el número de casos a partir del 2005, caracterizado por ser el año en que más casos de dengue se dieron en nuestro país, para un total de 37.798, se evidencia que el incremento se adelantó por ocho semanas y para el 2007, se inició con un número elevado de casos, alcanzando una meseta entre las semanas epidemiológicas 12 y 20. Nuevamente, para el inicio de la época lluviosa, se dispararon los casos, para un total de 26.504, siendo el año de mayor número de casos de dengue hemorrágico (318) y fallecimientos (8).

Tabla 2. Casos, serotipos y defunciones por dengue en Costa Rica 2008-2018

Años	Casos	Casos de dengue grave	Serotipos	Defunciones
2008	8212	65	1,2	2
2009	7214	8	1,2,3	0
2010	31484	21	1,2,3	4
2011	13838	74	1,2,3	0
2012	22243	54	1,2,3	0
2013	49993	220	1,2,3	1
2014	11140	4	1,2,3	0
2015	17394	6	1,2,3	0
2016	22904	21	1,2,3	0
2017	5561	0	1,2	0
2018*	373	0	1,2	0
Total	371.521	1.196	1,2,3	23

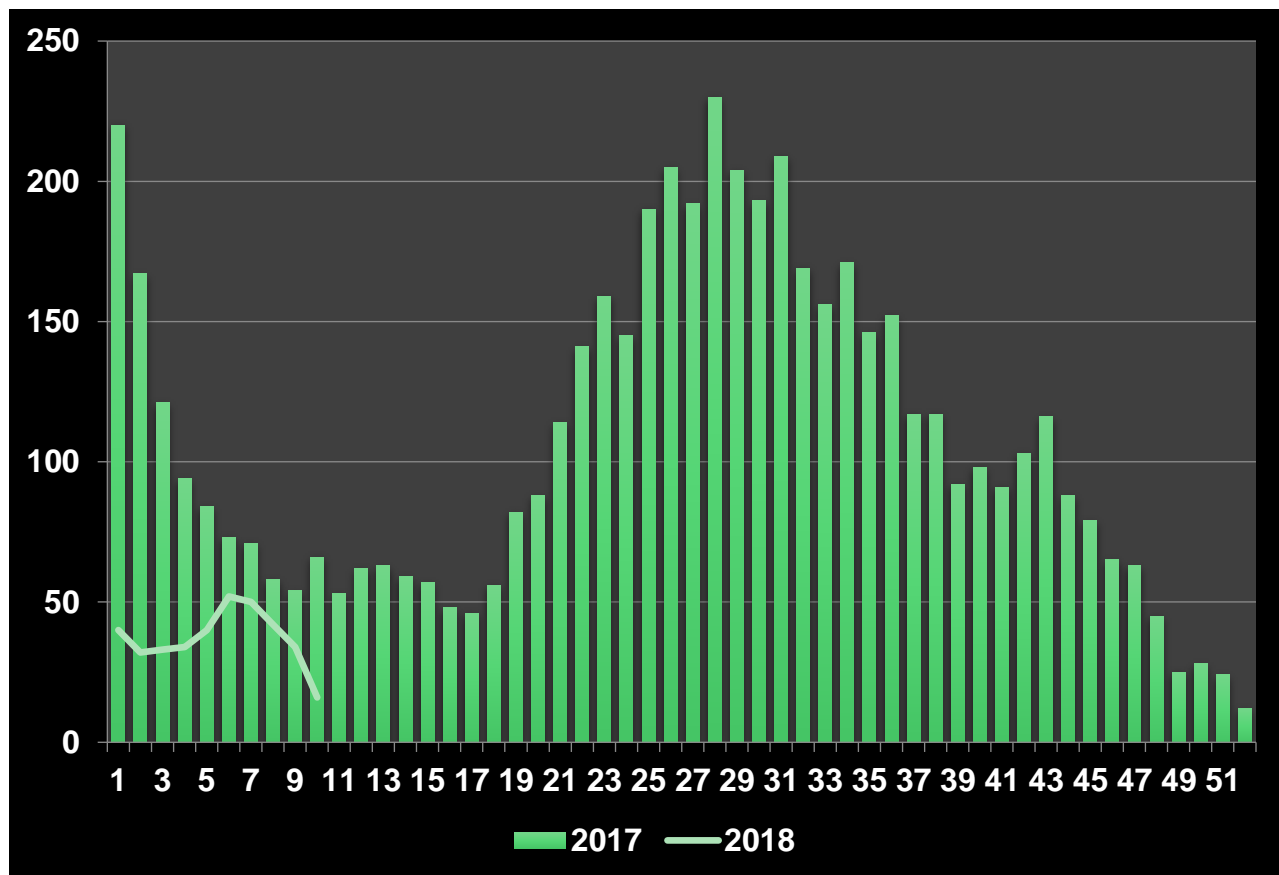
Nota: MINSA, 2018.

Según la Dirección de Vigilancia de la Salud (2018), los casos de dengue por semana epidemiológica reportados en Costa Rica para el 2017 y las primeras 10 semanas del 2018 (terminada el 10 de marzo) fueron 37,3 siendo los serotipos circulantes el 1 y 2.

Por el comportamiento estacional de la enfermedad en comparación con otros años, se puede observar una ligera disminución en el número de casos, sin embargo, se espera que se

incrementen con el ingreso de la época lluviosa, entre las semanas epidemiológicas 18 y 21 del presente año.

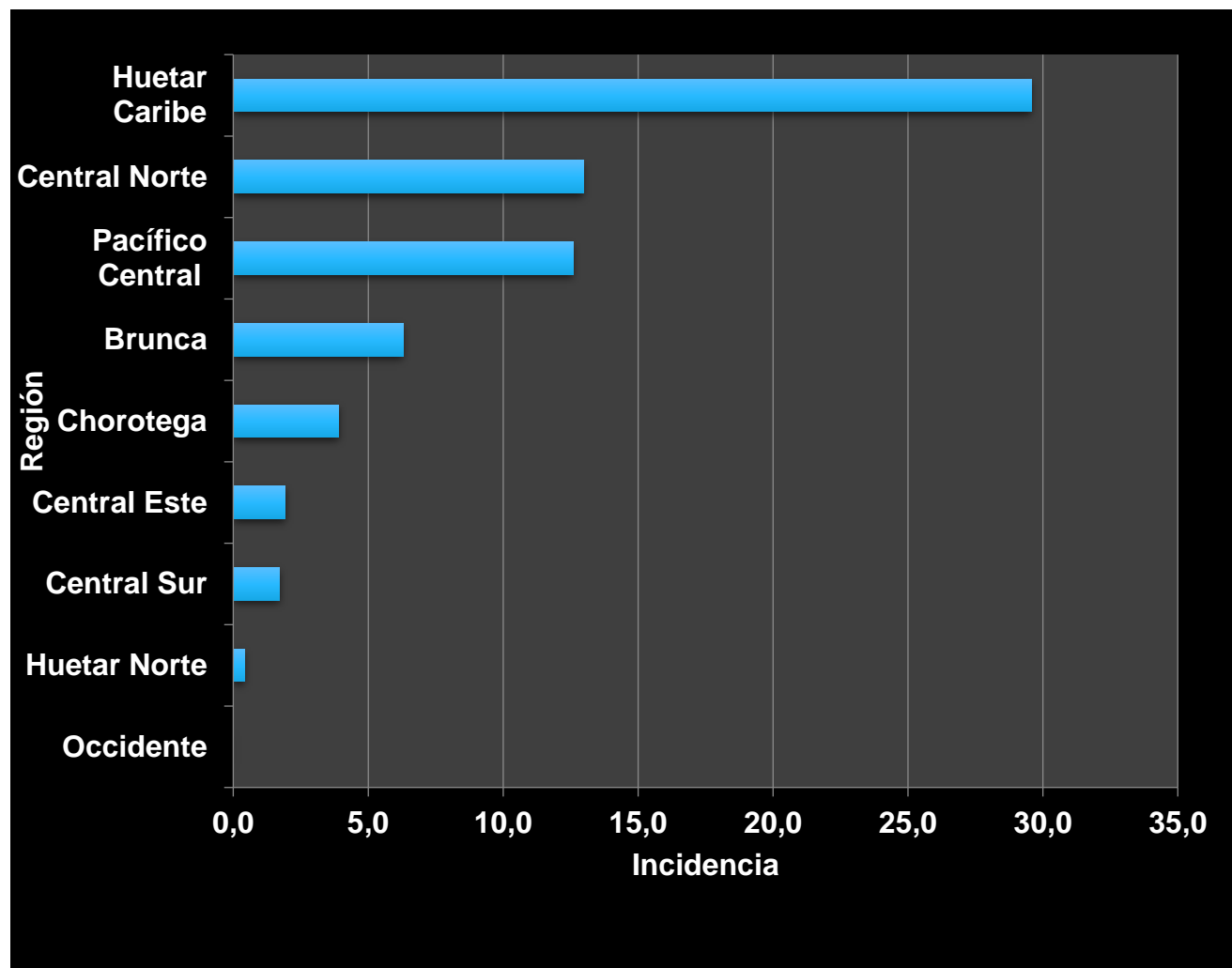
Figura 9. Casos de dengue por semana epidemiológica en Costa Rica años 2017-2018



Nota: MINSA, 2018.

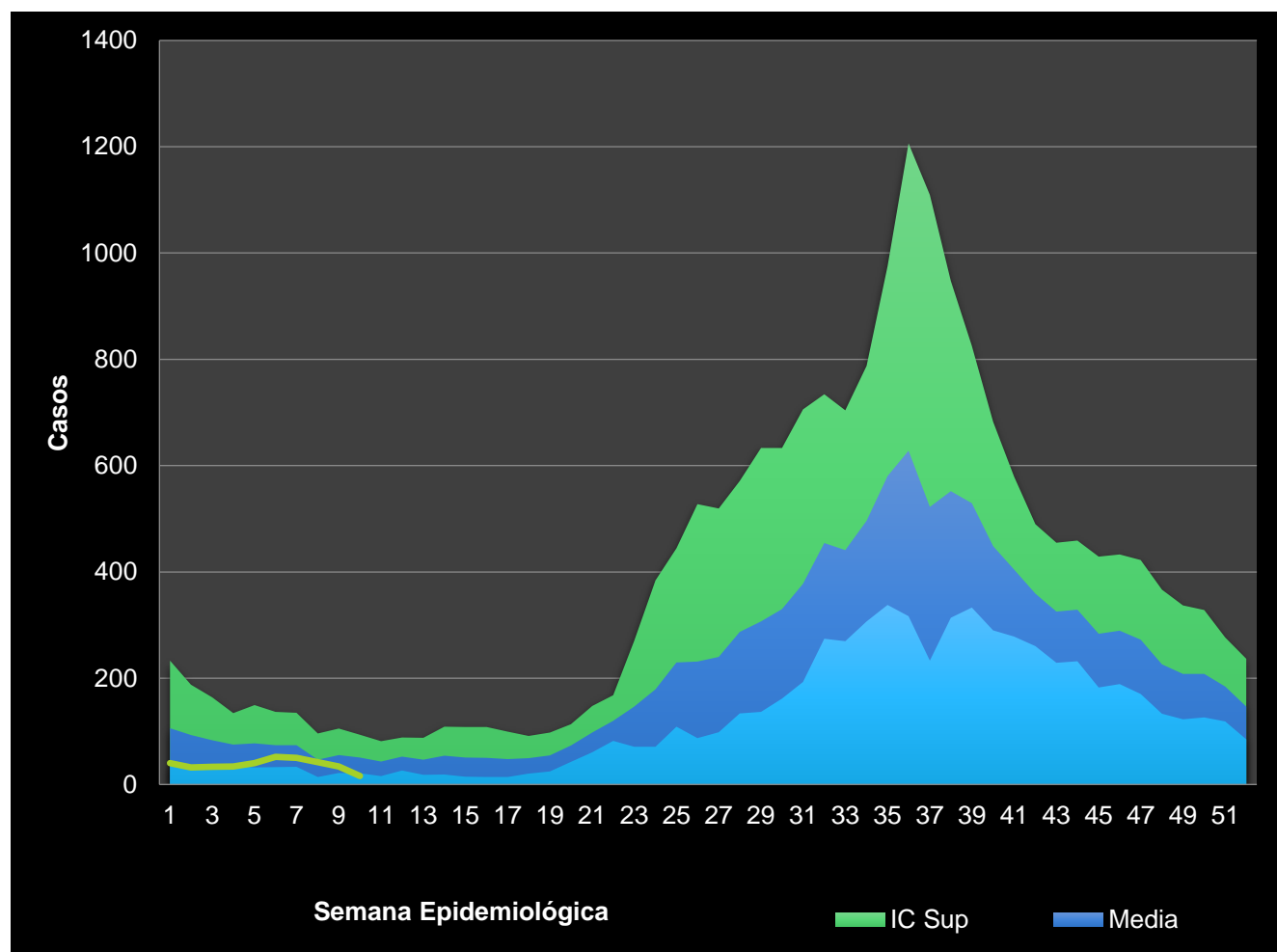
De esta manera, las regiones más afectadas en nuestro país durante las primeras 10 semanas del presente año son la Huetar Caribe, con 133 casos; Central Norte, con 123 casos; Pacífico Central, con 37 casos; Central Sur, con 25 casos; Brunca, con 23 casos; Chorotega, con 17 casos; Central Este, con 11 casos; Huetar Norte, únicamente con un caso y Occidente, sin casos reportados.

Figura 10. Casos y tasas de dengue por región en Costa Rica (2018)



Nota: MINSA, 2018.

Figura 11. Corredor endémico Dengue, Costa Rica (2018)



Nota: MINSA, 2018.

Por lo anterior, se evidencia que, a pesar de la antigüedad de la enfermedad en Costa Rica, sigue siendo necesaria la invención interinstitucional articulada por el MINSA, con la finalidad de reactivar y reforzar las medidas de control del vector, vigilancia epidemiológica y atención a pacientes.

Vigilancia epidemiológica

Según el MINSA (2010), la Vigilancia Epidemiológica del Dengue debe basarse en las siguientes definiciones operativas.

Caso sospechoso

Enfermedad aguda febril con inicio súbito y brusco de más de 38° C, con una duración de hasta 10 días, en la que no se pueda detectar foco evidente de infección y que, usualmente, se acompaña de dos o más de las siguientes manifestaciones:

- Cefalea.
- Mialgia.
- Artralgia.
- Dolor retro-ocular.
- Erupción cutánea.
- Presencia o no de sangrado.

Caso confirmado

- Sospechoso con resultado de laboratorio positivo para dengue o
- sospechoso con nexo epidemiológico 1 con casos confirmados por laboratorio.

Caso sospechoso de dengue hemorrágico

Paciente con manifestaciones de dengue clásico y evidencia de fuga capilar determinada por clínica, laboratorio, radiografías o ultrasonidos, con existencia de al menos uno de los siguientes criterios:

- Trombocitopenia igual o menor 100,000 plaquetas/mm³
- Manifestaciones de sangrado o extravasación
- Hemoconcentración e hipoproteinemia

Caso confirmado de dengue hemorrágico

Caso sospechoso de dengue hemorrágico con resultado laboratorial positivo, o con nexo epidemiológico con casos confirmados por laboratorio. (p.9)

Notificación de caso sospechoso

La notificación de casos sospechosos de dengue debe ser realiza por un médico o personal de salud que labore en establecimientos públicos o privados, de acuerdo con la “Reforma Reglamento de Organización y Funcionamiento del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud. N° 33214” (2002). Para efectos del subsistema de notificación obligatoria el dengue clásico y dengue hemorrágico, se clasifican dentro del GRUPO B.

Son enfermedades objeto de vigilancia epidemiológica, tanto por convenio internacional como a nivel nacional, con notificación individual e inmediata e investigación dentro de las 48 horas subsiguientes por medio de la Boleta VE-01 (ver Apéndice A).

Si es un brote, en cambio, los servicios de salud deben notificar al Área Rectora correspondiente, por medio de la Boleta VE-02 (Ver apéndice B), de forma colectiva y diaria, agregando el nombre de la localidad donde residen los pacientes hasta que la curva epidemiológica nuevamente descienda y mensualmente se deberá enviar un informe de los casos confirmados por laboratorio y por clínica, desglosados por grupo de edad y por sexo. (p.10)

Además, se deben notificar inmediatamente los casos sospechosos o confirmados de Dengue Hemorrágico y fallecimientos a todos los Niveles correspondientes, de esta manera todas las Áreas Rectoras notificarán semanalmente sus casos sospechosos por cantón a la Dirección Regional de Rectoría de la Salud, la cual a su vez lo hará a la Dirección de Vigilancia de la Salud, en caso de que no existan casos sospechosos de igual manera se enviara el informe indicado cero casos. (p.10)

Investigación del caso

Dentro de las primeras 48 horas de notificado el caso sospechoso, el MINSA y CCSS realizarán una investigación clínica-epidemiológica del caso por medio de las boletas de investigación y muestras de laboratorio, la cual estará sujeta a la situación de la zona.

Tabla 3. Situación epidemiológica de la zona

Área	Investigación
Sin presencia de vector y sin casos	Investigación epidemiológica y entomológica al 100% de los casos en un perímetro de 300 metros. Tomas de serología al 100% de casos sospechosos identificados.
Con presencia de vector y sin casos	Investigación epidemiológica y entomológica al 100% de los casos, en un perímetro de 150 metros. Toma de serología a los casos sospechosos identificados hasta que se confirme la presencia de transmisión viral (cinco por localidad).
Con presencia de vector y con casos	Investigación de conglomerados o brotes en un perímetro de 50 metros. Identificar serotipo circulante. Una vez confirmado el brote, no se realizarán investigaciones individuales de caso.

Nota: MINSA, 2010, p.11.

Registro y análisis del caso

El registro de casos por parte del MINSA y CCSS se debe realizar por medio de una base de datos digital. Dicho registro es diario y remite a flujos de información establecidos por ambas instituciones. El análisis del caso se realiza una vez depurados los datos por parte de los niveles de gestión de forma semanal, este debe contener los siguientes aspectos:

- Curva epidémica por fecha de inicio de síntomas.

- Cálculo de tasas de incidencia acumulada y tasas de ataque por grupos de edad, sexo y lugar.
- Cálculo de tasa de letalidad y mortalidad.
- Tabla según casos sospechosos, confirmados y descartados
- Tabla con datos de laboratorio (porcentaje de positividad y serotipos identificados)
- Mapa epidemiológico por sectores o localidades (colocando los casos de las últimas tres semanas por fecha de inicio de síntomas y serotipo circulante).
- Análisis de índices entomológicos y tipificación de principales criaderos.
- Mapeo entomológico por sectores o localidades (colocando los índices entomológicos y tipificación de criaderos)

Los resultados de los análisis serán discutidos por las instituciones mencionadas, con la finalidad de establecer las medidas de control y prevención pertinentes. Si es un brote, dicho análisis deberá ser diario, en la primera hora de la mañana y en presencia de la contraparte de la CCSS. (p.13)

Vigilancia del dengue basado en el laboratorio

A nivel nacional, el laboratorio responsable de la Coordinación de Vigilancia Serológica y Viroológica del Dengue es el Centro Nacional de Referencia de Virología (CNRV) del INCIENSA. Si el laboratorio es privado, deberán referir las muestras para su análisis respectivo al CNRV. (p.14).

Funciones del CNRV

- Apoyar la vigilancia epidemiológica del dengue a nivel nacional.
- Confirmar por laboratorio los primeros casos sospechosos de dengue, según la condición epidemiológica de la zona.
- Identificar el serotipo viral circulante
- Realizar el diagnóstico diferencial para excluir otras etiologías. (p.14).

Disposiciones del CNRV

- A nivel de los establecimientos de salud, los médicos no deben solicitar tomar muestra para el diagnóstico individual de dengue, a fin de confirmar todos los casos sospechosos.
- Si un paciente con sospecha de dengue proviene de un lugar donde la transmisión viral ya ha sido documentada serológicamente por el CNRV y declarado el brote por el Área Rectora (al menos cinco casos confirmados por localidad), no procede que el médico indique la toma de la muestra de sangre.
- El diagnóstico y tratamiento oportuno de los casos sospechosos de dengue se basan en una adecuada evaluación clínica-epidemiológica, sin postergar el tratamiento inmediato que los pacientes deben recibir, ni las acciones de vigilancia y control.
- Cuando la curva epidémica declina, debe volver a tomarse muestra a los casos sospechosos para documentar el fin de la epidemia.

Manejo integrado de vectores

El manejo integrado de vectores es el conjunto de acciones que realizan las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud con el propósito de prevenir o minimizar la propagación de vectores o disminuir el contacto entre el vector y paciente, con la finalidad común de interrumpir la transmisión vectorial de la enfermedad. (MINSa, 2010, p.15).

Planificación participativa de acciones para la prevención y control

Las acciones para prevenir el dengue requieren de la planificación fundamental entre todos los actores sociales, siendo estos el personal de salud, educación, autoridades, instituciones gubernamentales, ONG y medios de comunicación. Sin embargo, deben tomarse en cuenta acciones a nivel de domicilio y predomicilio, los cuales implican un cambio a nivel conductual, orientada a lograr protección personal ante los vectores. (Anciola y Zingman, p.44, 2016)

Control físico

Consiste en colocar una barrera física, ya sea temporal o definitiva, entre el vector y los recipientes contenedores de agua, siendo las actividades constituyentes: lavar, voltear, destruir, cubrir, proteger bajo techo o evitar el almacenamiento de agua en recipientes, con la finalidad de evitar el almacenamiento de agua como propulsor para la crianza de larvas del mosquito. (p.46)

Control químico

Es el método que proporciona mayor rendimiento e impacto contra los mosquitos en estado larvario, por medio del uso de larvicidas, utilizados únicamente en depósitos y recipientes en los cuales no se puede ejecutar un control físico y que representen un riesgo significativo de convertirse en criaderos del vector, por ejemplo, tambos, piletas y cisternas sin tapa. (p.46)

Actualmente, el larvacida más utilizado es el Temephos 1%, el cual pertenece al grupo de los organofosforados y se caracteriza por tener muy baja solubilidad en agua. Se plantea que puede ser aplicado sin riesgos de toxicidad en humanos y sin mediciones estrictas de volumen en los recipientes tratados. Únicamente se utiliza en recipientes que no puedan ser tratados o modificados de otra manera; con una periodicidad mensual. (p.46)

Tabla 4. Formato de dosificación del larvacida Temephos 1%

Dosis	En cucharadas sopera de 20 gramos	Volumen a tratar
0,5 gramos (una pizca)	-----	Volúmenes menores a 25 litros
10 gramos	½ cucharada	51 a 100 litros
15 gramos	¾ cucharada	100 a 151 litros
20 gramos	1 cuchara	151 a 200 litros

Nota: MINSA, 2010, p.32.

Se recomienda que los larvacidas sean utilizados con cautela y aconsejar a los pacientes a reducir su uso y no aplicarlos sobre alimentos, personas o plantas.

En el momento de aplicación, no es conveniente que estén cerca del lugar personas ni animales domésticos y el ambiente debe ser fresco. En caso de ingestión accidental, no se debe provocar el vómito y se debe acudir al Servicio de Emergencias más cercano, llevando consigo el envase del larvacida.

Visitas domiciliarias

Una de las mejores estrategias consiste en concientizar a la población por medio de la comunicación y capacitación a voluntarios, los cuales son un recurso valioso si acuden a los domicilios trabajando en un terreno, concretamente, por medio de objetivos como eliminar focos de reproducción del vector y prevenir la picadura del mosquito *Aedes aegypti*. (p.50)

Prevención de la picadura del mosquito

Según Anciola y Zingman (2016), se puede prevenir realizando las siguientes actividades:

- Instalar mosquiteras en puertas y ventanas para impedir la entrada del *Aedes aegypti* en la vivienda.
- Colocar por debajo de las rejillas de los patios, jardines y terrazas un trozo de tela metálica para impedir que las hembras pongan sus huevos.
- Colocar mosquiteras de tela alrededor de camas y cunas, como medio de protección contra las picaduras en momentos de descanso.
- Usar ropa protectora de colores claros y si es posible que cubra todo el cuerpo. (p.54)

Articulación con instituciones educativas

Las escuelas primarias son un ámbito que permite interactuar con una población multiplicadora de información al interior de los hogares, para activar, estimular y vehicular la limpieza en los domicilios. Primero, se recomienda sensibilizar a la población por medio de la observación del terreno y elaborar un plan de trabajo que consiste en actividades tales como:

- Convocar a los familiares de alumnos a que participen en las actividades por desarrollarse.
- Diseñar y colocar afiches, carteles y folletos con mensajes preventivos.
- Ordenar y limpiar los elementos que no estén en uso y sean potenciales criaderos.
- Proporcionar un proyecto educativo relacionado con el tema. (p.55)

Articulación con medios de comunicación

En la actualidad, para la población con espacios y oportunidad de movilización, la comunicación significa un proceso dinámico, multidimensional e interactivo para divulgar datos, incidir en comportamientos y crear vínculos.

Los medios masivos como Internet, radio y TV son de importante influencia pública por su inmediatez y amplitud de llegada a la población, de modo que se recomienda que los mensajes sean coherentes, con base en objetivos y con lenguaje claro, concreto y entendible. (p.64)

Vacuna CYD-TDV contra el dengue

La vacuna recibió autorización para su comercialización en Costa Rica el 19 de junio del 2016 en su presentación en unidosis y el 28 de setiembre de ese mismo año, para su presentación en multidosis, como un medio de prevención de la enfermedad causada por los serotipos 1, 2, 3 y 4 del virus del dengue en personas entre los 9 y 45 años que viven en zonas endémicas como nuestro país.

Figura 12. *Vacuna contra el dengue CYD-TDV*



Nota: Sanofi Pastura, 2018, p.1.

Según Sanofi Pasteur (2015), las características del producto son las siguientes:

Tabla 5. Resumen de las características del producto.

Nombre del medicamento	DENGVAXIA®
Forma farmacéutica	Polvo y disolvente para suspensión inyectable. Antes de reconstituir la vacuna, es un polvo blanco, homogéneo y liofilizado. (p.2)
Tipo de vacuna	Tetraivalente (de virus vivos atenuados) (p.2)
Indicaciones terapéuticas	Prevención del dengue causado por los serotipos 1, 2, 3 y 4, del virus del dengue en personas de 9-45 años que viven en zonas endémicas. (p.2)
Posología y forma de administración	Consta de tres inyecciones de una dosis reconstituida (0,5 ml) que se administran a intervalos de 6 meses. El esquema de vacunación y dosis es el mismo para la población adulta y pediátrica. No se ha demostrado la necesidad de una dosis de refuerzo. La forma de administración es subcutánea en la región del deltoides. (p.3)

<p>Contraindicaciones</p>	<p>Personas con antecedentes de reacción alérgica grave a cualquier componente.</p> <p>Personas que presenten enfermedad febril moderada-grave o en caso de enfermedad aguda.</p> <p>Personas con inmunodeficiencia congénita o adquirida.</p> <p>Personas con terapias inmunosupresoras como quimioterapia o dosis altas de esteroides sistémicos.</p> <p>Personas con infección sistemática por VIH. (p.3)</p>
<p>Advertencias y precauciones especiales de uso</p>	<p>Es posible que no proteja al 100% de las personas vacunadas, por lo cual se recomienda continuar con medidas de protección personal contra las picaduras del mosquito después de la vacunación. (p.4)</p>
<p>Interacción con otros medicamentos</p>	<p>No se debe mezclar con ninguna otra vacuna o medicamento inyectable.</p> <p>No se han realizado estudios específicos para evaluar la administración concomitante con otros productos farmacéuticos. (p.4)</p>

Fertilidad, embarazo y lactancia	<p>No se debe administrar en mujeres en periodo de lactancia o embarazo.</p> <p>No se han realizado estudios específicos sobre la fertilidad. (p.2)</p>
Reacciones adversas	<p>Muy frecuentes: dolor de cabeza, dolor en el sitio de inyección, fiebre dentro de los 14 días siguientes de la inyección, astenia y mialgias.</p> <p>Frecuentes: eritema, hematoma, hinchazón y prurito en el sitio de inyección.</p> <p>Poco frecuentes: infecciones en las vías respiratorias superiores, linfadenopatías, mareos, migraña, dolor orofaríngeo, tos, rinorrea, náuseas, erupción cutánea, urticaria, dolor de cuello, artralgia, induración en el lugar de inyección. (p.7)</p>
Mecanismo de acción	<p>Tras su administración, el virus se replica localmente y se producen anticuerpos neutralizantes con respuesta inmunitaria mediada por células, específica para los cuatro serotipos del dengue. (p.8)</p>
Lista de excipientes	<p>Polvo: Aminoácidos esenciales (L-</p>

	fenialanina) Aminoácidos no esenciales Clorhidrato de L-arginina Sacarosa D-trehalosa dihidrato D-sorbitol Trometamol Urea Diluyente para reconstitución: Cloruro de sodio Agua para inyectable (p.12)
Incompatibilidades	En ausencia de estudios de incompatibilidad, no se debe mezclar con ninguna otra vacuna o medicamento inyectable. (p.12)
Periodo de validez	36 meses (p.12)
Precauciones de eliminación y manipulación	Se debe evitar el contacto con desinfectantes ya que podría inactivar los virus vacunales. (p.13)
Fabricante	Sanofi Pasteur, Francia. (p.14)

Nota: Sanofi Pasteur, 2015, pp. 2-14.

Para el 11 de enero del 2018, la indicación de vacuna no ha cambiado, sin embargo, los documentos de etiquetado incluyen una nueva advertencia acerca de las personas que no han sido infectadas por el virus del dengue o en las cuales no se conoce dicha información. Además, se recomienda dar seguimiento de largo plazo a las personas vacunadas con infección previa por dengue, en las cuales exista un beneficio claro y sustentable al ser vacunados.

Disposiciones de la Dirección de Regulación de Productos de Interés Sanitario de Costa Rica

Según la Dirección de Regulación de Productos de Interés Sanitario de Costa Rica (2018), se deben acatar, a nivel nacional, las siguientes disposiciones:

- Vacunación en el caso de personas infectadas por el virus del dengue con información fundamentada por medio de pruebas serológicas. (p.3)
- Evitar vacunación en personas que no hayan sido infectadas por el virus del dengue y en los que dicha información se pueda fundamentar por medio de pruebas serológicas. (p.3)

En el caso de personas cuya información relacionada con su estado serológico no se puede determinar se plantea lo siguiente.

Nueva vacunación

- Es recomendable la vacunación cuando los beneficios superan los riesgos potenciales, en personas que vivan en áreas con una alta seroprevalencia del dengue o donde los datos epidemiológicos indican una alta prevalencia del virus del dengue. Además, hay que evaluar la probabilidad de una infección previa antes de aplicar la vacuna. (p.3)

Vacunación en curso

- En personas que ya recibieron una o dos dosis de la vacuna sin datos disponibles para informar si el riesgo es equivalente, menor o mayor si se completa la serie de vacunación, se observó un aumento de la respuesta inmunitaria después de las tres dosis de la vacuna en comparación con una o dos de esta; sin embargo, se desconoce el riesgo a largo plazo.

No obstante, se desconoce cómo afecta esto en el riesgo a más largo plazo, por lo cual es de suma importancia que los profesionales en salud informen sobre la existencia de estos riesgos antes de aplicar las dosis restantes. (p.3)

Esquema básico de vacunación en Costa Rica

Una de las prioridades fundamentales de la salud pública en nuestro país es el control y la prevención de las enfermedades inmunoprevenibles, siendo este pionero al introducir nuevos biológicos en el esquema de inmunización desde el siglo XVII, vacunando contra la viruela y, en la década de los 50, contra la difteria, tosferina y tétanos, haciéndose posteriormente, ante el brote de poliomielitis, la primera campaña de vacunación a nivel nacional. (Zúñiga, Sánchez, Fernández, Ramírez, Salazar, y Arroba, 2013, p.6)

La toma de decisiones basadas en evidencia científica y el análisis de la situación de la salud se han actualizado sistemáticamente el esquema de vacunación a nivel nacional, esfuerzos que han permitido controlar enfermedades como la difteria desde 1976, tétanos en 1988, poliomielitis en 1994 y el sarampión en 1999, reduciendo de esta manera las brechas sociales para avanzar hacia una mayor equidad. Según el Ministerio de Salud de Costa Rica (2012), el esquema de vacunación oficial en niños menores de 6 años es el siguiente:

- **BCG (Bacilo CalmetteGuerin):** una dosis en recién nacidos.
- **Hepatitis B:** una dosis en recién nacidos, 2 y 6 meses.
- **Rotavirus:** una dosis a los 4 y 6 meses.
- **DTPa (Difteria, Tétanos y Pertussis acelular):** una dosis a los 2,4,6 y 15 meses, y entre los 4-6 años.

- **Hib (Haemophilus Influenzae tipo B):** una dosis a los 2,4,6 y 15 meses.
- **Vacuna de Poliovirus Inactivado:** una dosis a los 2,4,6 y 15 meses, y entre los 4-6 años.
- **Neumococo 13 Valente:** una dosis a los 2,4 y 15 meses.
- **Influenza trivalente:** Anual para grupos de riesgo.
- **SRP (Sarampión, Rubéola y Paperas):** una dosis a los 15 meses y al ingreso escolar.
- **Varicela:** una dosis a los 15 meses.

Según la Norma Nacional de Vacunación (2013) se debe tener en consideración el siguiente listado de definiciones.

Agente infeccioso

Microorganismo (virus, bacteria, hongo o parásito) que puede causar una enfermedad. (Norma Nacional de Vacunación, 2013, p.9)

Anafilaxia

Reacción inmunológica generalizada de un organismo, ante el contacto con un alérgeno con el que anteriormente ya había tenido contacto, desde las más graves complicaciones hasta las potencialmente mortales. (Norma Nacional de Vacunación, 2013, p.9)

Anticuerpo

Son las moléculas de la inmunidad humoral específica cuya principal función fisiológica es la defensa contra los microorganismos extracelulares y las toxinas producidas por los distintos agentes microbianos. (Norma Nacional de Vacunación, 2013, p.9)

Antígeno

Sustancia que induce la formación de anticuerpos debido a que el sistema inmune la reconoce como una amenaza. Esta sustancia puede ser extraña proveniente del ambiente o formada dentro del cuerpo (como toxinas virales o bacterianas). (Norma Nacional de Vacunación, 2013, p.9)

Antitoxina

Anticuerpo capaz de neutralizar la acción tóxica de un antígeno. (Norma Nacional de Vacunación, 2013, p.9)

Control

Conjunto de acciones, programas y operaciones continuas dirigidas a reducir la incidencia y / o prevalencia de un evento de salud a niveles tales que dejan de constituir un problema de salud pública. (Norma Nacional de Vacunación, 2013, p.9)

Dosis de refuerzo

Dosis adicional de una vacuna o toxoide con objeto de incrementar y prolongar su efecto inmune. (Norma Nacional de Vacunación, 2013, p.9)

Eficacia vacunal real

Es el efecto directo de la vacuna más el efecto indirecto aportado por la inmunidad colectiva. (Norma Nacional de Vacunación, 2013, p.9)

Efecto adverso

Reacción indeseable que ocurre tras una vacunación. Puede ser causada por el producto vacunal, reacción inmunológica del individuo o por el procedimiento de vacunación. (Norma Nacional de Vacunación, 2013, p.9)

Eficacia vacunal teórica

Grado de protección contra una infección determinada conferido por la vacuna. Se expresa como porcentaje de vacunados en una situación controlada, que han adquirido un nivel de anticuerpos establecidos según el biológico utilizado. (Norma Nacional de Vacunación, 2013, p.9)

Eliminación

Ausencia de casos, en un lugar y tiempo determinado, aunque persista el agente causal. (Norma Nacional de Vacunación, 2013, p.9)

Erradicación

Desaparición en un área continental, en un tiempo determinado, tanto de casos de enfermedad como del agente causal. (Norma Nacional de Vacunación, 2013, p.9)

Esquema de vacunación oficial

Listado de vacunas con sus respectivos períodos de aplicación que son recomendados y deben ser recibidas en forma obligatoria por las poblaciones meta definidas por la Comisión Nacional de Epidemiología y Vacunación, con base en la evidencia científica, el perfil epidemiológico nacional o subnacional. Este esquema será de acceso gratuito y obligatorio. (Norma Nacional de Vacunación, 2013, p.9)

Esquemas especiales

Listado de vacunas con sus respectivos períodos de aplicación, que son recomendados en forma facultativa para poblaciones consideradas especiales por tener alguna condición que sea definida como de riesgo que sea oficializado por parte de la Comisión Nacional de Vacunación y Epidemiología. (Norma Nacional de Vacunación, 2013, p.10)

Programa de vacunación

Proceso que incluye una serie de actividades implementadas por el sistema nacional de salud y dirigidas con el objetivo de inmunizar a la población para la prevención de las enfermedades inmunoprevenibles. Ha constituido uno de los mayores éxitos de la Salud Pública, además de prevenir a nivel individual determinadas infecciones, también ha permitido el control y casi la eliminación de enfermedades que presentaban un grave problema sanitario. (Norma Nacional de Vacunación, 2013, p.12)

Serotipo

Subpoblación antigénicamente distinta de una especie de microorganismo infeccioso, que se diferencia de otras subpoblaciones por medio de pruebas serológicas. Las respuestas inmunitarias

frente a un serotipo de microorganismos pueden proteger o no, según el caso, frente a otro serotipo. (Norma Nacional de Vacunación, 2013, p.13)

Clasificación de las vacunas

Según la Norma Nacional de Vacunación (2013), las vacunas se clasifican como se muestra a continuación:

Tabla 6. Tipos de vacunas

Tipo de vacuna	Definición
<p style="text-align: center;">Vivas Atenuadas</p>	<p>Resultan de la modificación, por medio de laboratorio, de un virus o de una bacteria que es atenuada o debilitada mediante procesos tecnológicos, siendo más lábiles a los cambios de temperatura.</p> <p>Estas, al estar vivas, interfieren con los anticuerpos circulantes, ya que para que sean efectivas deben replicarse en el organismo, provocando una respuesta inmune similar a la infección natural, pero sin producir manifestaciones clínicas.</p> <p>Se clasifican en:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bacterianas: vacuna contra la tuberculosis (BCG) ▪ Virales: vacuna contra sarampión, rubéola y paperas, vacuna oral contra polio, vacuna contra varicela. (p.19)

<p>Inactivadas de células enteras o fraccionadas</p>	<p>Son producidas por el crecimiento de la bacteria o del virus en un medio de cultivo, el cual es inactivado por calor o productos químicos, produciéndose la muerte del agente y que no se pueda replicar (no cause enfermedad).</p> <p>Pueden ser:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Células enteras: origen viral (vacuna contra Hepatitis A, vacuna inactivada contra la poliomielitis, vacuna antigripal trivalente, antirrábica) o de origen bacteriano (vacuna de pertussis de células enteras).▪ Fraccionadas: cuando el agente infeccioso es tratado para purificar solamente uno de sus componentes. Pueden ser:<ul style="list-style-type: none">-Basadas en proteínas: incluyen los toxoides preparados a partir de toxinas obtenidas de cultivos bacterianos que son sometidos a modificaciones químicas o térmicas, ejemplo Toxoide tetánico y toxoide diftérico o las subunidades que se desarrollan a partir de fracciones de virus o bacterias, como la vacuna contra Hepatitis B.-Basadas en polisacáridos: compuestas de polisacáridos puros
---	--

	<p>de la pared celular de la bacteria, por ejemplo, la vacuna antineumocócica 23 valente o pueden ser vacunas conjugadas, si el polisacárido está ligado químicamente a una proteína, por ejemplo, la vacuna 13-valente y vacuna contra Haemophilus influenzae tipo b. (p.19)</p>
--	---

Nota: Norma Nacional de Vacunación, 2013, p.19.

Sistema de información y registro de vacunas

El Sistema Nominal de Vacunación (SINOVAC) es una herramienta para monitorear, registrar y seguir el programa nacional de vacunación, en el cual se comunican e integran los sistemas de registros de vacunas existentes tanto a nivel local y regional, como nacional, facilitando de esta manera el análisis de la información.

Su propósito es proveer un sistema individual, nominal e integrado de información que sea, además de confiable, oportuna, de todas las vacunas aplicadas a nivel nacional, siendo indispensable apoyar la meta de alcanzar el 100% de las coberturas de vacunación; por ende, reduce la duplicidad y favorece la oportunidad y veracidad de la información por medio de la comunicación electrónica de la información. (Norma Nacional de Vacunación, 2013, p.73).

La arquitectura WEB del SINOVAC permite:

- Almacenar datos de las vacunas aplicadas de manera individual.

- Captar a los niños desde el inicio del calendario de vacunación.
- Registrar las vacunas dentro de las primeras cuatro semanas del nacimiento.
- Acceder a la información de vacunas al momento de la atención.
- Recibir y procesar información de otros sistemas dentro de un mes de administración de la vacuna.
- Determinar automáticamente las necesidades de vacunación de las personas.
- Dar seguimiento individualizado y personalizado sobre el estado de vacunación.
- Proveer notificaciones automáticas para las personas que requieren de aplicación de vacunas.
- Proveer reportes por grupos de edad, área geográfica, entre otras variables.
- Sistema de recuerdo/llamada de las vacunas y refuerzos.
- Localizar a la población en riesgo que presentan bajas coberturas de vacunas.
- Facilitar el acceso a la información por parte de los profesionales de la salud para completar esquemas de vacunas y evitar la repetición innecesaria de dosis.
- Proteger la confidencialidad de la información.
- Garantizar la seguridad, integridad y oportunidad de la información. (p.73)

Roles y responsabilidades

Según la Norma Nacional de Vacunación (2013), los roles y las responsabilidades son los siguientes.

Nivel nacional

Ministerio de Salud

- Administrar la base de datos interinstitucional.
- Administrar el mantenimiento de usuarios a nivel nacional.
- Analizar e incluir nuevos requerimientos al sistema de información.
- Conducir y coordinar la gestión interinstitucional del sistema de información.
- Consultar y analizar información para la ejecución de sus funciones.
- Custodiar los programas y fuentes del sistema de información.
- Definir y mantener actualizados los estándares de carácter nacional en relación con la tecnología de la información en salud, requerimientos de comunicaciones, *hardware* y *software*, modelos de datos, codificaciones, formularios, etc.
- Definir y mantener actualizados los parámetros y catálogos de datos del sistema de información.
- Mantener la seguridad y confidencialidad del sistema de información.

- Mantener respaldos en forma electrónica de la bodega de datos nacional.
- Proporcionar los formatos, estructuras y otra información técnica de los sistemas con los que deberá interactuar el sistema, de índole nacional.
- Proveer soporte técnico a la infraestructura de comunicaciones, de hardware y de software a los usuarios del sistema de información del MINSA. (p.74)

Caja Costarricense de Seguro Social

- Consultar y analizar información para ejecutar sus funciones.
- Definir y mantener actualizados los estándares de carácter institucional en relación con la tecnología de información en salud. requerimientos de comunicaciones, *hardware* y *software*, modelos de datos, codificaciones, formularios y otros.
- Proporcionar los formatos, las estructuras y otra información técnica de los sistemas con los que deberá interactuar el sistema, de índole institucional.
- Proporcionar la información sobre vacunas en los formatos establecidos por el MINSA.
- Proveer soporte técnico a la infraestructura de comunicaciones, de hardware y de software a los usuarios del sistema de información de la CCSS.
- Dar seguimiento a nuevas necesidades y requerimientos para presentar al MINSA. (p.75).

Nivel regional

Ministerio de Salud

- Consultar vacunas aplicadas en los diferentes centros de salud públicos y privados pertenecientes a las diferentes direcciones de áreas rectoras de Salud de cada dirección regional del MINSA.
- Una persona del nivel regional contará con el permiso de “editar vacunas” para los cambios y las mejoras necesarias.
- Verificar registro de vacunas realizado por la DARS y, de ser necesario por alguna situación especial, se podrá realizar el registro. (p.75).

Caja Costarricense de Seguro Social

- A nivel regional, los usuarios de la CCSS, según el perfil de los parámetros designados, pueden consultar y analizar la información disponible en el SINOVAC.
- Proporcionar la información en los formatos establecidos por el MINSA. (p.75).

Nivel local

Ministerio de Salud

- Consultar y analizar vacunas aplicadas en los diferentes centros de salud públicos y privados pertenecientes a la dirección de área rectora de Salud correspondiente.
- Registrar vacunas aplicadas.

- Una persona del nivel local contará con el permiso de “editar vacunas” para los cambios y mejoras necesarias. (p.75).

Caja Costarricense de Seguro Social

- Proporcionar la información en los formatos establecidos por el MINSA.
- Registrar vacunas aplicadas. (p.75).

Nivel privado (clínicas y hospitales)

- Consultar vacunas aplicadas.
- Editar la información de las vacunas aplicadas en el centro privado respectivo, con el fin de realizar los cambios y mejoras necesarias.
- Registrar vacunas aplicadas en el centro privado respectivo. (p.76)

Fondo Rotatorio de la Organización Panamericana de la Salud

Definición

Desde su creación en 1977, el Fondo Rotatorio de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) es un mecanismo de cooperación solidaria mediante el cual se compran vacunas, jeringas y suministros afines, en nombre de los estados miembros participantes (41 países y territorios de América Latina y El Caribe); de esta manera, ha ayudado a que los estos protejan sus poblaciones de enfermedades tales como poliomielitis, sarampión, fiebre amarilla, rotavirus y papiloma humano. (OPS, 2018, p.1)

Figura 13. Fondo Rotatorio de la Organización Panamericana de la Salud



Nota: OPS, 2018, p.1.

Necesidad

Hace más de 30 años, aproximadamente, por medio de Programas de inmunización de los estados miembros, se ha cumplido con el abastecimiento continuo de productos que cumplen con altos estándares de calidad y a un menor costo, debido a la economía de escala. Con base en el principio de equidad, cada país tiene acceso al mismo producto a través del Fondo Rotatorio sin importar la economía del país que lo solicite. (OPS, 2018, p.2)

El Fondo Rotatorio de la Organización Panamericana de la Salud es necesario por las siguientes razones:

1. Apoya la sostenibilidad financiera de los programas nacionales de inmunización.
2. Garantiza el acceso de vacunas de alta calidad a un precio más bajo.
3. Promueve la introducción rápida y equitativa de nuevas vacunas.

Funcionamiento

Se establece que todos los estados miembros participantes deben aportar un 4,25% del valor neto de compra a un fondo común, donde el 3% es utilizado como capital de trabajo para obtener una línea de crédito según se requiera, por lo general, con un pago a 60 días posterior al arribo de los productos y el 1,25% restante para sufragar gastos de administración de las actividades de compra. (OPS, 2018, p.3)

El Fondo Rotatorio de la Organización Panamericana de la Salud funciona de la siguiente manera:

1. Ayuda a los países a estimar sus necesidades de vacunas e insumos relacionados.
2. Consolida órdenes de modo que las vacunas pueden ser adquiridas en grandes cantidades a un precio más bajo.
3. Coordina y supervisa los envíos de las vacunas.

Beneficios claves para los países

Los beneficios claves para los países son los siguientes:

1. Apoya a la eliminación y reducción de las enfermedades prevenibles por vacunación.
2. Crea economías de escala que permiten las compras a granel a un menor precio.
3. Garantiza el suministro continuo y fiable.
4. Permite un acceso fácil y sostenible a la línea de crédito.
5. Proporciona vacunas precalificadas por la OMS y productos relacionados seguros, efectivos y de alta calidad. (OPS, 2018, p.4)

Beneficios claves para los proveedores

Los beneficios claves para los proveedores son los siguientes:

1. Garantiza el pago oportuno y la demanda sostenible.
2. Facilita la planificación de la producción.
3. Proporciona un punto único de acceso a 41 países y territorios. (OPS, 2018, p.5)

Logros principales a nivel de las Américas

Los logros principales a nivel de las Américas son:

1. Ayuda a los estados miembros a cubrir más del 95% de los costos de la vacunación con presupuestos nacionales.
2. Ha ayudado a alcanzar cobertura de vacunación de más del 93% y ha acercado a la región a su meta de cobertura de por lo menos el 95% por distrito.
3. Ha ayudado a eliminar la poliomielitis, el sarampión y rubeola.
4. Ha facilitado la introducción rápida y equitativa de nuevas vacunas, como aquellas contra la neumonía, el rotavirus y el virus del papiloma humano. (OPS, 2018, p.6)

Participación

Según los procedimientos operativos para la compra de vacunas, jeringas y otros insumos relacionados, por medio del Fondo Rotatorio de la Organización Panamericana de la Salud (2015), los estados miembros de la OPS deben cumplir con los siguientes requisitos:

1. Asignar un rubro en el presupuesto nacional destinado a cubrir costos por vacunas y jeringas.
2. Nombrar un director de Programa Ampliado de Inmunización (PAI) facultado para elaborar y ejecutar el programa.
3. Formular un plan a nivel nacional de operaciones que sea integral y realista, por un periodo de al menos cinco años, ajustado a las políticas generales del PAI en las Américas

y de acuerdo con las recomendaciones del Grupo Consultivo Técnico (GCT) sobre enfermedades prevenibles por vacunación y las directivas del Consejo Directivo de la OPS. (p.3).

De cumplirse los requisitos mencionados, los representantes de la OPS en los países, por medio de la Unidad de Inmunización del Área de Salud Familiar y Comunitaria (FGL/IM) de la OPS, comunican a los estados miembros los candidatos, con la finalidad de seleccionar aquellos que sean óptimos. (p.3).

Capitalización

En la Resolución CD52/15 (2013), el Consejo Directivo de la OPS estableció que el cargo aplicable en las compras de insumos para la salud pública, incluyendo vacunas, jeringas e insumos, debe ser del 4,25% sobre el costo neto de los productos, excluyendo los gastos de envío y seguro. Además, el Fondo Rotatorio de la Organización Panamericana de la Salud puede recibir contribuciones económicas por parte de los estados miembros y asociados, razón por la cual la capitalización de esta sigue en aumento, esto a su vez facilita la participación de más países y la introducción de nuevas vacunas en los programas nacional de inmunización. (p.3)

Calculo de las necesidades de vacunas y jeringas

Se calculan las necesidades de vacunas y jeringas cuando los estados miembros llenan los siguientes formularios:

1. Formulario 173-1 para vacunas.
2. Formulario 173-2 para jeringas.

Deben indicar la necesidad anual de jeringas y vacunas, las directrices actualizadas de entrega y un calendario de días feriados nacionales durante el año siguiente, dichos formularios se entregan a FGL/IM a más tardar el 15 de julio del año anterior.

Con la finalidad de lograr una sostenibilidad del suministro, los estados miembros pertenecientes al Fondo prepararan un cálculo de las necesidades por medio de las herramientas 173 de la OPS mencionadas. (p.4).

Una vez recibido el formulario, se unifica un cálculo regional de las necesidades de cada país con respecto a tipo de vacuna y tamaño de vial, por ejemplo, una dosis, 10 dosis, 20 dosis, etc., así como las jeringas respectivas.

La información posteriormente se enviará al PRO para dar inicio a su proceso de licitación en agosto, la FGL/IM solicitará a cada estado miembro confirmar sus necesidades trimestrales o informar cualquier cambio con cinco meses de anticipación al trimestre en cuestión, ya sea mediante fax o correo electrónico. (p.4).

Si un estado miembro no confirma sus necesidades trimestrales de manera oportuna, se limita la capacidad de respuesta del proveedor, alterando que el proceso de compra de las jeringas y vacunas no sea fiable, sostenible y oportuno. Sin embargo, de suceder esto el Fondo Rotatorio de la OPS intentará encontrar proveedores alternativos. (p.4).

Calidad de las vacunas, las jeringas y los insumos relacionados

Los criterios de calidad que deben cumplir las vacunas adquiridas por medio del Fondo Rotatorio se basan en las normas internacionales, de la siguiente manera:

1. Vacunas incluidas en el Sistema de Precalificación de las Naciones Unidas: solo podrán adquirirse por medio del Fondo aquellas que hayan sido precalificadas y que se encuentren en la última versión actualizada de la lista de la OMS de vacunas para compra por dichos organismos.
2. Vacunas no incluidas en el Sistema de Precalificación: se aceptarán su registro y liberación de lotes a los siguientes organismos nacionales de reglamentación:
 - Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.
 - Agencia Europea de Medicamentos.
 - Dirección de Productos Biológicos y Terapias Genéticas de Canadá.
 - Administración de Buenas Prácticas Terapéuticas de Australia.
 - Administración de Alimentos y Medicamentos de Corea (KFDA).
3. Agujas y jeringas desechables y autodesactivables: deben cumplir con los criterios de calidad establecidos por las normas de la Organización Internacional de Normalización (normas ISO) para jeringas y agujas.
4. Equipos de cadena de frío adquiridos por medio del Fondo: deben cumplir con las normas de la Comisión Electrotécnica Internacional para equipos electromecánicos y electromédicos.

Es de suma importancia mencionar que los estados miembros pueden solicitar el registro del producto al organismo de reglamentación del país, además, la OPS solicitará certificados de buenas prácticas de manufactura, sistemas de calidad, protocolos de producción, control de calidad, certificado de esterilidad y realizarán pruebas aleatorias de laboratorio a muestras seleccionadas. (p.5).

Compra de vacunas y jeringas

Concluido el proceso de licitación, el PRO debe establecer acuerdos anuales con los proveedores para el siguiente año, haciendo mención de los plazos, las condiciones y los precios que guiarán la colocación de los pedidos individuales, para satisfacer las necesidades trimestrales de cada estado miembro en específico.

Posteriormente, los pedidos individuales se harán dentro del marco de los acuerdos establecidos, donde como parte del proceso de orden de compra se verificará si el estado miembro posee una situación crediticia oportuna, o sea, que no se haya atrasado más de 60 días en el pago a su acreedor.

La FGL/IM enviará el pedido al Área de Gestión de Recursos Financieros (FRM) de la OPS, que certificará que se cuente con fondos y luego comprometerá los fondos por el costo calculado del pedido.

Los pedidos se realizarán de acuerdo con el origen del recurso financiero, de esta manera:

1. Si se utilizan recursos financieros del Fondo Rotatorio, se asignarán a la cuenta del Fondo Rotatorio (PQ001) (cantidad máxima de la cuenta US\$3 millones).
2. Si los pedidos pagados por adelantado de los Estados Miembros se asignarán a la cuenta de pagos por adelantado (PQ002).

Además, se establece que las vacunas suministradas no pueden tener una fecha de caducidad menor a 12 meses, si no se cumple con esta pauta, se pedirá autorización al estado miembro para realizar el pedido, en cambio, si alguno decidiera cancelar o disminuir un pedido cuando este ya

se haya enviado al proveedor, deberá notificarlo en pro de 45 días antes de la fecha de despacho. Si no se recibe a tiempo, será responsable de cualquier cargo adicional ocasionado o hasta del valor total del pedido. (p.6).

Entrega de las vacunas, las jeringas e insumos relacionados

El PRO es el encargado de realizar los acuerdos con los proveedores y sus agentes de carga para el despacho y envío oportuno de todos los pedidos de vacunas y jeringas realizados por los estados miembros, así mismo enviará copia de los pedidos a cada uno según corresponda.

Al llegar el pedido de las vacunas, jeringas e insumos relacionados con el destino final, el estado miembro será responsable de realizar los trámites de aduana correspondientes.

De acuerdo con el tipo de producto, antes del despacho se le proporcionarán los siguientes documentos al estado miembro:

- Carta de porte aéreo o el conocimiento de embarque.
- Certificado de análisis por lote.
- Certificado de liberación por lote del organismo nacional de reglamentación.
- Certificado del seguro.
- Certificado de venta libre.
- Factura comercial y la lista de embalaje.

- Licencia del organismo nacional de reglamentación del país de origen.
- Resumen del protocolo de producción y control de calidad, de conformidad con las normas de la OMS. (p.7)

Facturación, pagos y cobros

La facturación, los pagos y cobros están a cargo del PRO, el cual debe examinar las facturas comerciales y comprobantes para verificar su exactitud. Una vez aprobada, se la enviará al FMR para su pago y para que se facture al estado miembro. Será emitida en dólares estadounidenses con la siguiente leyenda:

SI AÚN NO SE HA CANCELADO EL SALDO, SE DEBE REALIZAR EL PAGO DENTRO DE LOS 60 DÍAS POR MEDIO DE UNA TRANSFERENCIA INTERNACIONAL A: CITIBANK, 111 WALL STREET, NUEVA YORK, NY 10043, A NOMBRE DE LA OFICINA SANITARIA PANAMERICANA, CÓDIGO SWIFT CITIUS33, NÚMERO DE ABA 021000089, ACCT No. 3615-9769 O DE UN CHEQUE EN DÓLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE UN BANCO DOMICILIADO EN LOS ESTADOS UNIDOS Y A LA ORDEN DE LA OFICINA SANITARIA PANAMERICANA.

Los pagos con su respectiva identificación deben ser acreditados por medio de las facturas correspondientes, y de igual manera, en dólares estadounidenses. Únicamente en circunstancias excepcionales, se podrán recibir pagos en moneda nacional, previa consulta con la representación de la OPS/OMS correspondiente, aplicando exclusivamente el tipo de cambio oficial del sistema de las Naciones Unidas para la fecha en que los fondos son recibidos y con autorización previa por escrito del Jefe de Tesorería de la OPS. (p.9)

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

En el siguiente capítulo se encontrará una descripción de la presente investigación, reuniendo características tales como: método, fuentes de información, criterios de inclusión y exclusión y categorías de análisis.

Método

Este trabajo de investigación se realizará bajo la modalidad de revisión bibliográfica, por medio del análisis de los datos de cada artículo científico, metaanálisis y publicación relacionada con la eficacia y seguridad de la vacuna contra el dengue CYP-TDV en niños mayores de 9 años.

Para seleccionar los artículos y las publicaciones, se tomaron en cuenta, como criterios de inclusión, aquellos cuya vigencia no fuese menor a 10 años, comprendiendo un periodo del 2012 al 2018; únicamente en español e inglés y referidos a la eficacia y seguridad de la vacuna contra el dengue CYP-TDV en pacientes pediátricos, adolescentes y adultos. Además, la información contenida será principalmente a nivel internacional, por la reciente fecha de lanzamiento de la vacuna contra el dengue CYP-TDV

Se excluyeron aquellos artículos científicos, metaanálisis y publicaciones cuya vigencia fuese mayor a 10 años, comprendiendo un periodo del 2012 al 2018, que no sean en español e inglés.

Fuentes de información

Las fuentes de datos de esta investigación corresponden a metaanálisis y revistas científicas proporcionadas por bases de datos como EBSCO, Future Medicine, Medline y SciELO, lo cual permitirá determinar, mediante información actualizada, objetiva, oportuna y pertinente, el

conocimiento en cuanto a eficacia y seguridad de la vacuna CYD-TDV a nivel internacional, de cara a su viabilidad para implementarse en el esquema de vacunación de Costa Rica en niños mayores de 9 años, reuniendo un total de 15 artículos científicos.

Tabla 7. Fuentes de información

Artículo	Resumen
2012, Archuleta, Bouckenooghe, Chong, Crevat, Leong, Smith, Shek, Yong y Wartel, “Immunogenicity and safety of recombinant tetravalent dengue vaccine (CYD-TDV) in individuals aged 2–45 years”, Singapur.	En cuanto al perfil de seguridad, arroja cinco casos de interés en pacientes de entre 9 y 42 años, relacionados con la vacunación.
2013, Boaz, García, Villar, Medina, Miranda, Rivas, Spires y Thakur, “Safety and Immunogenicity of a Recombinant Tetravalent Dengue Vaccine in 9–16 Year Olds. A Randomized, Controlled, Phase II Trial in Latin America”, Estados Unidos.	Confirma un caso de encefalomiелitis diseminada aguda, a los siete días posteriores a la primera dosis de CYD-TDV.
2013, Bouckenooghe, Chan, Crevat, Hutagalung, Koh, Singh, Tan y Zhou, “Safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 2-11 years in Malaysia: A randomized, placebo-controlled, phase III study”, Malasia.	Con respecto a la seguridad de la vacuna, se encontró que no hubo diferencias significativas entre los grupos tratados y placebo.

<p>2014, Boaz, Bouckenoghe, Capeding, Chua, Frago, Hadinegoro, Hutagalung, Ismail, Tran, Langevin, Laot, Luong, Nallusamy, Pitisuttithum, Rusmil, Saville, Thisyakorn, Tornieporth, Van der Vliet, Wartel y Wirawan, "Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial", Filipinas.</p>	<p>Se documentaron 65% episodios de fiebre asociados directamente con la vacuna y 35% de estos niños fueron diagnosticados con dengue confirmado virológicamente, de los cuales 14 tuvieron dos episodios: cuatro en el grupo de la vacuna y 10 en el grupo de control.</p>
<p>2014, G.da Costa, Marques et al., "Safety, immunogenicity and efficacy of a recombinant tetravalent dengue vaccine: A meta-analysis of randomized trials", Brasil.</p>	<p>Las reacciones en el sitio de inyección que fueron mayoritariamente reportadas son el dolor en el 50,5% de los participantes del grupo CYD-TDV, contra el 60,4% del grupo placebo, y el eritema en el 10,5% y 14,5, respectivamente.</p>
<p>2015, Hernández y Santos, "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", México.</p>	<p>El beneficio de la vacuna contra el dengue CYP-TDV es la protección contra infecciones por DENV 3 y 4, hospitalizaciones, casos graves en niños mayores de 9 años y en quienes han tenido infección previa por dengue, pues funciona como una vacuna de refuerzo.</p>
<p>2017, Gailhardou et al., "Safety Overview of a Recombinant Live- Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine: Pooled Analysis of Data from 18 Clinical Trials", Estados Unidos.</p>	<p>En una paciente de entre 18 y 60 años, a los 28 días posteriores a la primera dosis, se reportó un aborto involuntario.</p>

<p>2016, Gessner y Smith, “Estimating the public health importance of the CYD-tetravalent dengue vaccine: Vaccine preventable disease incidence and numbers needed to vaccinate”, Singapur.</p>	<p>Enfatiza en que los resultados de eficacia obtenidos en ensayos controlados son importantes para obtener una aprobación regulatoria, pero la implementación debe ser por su impacto en la salud pública del país.</p>
<p>2016, Halstead y Russell, “Protective and immunological behavior of chimeric yellow fever dengue vaccine”, Estados Unidos.</p>	<p>Señalan que el estado serológico del paciente y la edad al momento de la vacunación influye en el perfil de seguridad.</p>
<p>2017, Halloran y Longini et al., “Dependency of Vaccine Efficacy on Pre-Exposure and Age: A Closer Look at a Tetravalent Dengue Vaccine”, Estados Unidos.</p>	<p>Con base en los ensayos CYD14 y CYD15, la eficacia contra los cuatro serotipos del dengue es 35.9% para niños ≤5 años, 65.6% para 6 - 8 años, 73.4% para 9 a 11 años, y 80.6% para mayores de 12 años.</p>
<p>2017, Araújo et al., “CYD-TDV dengue vaccine: systematic review and meta-analysis of efficacy, immunogenicity and safety”, Londres.</p>	<p>La eficacia vacunal es únicamente contra DENV2 en un 43% y DENV4 en un 77%.</p>
<p>2017, Agarwal, Angel et al., “The Immunogenicity and Safety of CYD-Tetravalent Dengue Vaccine (CYD-TDV) in Children and Adolescents: A Systematic Review”, Indonesia.</p>	<p>Confirma que la eficacia de vacuna en términos de inmunogenicidad y el perfil de seguridad reatogénicos son satisfactorios como un método de control para prevenir el dengue en niños y adolescentes.</p>

2017, Bates et al., “Clinical efficacy, Safety, and immunogenicity of a Live Attenuated Tetravalent Dengue vaccine (CYD TDv) in Children: A Systematic Review with Meta-analysis”, Singapur.	La eficacia vacunal contra los serotipos del dengue es para DENV1 y DENV2 15%, DENV3 75% y DENV4 77%.
2017, Bonaparte et al., “Genetic epidemiology of dengue viruses in phase III trials of the CYD tetravalent dengue vaccine and implications for efficacy”, Estados Unidos.	Se definió la epidemiología genética de los virus del dengue (DENV) en dos ensayos pivotaes de fase III de la vacuna, donde. según estimaciones. la eficacia de esta es mayor para el serotipo 4, contra el serotipo 1.
2018, Gailhardou, Skipetrova y Wartel, “Dengue vaccination during pregnancy- An overview of clinical trials data.”, Francia.	Se reportan seis casos de importancia en embarazadas relacionados con la administración de la vacuna.

Nota: Elaboración propia. (2018).

Categorías de análisis

Las categorías de análisis de esta investigación son las siguientes.

Categoría 1. Vacuna CYP-TDV.

Vacuna tetravalente con virus atenuados vivos indicada para prevenir el dengue producido por los serotipos 1, 2, 3 y 4, en personas de nueve a 45 años que viven en zonas endémicas. (Alain y Jaramillo, 2016, p. 1)

Categoría 2. Eficacia.

Según la Real Academia Española (2018), es la capacidad de lograr el efecto que se desea o se espera y la efectividad es sinónimo de eficacia.

Categoría 3. Seguridad.

Para efectos de esta investigación, el término hace referencia a la cualidad que posee la vacuna contra el dengue CYP-TDV de no producir en el paciente desviaciones del objetivo terapéutico.

Categoría 4. Implementación.

Para efectos de esta investigación, el término hace referencia a que la vacuna contra el dengue CYP-TDV esté al alcance de la toda la población costarricense de entre 9 a 45 años por medio de su distribución a través de la CCSS.

Categoría 5. Esquema básico de vacunación de Costa Rica.

Establecido por la Comisión Nacional de Vacunación y Epidemiología de Costa Rica, avalado y definido por Decreto Ejecutivo del MINSA. Contempla las vacunas que se ofrecen de forma universal por los servicios de salud a nivel nacional, abarcando a toda la población por medio de esquemas recomendados para poblaciones específicas de alto riesgo. (Norma de Vacunación, 2013, p.2.)

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

El presente capítulo tiene como finalidad discutir los resultados con base en los objetivos formulados en el Capítulo I, por lo cual, por medio de subtítulos, se hará mención de estos y, posteriormente, el análisis correspondiente.

Eficacia de la vacuna contra el dengue CYD-TDV para cada uno de los serotipos de la enfermedad.

Tabla 8. Comparación de la eficacia por serotipos del dengue.

Estudio	Edad (años)	DENV1	DENV2	DENV3	DENV4
Boaz et al. (2014)	2 a 14	0%	50%	75%	75%
Bates et al. (2017)	2 a 5	15%	15%	75%	77%
Araújo et al. (2017)	2 a 12	No especificado	43%	No especificado	77%
Bonaparte et al. (2017)	9 a 16	No especificado	50,2%	No especificado	58,3%
Halloran y Longini et	5 a 12	Seronegativo 0%	Seronegativo 0%	Seronegativo No	Seronegativo 51,2%

al. (2017)		Seropositivo 70,2%	Seropositivo 67,9%	especificado Seropositivo 77,5%	Seropositivo 89,9%
Hernández y Santos (2015)	9-45	CYD14 50%	CYD14 35%	CYD14 78,4%	CYD14 75,3%
		CYD15 50,3%	CYD15 42,3%	CYD15 74%	CYD15 78%
Promedios		30,9%	37,9%	76,0%	72,7%

Nota: Elaboración propia. (2018).

Boaz et al. (2014), autores del artículo “Eficacia clínica y seguridad de una nueva vacuna tetravalente contra el dengue en niños sanos de Asia: una fase 3, aleatorizada, enmascarada por observadores y controlada por placebo”, realizaron un estudio clínico en cinco países de Asia-Pacífico: Filipinas, Indonesia, Malasia, Tailandia y Vietnam, con una población de estudio de entre 2 y 14 años, los cuales recibieron tres dosis de la vacuna CYD-TDV o placebo en los meses 0, 6 y 12. (p.1359)

Los resultados indican que la eficacia de la vacuna fue mayor en los participantes con anticuerpos neutralizantes del dengue preexistentes que en aquellos seronegativos y en las cohortes de mayor edad, además la eficacia por país fue consistente con la estimación general, que oscila el 51% en Vietnam y el 79% en Malasia.

En cambio, la eficacia de la vacuna contra la fiebre hemorrágica del dengue fue del 80% después de una o más dosis y 88%, después de tres. (p.1361)

Estos datos son relevantes para la investigación en desarrollo, ya que la vacunación en esta población proporcionó reducciones clínicamente importantes en los ingresos hospitalarios y evitó el 80% de los casos de fiebre hemorrágica. Adicionalmente, la eficacia contra los serotipos del dengue que se muestra en la Tabla 8 fue del 75% contra el serotipo DENV3 y DENV4 y el 50% de los causados por el serotipo DENV1; sin embargo, no se encontró eficacia vacunal contra el serotipo DENV2.

Tomando en cuenta la mención de los autores de que más de dos tercios de los participantes del estudio fueron seropositivos al inicio del estudio, siendo la eficacia mayor estos, podría indicar que existe un marcador importante de exposición previa al dengue. Además, a pesar de la diferencia epidemiológica de la enfermedad al menos en el continente asiático, la eficacia de vacuna fue similar en los cinco países endémicos los cuales representan el 70% de la carga mundial de dengue.

Por otro lado, los autores Bates et al. (2017), en su estudio “Eficacia clínica, seguridad e inmunogenicidad de una vacuna viva atenuada de dengue tetravalente (CYD-TDV) en niños: una revisión sistemática con metaanálisis”, documentaron que la eficacia global de la vacuna CYD-TDV es estadísticamente significativa en un 54%, lo cual sugiere que la vacuna reduce el riesgo de adquirir infección por dengue en el grupo de intervención en relación con el grupo de control.

En cuanto a la eficacia específica del serotipo (Tabla 8), se mostró que es más efectiva contra el DENV4 en un 77%, seguido del DENV3 en un 75%, mientras que fue menor contra el DENV1 en un 15% y en contraste con lo mencionado por Boaz, et al, en el año 2014, para el serotipo DENV2 la eficacia vacunal reportada es de un 15%. (p.4)

Esta revisión sistemática y metaanálisis aporta a la investigación que la vacuna CYD-TDV es protectora contra la infección por dengue en general, sin embargo, su eficacia reducida contra el

DENV2 es preocupante, ya que este serotipo se relaciona con la infección severa por dengue y posee, aproximadamente, un doble de probabilidades de provocar dengue hemorrágico.

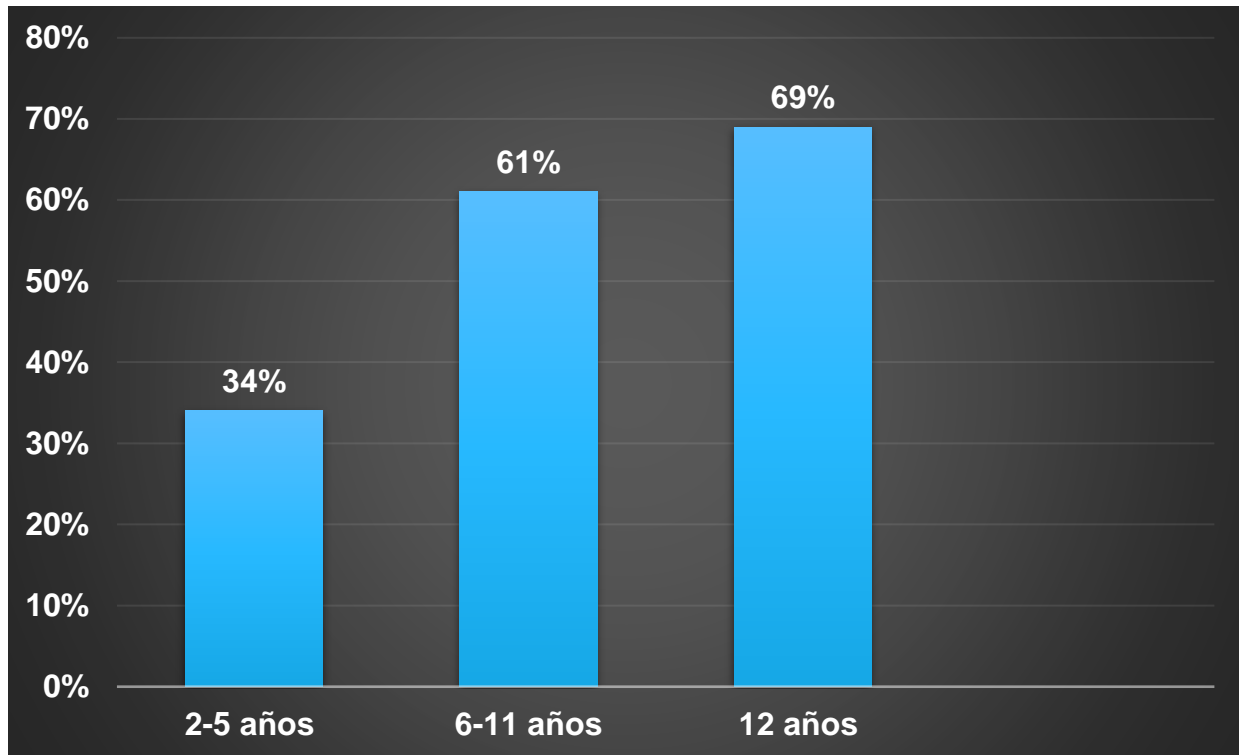
Se puede observar en este estudio que, al menos en Asia, la eficacia de la vacuna es reducida e, incluso, estadísticamente insignificante contra el DENV2 en comparación con América Latina, lo cual podría indicar que los anticuerpos inducidos por la vacuna neutralizan fácilmente a los latinoamericanos que son menos patógenos que la variante asiática.

Es de suma importancia tomar en cuenta que la evolución debida a la recombinación genética y la selección natural que se produce dentro de los serotipos del dengue individuales podría explicar la notable menor eficacia de la vacuna contra el DENV2 o esta podría deberse a que dicho serotipo sufrió alguna mutación que lo convirtió genéticamente diferente al incluido en la vacuna CYD-TDV, provocando una carencia o baja actividad neutralizante. (p.7)

En el artículo “Vacuna contra el dengue CYD-TDV: revisión sistemática y metaanálisis de eficacia, inmunogenicidad y seguridad” a cargo de Araújo et al. (2017), se señala que la eficacia global de vacuna es del 59% a los 28 días después de la tercera dosis y para los pacientes seropositivos al inicio del estudio fue de 78%.

Para los serotipos del dengue DENV4 y DENV2 (tabla 8), estos muestran los mejores y peores resultados, siendo 77% y 43%, respectivamente. Ello puede explicarse por medio de los estudios de clúster realizados en Tailandia, donde se establece que es necesario tener niveles más altos de anticuerpos neutralizantes para la protección contra el DENV2 en comparación con otros serotipos, debido a que la cepa puede cambiar su estructura a la temperatura corporal 37°C obteniéndose de esta manera una menor eficacia vacunal. (p.10)

Figura 14. Eficacia vacunal por edades.



Nota: Elaboración propia. (2018).

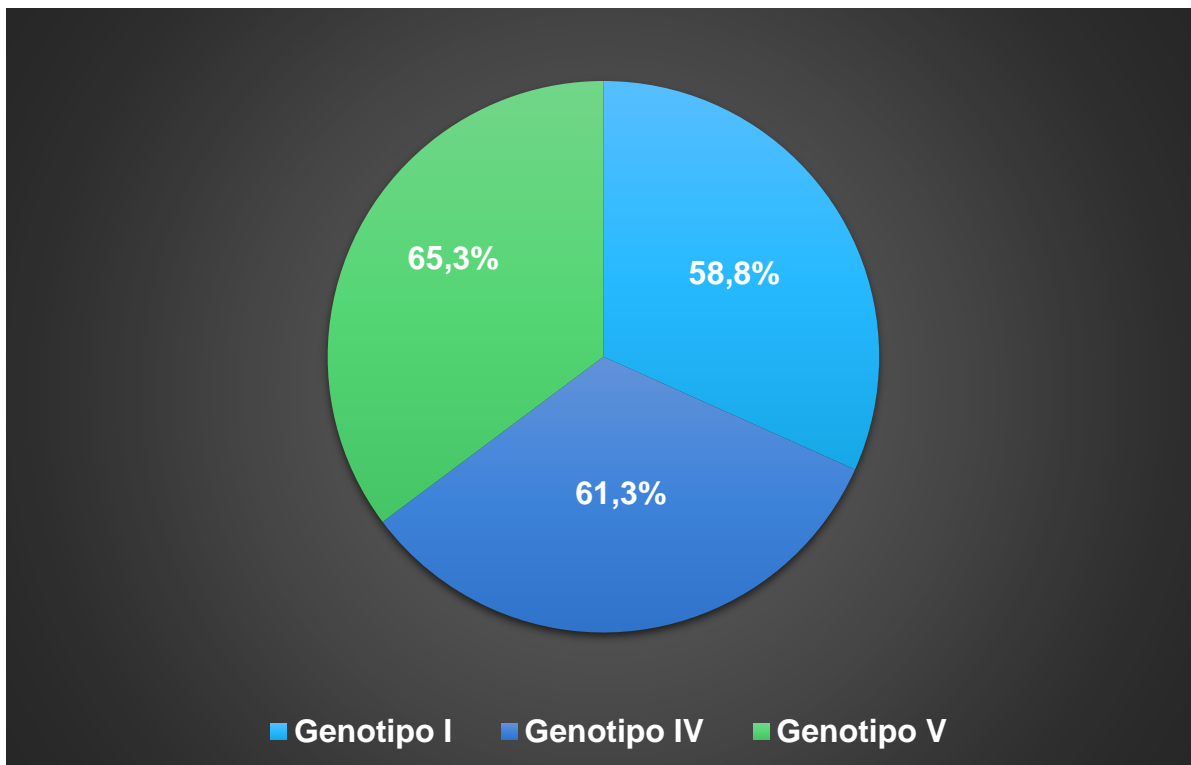
Tomando en cuenta la eficacia vacunal por edades que se muestra en la figura anterior, se señala que, en niños menores de nueve años, es menor, siendo los resultados por edades los siguientes: de 2 a 5 años, 34%; de 6 a 11 años, 61% y para 12 años, 69%.

Sin embargo, la edad no es el único factor que puede influir en la heterogenicidad de los hallazgos de eficacia en este estudio, ya que la seropositividad es otro factor relevante que considerar. En los participantes seropositivos se obtuvo los mejores resultados de eficacia, esto, por el lado positivo, sugiere que es conveniente adoptar la vacunación en países endémicos, pero al no ser efectiva en seronegativos, aunado al largo esquema de vacunación de 0,6 y 12 meses, se puede disminuir la utilidad de la vacuna. (p.12)

Los autores Bonaparte et al. (2017), en su estudio “Epidemiología genética de los virus del dengue en ensayos de fase III de la vacuna tetravalente contra el dengue CYD e implicaciones para la eficacia”, seleccionaron secuencias de genes E a partir de muestras de suero recogidas en los ensayos CYD14 y CYD15, 433 y 512, respectivamente.

La eficacia de la vacuna es en gran parte independiente del genotipo del virus, ya que, según los datos arrojados para DENV1, las estimaciones de eficacia de la vacuna contra los tres genotipos diferentes fueron muy similares en el grupo de todas las edades y en los participantes de 9-16 años, siendo para el genotipo I 58,8%, genotipo IV 61,3% y genotipo V 65,3%, lo cual sugiere que es poco probable que exista una interacción entre genotipo/eficacia (ver figura 15).

Figura 15. Eficacia vacunal por genotipo.



Nota: Elaboración propia. (2018).

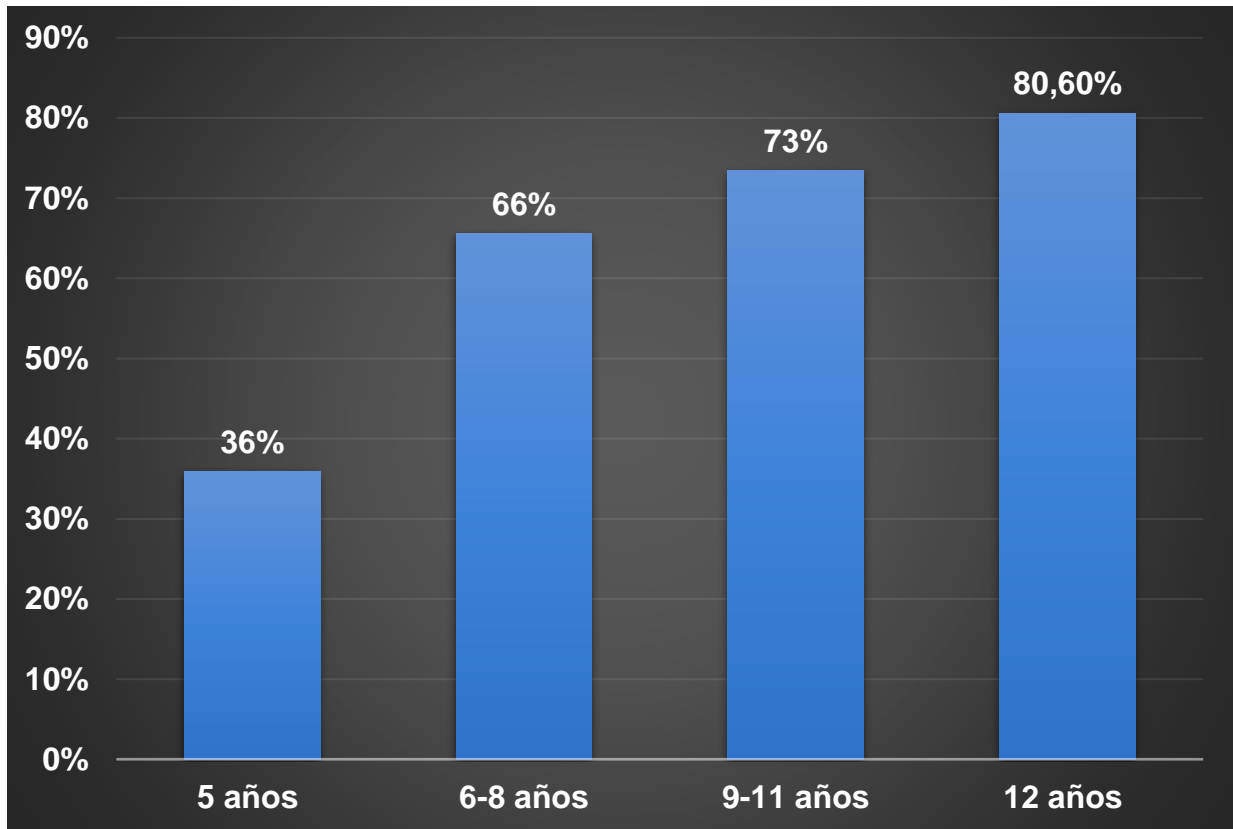
Además, como se muestra en la Tabla 8, para el DENV2 la eficacia de la vacuna es de un 50,2% para el genotipo americano-asiático y 43,8% para el genotipo cosmopolita.

En el caso de DENV3, se sugiere que la interacción entre el genotipo y la eficacia de la vacuna es posible pero poco probable y, para el DENV4, se obtiene una menor eficacia contra el genotipo I del 58,3%, el cual únicamente circula en el continente asiático en comparación con el genotipo II con un 81,8% y que circula globalmente.

Halloran y Longini et al. (2017), autores del artículo “Dependencia de la eficacia de la vacuna en la preexposición y la edad: una mirada más cercana a una vacuna tetravalente contra el dengue”, señalan que la eficacia vacunal en los estudios CYD14 y CYD15 para DENV4 es 76,9% y 71,6%, respectivamente. En el caso de DENV1 como para el DENV2, se muestra una eficacia moderada que ronda entre el 35 a 55%. (p.8)

Como se observa en la Tabla 8, en los participantes seronegativos, la vacuna proporciona una eficacia significativa, únicamente para DENV4 en un 51,2%; sin embargo, para DENV1 y DENV2, son esencialmente cero en esta población. En contraste, la vacuna posee una eficacia más alta y significativa entre participantes seropositivos, siendo 89,9% para DENV4, 77,5% para DENV3, 70,2% para DENV1 y 67,9% para DENV2.

Figura 16. Eficacia vacunal por edades en participantes seropositivos.



Nota: Elaboración propia. (2018).

Como se muestra en la figura 16, con respecto a la edad cuando los participantes son seropositivos, se evidencia que la eficacia vacunal es mayor conforme aumenta la edad de la siguiente manera: para niños de 5 años, 35,9%; niños de 6 a 8 años, 65,6%; niños de 9 a 11 años, 73,4% y niños de 12 años, 80,6%.

Es relevante como aporte para esta investigación que es el primer análisis en estratificar la eficacia vacunal por inmunidad basal y edad, esto es crucial, debido a que la eficacia vacunal aumentó con la edad y, de esta manera, se beneficiarían niños mayores de áreas endémicas de dengue, que tienen más probabilidades de haber sido infectados y adquirir ciertos niveles de inmunidad.

En la revisión “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” realizada por Hernández y Santos (2015), se hace mención que en el ensayo CYD14 realizado en Asia, la eficacia media de la vacuna es del 56,6% y para el ensayo CYD15 realizado en América Latina esta fue del 60,8%. (p.73)

Comparando las eficacias medias entre los estudios (ver tabla 8), podemos observar que, para el DENV3 es del 78,4% en Asia y del 74% en América Latina y para DENV4 75,3% y 78%, respectivamente, obteniéndose los mejores resultados. Sin embargo, para el DENV1 y DENV2 se obtienen los peores resultados, siendo del 50% y 35% en Asia y del 50,3% y 42,3% en América Latina, respectivamente. (p.73)

Como aporte a la investigación, se puede observar que la eficacia de la vacuna es únicamente favorable contra los serotipos DENV3 y DENV4, en concordancia con los autores mencionados, y es limitada para DENV1 e ineficaz para DENV2, razón por la cual se considera una eficacia pobre. Además, se puede suponer que la eficacia variable entre continentes se debe en gran medida a la variabilidad de serotipos circulantes en las zonas.

Seguridad de la vacuna contra el dengue CYD-TDV por incidencia de reacciones adversas.

Tabla 9. Comparación de las reacciones adversas reportadas en los grupos CYD-TDV.

Estudios	Edades (años)	Reacciones en el sitio de inyección	Reacciones sistémicas	Reacciones adversas graves	Reacciones adversas no esperadas
Archuleta et al. (2012)	2 a 45	55%	No especificado	No especificado	No especificado
Boaz et al. (2014)	2 a 14	47%	Fiebre 65%	No especificado	No especificado
Araújo et al. (2017)	2 a 8	Dolor 91% Eritema 70% Hinchazón 67%	Astenia 57% Cefalea 72% Fiebre 95% Malestar 44% Mialgia 73%	No especificado	77%

Bates et al (2017)	2 a 5	Dolor 52,2%, Eritema 67,1% Hinchazón 67,2%	Astenia 56,8% Cefalea 60,8% Fiebre 48,1% Mialgia 55,9%	0%	0%
Bouckenogh e et al. (2013)	2 a 11	Dolor 69,3% Eritema 46,7% Hinchazón 38,7%	Cefalea 52,3% Fiebre 6,6% Mialgia 54,3%	No especificado	53,8%
Boaz et al. (2013)	9 a 16	Dolor 30,9% Eritema 8,9% Hinchazón 7,8%	Fiebre 11%	2,5%	30,9%

Agarwal y Angel et al. (2017)	2 a 18	Dolor 40%	Cefalea 61%	No especificado	No especificado
G.da Costa y Marques et al. (2014)	9 a 45	Dolor 50,5% Eritema 10,5%	Cefalea 41,2% Fiebre 16,5% Mialgia 37%	8,4%	No especificado
Gailhardou et. al (2017)	2 a 50	50,9%	Cefalea 6,4% Fiebre 4.4%	No especificado	4,6%
Promedios		47,7%	35,1%	5,45%	41,6%

Nota: Elaboración propia. (2018).

Tabla 10. Reacciones adversas de especial interés en los grupos CYD-TDV.

Estudios	Edades (años)	Aparición	Reacción adversa
Archuleta et al. (2012)	9	17 días posteriores a la segunda dosis.	Cefalea tensional secundaria a rinitis alérgica no tratada.
Archuleta et al. (2012)	42	Tres días posteriores a la tercera dosis.	Enfermedad por dengue probable (temperatura corporal máxima 39,2°C).
Archuleta et al. (2012)	No especificado	Ocho días posteriores a la primera dosis	Erupción cutánea grado 1 generalizada en el cuello, tórax, abdomen, muslo y parte superior del brazo.
Archuleta et al. (2012)	23	No especificado	Aborto espontáneo a las 4 semanas de gestación.
Archuleta et al. (2012)	30	No especificado	Embarazo ectópico a las 3 semanas de gestación
Boaz et al. (2014)	2-5	Siete días posteriores a la primera dosis.	Encefalomiелitis diseminada aguda.

Gailhardou et al. (2017)	18-60	28 días posteriores a la primera dosis.	Aborto involuntario.
Gailhardou et al. (2017)	9-17	No especificado.	Aparición de urticaria, asma, polineuropatía aguda y cefalea tensional.
Gailhardou et al. (2017)	18- 60	No especificado.	Aparición de cefalea tensional.
Gailhardou et al. (2018)	25	Siete días posteriores a la vacunación.	Óvulo arruinado.
Gailhardou et al. (2018)	16	Posterior a la primera dosis.	Aborto espontáneo con bajo peso al nacer a las 37 semanas de gestación.
Gailhardou et al. (2018)	14	18 días posteriores a la segunda dosis.	Muerte del embrión confirmada por ecografía.
Gailhardou et al. (2018)	16	Posterior a la segunda dosis.	Ausencia de frecuencia cardíaca fetal confirmada por ecografía a las 25 semanas de gestación.

Gailhardou et al. (2018)	17	Dos días posteriores a la tercera dosis.	Hemorragia transvaginal que desencadena un aborto incompleto en el primer trimestre.
Gailhardou et al. (2018)	15	17 días posteriores a la primera dosis.	Aborto espontáneo.

Nota: Elaboración propia. (2018).

Archuleta et al. (2012), en su estudio “Inmunogenicidad y seguridad de la vacuna recombinante de dengue tetravalente (CYD-TDV) en personas de 2-45 años ensayo controlado aleatorizado de fase II en Singapur”, contaron con 1199 participantes: 316 niños de 2 a 11 años, 187 adolescentes de 12 a 17 años y 696 adultos de 18 años a 45 años, los cuales se dividieron en dos grupos lo que recibieron la vacuna CYD-TDV a los 0, 6 y 12 meses y el grupo de control. (p.1260)

Como se muestra en la Tabla 9, las reacciones en el sitio de inyección después de cualquier vacunación son 55% en los participantes que recibieron la vacuna y 67% para el grupo de control, el dolor fue más frecuente conforme se administraron las dosis, independiente de la vacuna recibida o el grupo al cual perteneció el participante y la incidencia de reacciones en el sitio de inyección fue del 31,6% después de la primera dosis, 37,8% después de la segunda dosis y 36,2% después de la tercera dosis. En su mayoría, se consideraron de grado 1 o 2 en intensidad con un máximo de tres días de duración, siendo las reacciones grado 3 en el grupo CYD-TDV 9 y en el grupo de control 6, en ambos casos con mayor frecuencia en adultos que en niños.

Por otro lado, las reacciones sistémicas fueron más frecuentes en adolescentes que en adultos o niños después de la primera dosis de la vacuna o placebo, siendo el dolor de cabeza, la mialgia

y el malestar general reportadas después de cada una de las tres dosis, seguidas de fiebre y astenia más frecuentes en niños, entre el día cero y el día tres postvacunación. (p.1268)

El aporte de este estudio a la presente investigación es ser el ensayo más grande de seguridad e inmunogenicidad de fase II de la vacuna y cubrir un amplio rango de edad desde niños hasta adultos, con el reporte de tres casos de reacciones adversas importantes. El primero es de un niño de nueve años en el grupo de CYD-TDV, diagnosticado con cefalea tensional secundaria a rinitis alérgica no tratada a los 17 días posteriores a la segunda dosis, considerándose que estaba posiblemente relacionado con la vacuna, por lo cual el niño fue retirado del estudio (ver Tabla 10). (p.1962)

El segundo caso ocurrió en una mujer de 42 años hospitalizada a los tres días luego de recibir la tercera dosis de la vacuna por sospecha de fiebre por dengue (temperatura corporal máxima 39,2°C) que no desapareció posterior al tratamiento con Paracetamol y se acompañó de dolor muscular, dolor de cabeza, fatiga, malestar general, náuseas y atralgia de codo, síntomas asociados al dengue, por lo cual el caso fue clasificado como enfermedad por dengue probable y esta fue retirada del estudio (ver Tabla 10). (p.1265)

El tercer caso se dio en un participante adulto con antecedentes de alergia que experimentó una erupción cutánea grado 1 con una duración de ocho días en el lado derecho del cuello, después de la primera dosis de la vacuna, posteriormente generalizada en el cuello, tórax, abdomen, muslo y parte superior del brazo, cuadro que se resolvió después del tratamiento, pero se consideró relacionado con la vacuna por lo cual también este participante fue retirado del estudio (ver Tabla 10). (p.1262)

Además, como se muestra en la Tabla 10, este estudio cuenta con reporte de reacciones adversas en tres embarazadas que se sospecha se vacunaron poco después de la concepción, los cuales resultaron en dos nacimientos normales y un aborto electivo porque el embarazo no fue

planificado. En una mujer embarazada de 23 años sin factores de riesgo que recibió la vacuna se reportó un aborto espontáneo a las cuatro semanas de gestación y en una mujer embarazada de 30 años, se notificó un embarazo ectópico a las tres semanas de gestación. (p.1262)

Gailhardou, Skipetrova y Wartel (2018), en su estudio “Vacunación contra el dengue durante el embarazo: descripción general de los datos de ensayos clínicos”, recopilan seis casos de interés relacionados a CYD-TDV (ver tabla 10), el primero de una mujer de 25 años con antecedentes obstétricos que a los siete días de la vacunación y aproximadamente a las nueve semanas de embarazo, se le detectó su ovulo arruinado por medio de una ecografía.

El segundo es una mujer de 16 años que recibió la primera dosis aproximadamente a una o dos semanas de embarazo, a las 37 semanas de gestación sufrió un aborto con un feto con bajo peso al nacer y el tercero, una mujer de 14 años que, al recibir la segunda dosis a los 18 días subsiguientes, le confirman por medio de un ultrasonido que su embrión había muerto hacía ocho semanas.

El cuarto caso es de una mujer de 16 años que, al recibir la segunda dosis, sufrió una infección del tracto urinario y candidiasis durante el transcurso del embarazo y su ecografía, a las 25 semanas de gestación, evidenció la ausencia de frecuencia cardiaca fetal.

El quinto caso es una mujer de 17 años que, al recibir la tercera dosis a los dos días, experimentó hemorragia transvaginal por lo cual sufre un aborto incompleto en el primer trimestre.

El último caso se trata de una mujer de 15 años que, al recibir la primera dosis a los 17 días, sufrió un aborto espontáneo. Por ende, es de suma importancia la contraindicación de la vacuna contra el dengue CYD-TDV en mujeres embarazadas por su posible capacidad abortiva. (pp.3347-3348)

En el artículo “Eficacia clínica y seguridad de una nueva vacuna tetravalente contra el dengue en niños sanos de Asia: una fase 3, aleatorizada, enmascarada por observadores y controlada por placebo”, a cargo de Boaz et al. (2014), realizado en cinco países de Asia-Pacífico: Filipinas, Indonesia, Malasia, Tailandia y Vietnam, se contó con una población de estudio de entre 2 y 14 años, los cuales recibieron tres dosis de la vacuna CYD-TDV o placebo en los meses 0, 6 y 12. (p.1359)

Se documentaron 65% episodios de fiebre asociados directamente con la vacuna y 35% de estos niños fueron diagnosticados con dengue confirmado virológicamente, de los cuales 14 tuvieron dos episodios, cuatro en el grupo de la vacuna y 10 en el grupo de control, siendo las secuencias de los episodios para el serotipo DENV1 5 casos, serotipo DENV2 3 casos, serotipo DENV3 1 caso, serotipo DENV4 5 casos. Adicionalmente, las reacciones en el sitio de inyección fueron del 47% en el grupo de la vacuna contra 43% del placebo. (p.1361)

Se aporta a la investigación el caso de un niño de entre 2 y 5 años que a los siete días de recibir la primera dosis reportó encefalomiелitis diseminada aguda, posiblemente relacionada con la vacuna; sin embargo, no fue retirado del estudio, ya que no existía evidencia del virus de vacuna en sangre o fluido cerebroespinal, sin embargo, no se le administraron las dosis siguientes (ver Tabla 10). Esto es de suma importancia, debido a que la indicación de la vacuna según Sanofi Pasteur es en niños mayores de 9 años para evitar la incidencia de reacciones adversas graves. (p.1361)

Araújo et al. (2017), en su estudio “Vacuna contra el dengue CYD-TDV: revisión sistemática y meta-análisis de eficacia, inmunogenicidad y seguridad”, evaluaron en niños de 2 a 8 años, los eventos adversos y medidas de seguridad de acuerdo a las reacciones en el sitio de inyección entre los cero y siete días posteriores a la primera dosis, parámetros de seguridad sistémicos tales como astenia, dolor de cabeza, fiebre, mialgia y malestar y, por último, eventos adversos graves hasta los 21 o 28 días después del esquema de vacunación. (p.4)

En la Tabla 9, se muestra que las reacciones en el sitio de inyección en el grupo que recibió la vacuna fueron para el eritema un 70% y para la hinchazón un 67%, con respecto a las reacciones sistémicas, el dolor se reportó en el 91% de los casos y la fiebre en el 95%, no detectándose diferencias con el grupo de control. Caso contrario para los demás parámetros que se reportaron únicamente con CYD-TDV, siendo estos: malestar en 44%, cefalea en 72%, mialgia en 73% y astenia en 57%; y las reacciones adversas graves se observaron con una mayor frecuencia en el grupo de control en el 76% de los casos. (p.10)

Sin embargo, los autores Bates et al. (2017), en su estudio “Eficacia clínica, seguridad e inmunogenicidad de una vacuna viva atenuada de dengue tetravalente (CYD-TDV) en niños: una revisión sistemática con meta-análisis”, señalan que las reacciones en el sitio de inyección (dolor 52,2%, eritema 67,1%, hinchazón 67,2%) y las reacciones sistémicas (fiebre 48,1%, cefalea 60,8%, mialgia 55,9%, astenia 56,8%), son mayores en los niños vacunados en comparación con los no vacunados, y con un tiempo de seguimiento más prolongado de 25 meses el riesgo de reacciones adversas aumenta con el uso de la vacuna. De manera similar, el riesgo de hospitalización y dengue grave en niños de dos a cinco años vacunados con CYD-TDV es altamente significativo en un 45% de los casos, por lo cual la vacunación debe evitarse en este grupo de edad. (p.5)

Como aporte de estos estudios a la investigación, se puede observar que el perfil de seguridad de la vacuna no es satisfactorio en este grupo de edad; sin embargo, existe la necesidad de continuar evaluando dicha variable a largo plazo, tal como recomendó la OMS, ya que se ha identificado un mayor riesgo de hospitalizaciones por dengue en niños menores de 9 años en el tercer año de seguimiento posterior a la primera dosis.

Bouckennooghe et al. (2013), en su estudio “Seguridad e inmunogenicidad de la vacuna tetravalente contra el dengue en niños sanos de entre 2 y 11 años en Malasia: un estudio aleatorizado, controlado con placebo, de fase III”, contaron con participantes que recibieron tres dosis a los cero, seis y 12 meses de CYD-TDV o placebo. Se registraron las reacciones adversas

ocurridas a los 30 minutos posteriores a cada dosis, reacciones en el sitio de inyección hasta los siete días posteriores, reacciones sistémicas (fiebre, cefalea, malestar general, mialgia, astenia) hasta los 14 días posteriores y reacciones adversas no esperadas hasta los 28 días posteriores. (p. 5815)

Como se observa en la Tabla 9, las reacciones en el sitio de inyección fueron similares tanto en el grupo de la vacuna como en el grupo placebo, siendo 89,4% y 94,1%, respectivamente. Sin embargo, para el grupo de la vacuna estas fueron más frecuentes luego de la administración de la segunda dosis en comparación con la primera y menos frecuente tras la tercera, de las cuales fueron mayoritariamente reportadas: el dolor con un 69,3% en el grupo de la vacuna y 59,6% para el grupo placebo, eritema 46,7% y 49,0%, hinchazón 38,7% y 35,3% y, en el caso de reacciones sistémicas: mialgia 54,3% y 41,2%, cefalea 52,3% y 39,2%, respectivamente. En el caso de la fiebre, fue más común en el grupo de la vacuna en un 6,6% contra un 3,9%. (p. 5817)

El 53,8% de los participantes del grupo de la vacuna y el 49,0% del grupo placebo reportaron reacciones adversas no esperadas. Además, los eventos adversos ocurridos a los 30 minutos posteriores a cada dosis fueron en el caso de la dosis 1 30,7% para el grupo de la vacuna y 27,5% para placebo, dosis 2 26,9% para el grupo de la vacuna y 24,0% para placebo y dosis 3 22,4% para el grupo de la vacuna y 14,0% para placebo. (p.5818)

Se puede observar en este estudio, considerado el primero en un grupo pediátrico fase III, que el perfil de seguridad es satisfactorio en comparación con el grupo de control, a pesar de la frecuencia de reacciones en el sitio de inyección, ya que el eritema y la hinchazón son consideradas reacciones adversas grado uno en intensidad.

En el estudio “Seguridad e inmunogenicidad de una vacuna recombinante de dengue tetravalente en niños de 9-16 años un ensayo aleatorizado, controlado, de fase II en América Latina”, realizado por Boaz et al. (2013) en Colombia, Honduras, México y Puerto Rico, se

administraron inyecciones a los cero, seis y 12 meses de CYD-TDV o placebo y se registraron los eventos adversos ocurridos dentro los 30 minutos posteriores a cada dosis, reacciones en el sitio de inyección (dolor, eritema e hinchazón) hasta siete días posteriores, reacciones sistémicas (fiebre, cefalea, malestar general, mialgia, astenia) hasta los 14 días posteriores, reacciones adversas no esperadas hasta los 28 días posteriores y reacciones adversas graves que ocurrieron en cualquier momento hasta los seis meses después de la tercera dosis. (p.1102)

En la Tabla 9, se contempla que 10 participantes del grupo de la vacuna equivalentes al 2,5% y 15 participantes del grupo de control equivalentes al 7,5% experimentaron reacciones adversas graves que ocurrieron en cualquier momento hasta los seis meses después de la tercera dosis, en el grupo CYD-TDV fueron los siguientes: tres casos de enfermedad por dengue, tres casos de apendicitis, tres casos de pielonefritis, un caso de infección del tracto urinario, un caso de intoxicación accidental y otro de epilepsia en un participante con antecedentes; sin embargo, ningún cuadro fue relacionado con la vacuna, por lo cual continuaron en el estudio.

Las reacciones adversas no esperadas fueron de gravedad leve a moderada y aparecieron entre los días cero y tres posteriores a la dosis, resolviéndose a los tres días, siendo del 30,9% para el grupo de la vacuna contra 27,6% del grupo de control (ver Tabla 9).

En cuanto a reacciones sistémicas, la reportada con mayor frecuencia es la fiebre (11%) que duro más de 48 horas dentro de los 28 días posteriores a la vacunación en 16 participantes vacunados y 12 no vacunados, no detectándose viremia en el grupo vacunado. (p.103)

Este primer estudio realizado en América Latina en zonas endémicas por el virus del dengue aporta a la investigación que las tres dosis de la vacuna tienen un perfil de seguridad favorable en comparación con el grupo placebo, para diferentes poblaciones y rangos de edad.

“Inmunogenicidad y seguridad de la vacuna CYD-tetravalente contra el dengue (CYD-TDV) en niños y adolescentes: una revisión sistemática”, a cargo de Agarwal y Angel et al. (2017), contó con una población de entre dos y 18 años que recibieron tres dosis de la vacuna o placebo a los meses cero, seis y 12, y se determinó la incidencia de reacciones adversas en el sitio de inyección, reacciones sistémicas y reacciones adversas graves. (p.25)

Los resultados arrojados (ver Tabla 9), indican que las reacciones sistémicas fueron similares en el grupo de la vacuna y el grupo de control, siendo la cefalea la más común en el 61% de los pacientes vacunados contra el 51% de los pacientes con placebo; con respecto a las reacciones adversas en el sitio de inyección el dolor fue el más reportado en ambos grupos siendo de un 40% y 41%, en el grupo vacunado y el grupo de control, respectivamente.

Por otro lado, en el estudio “Seguridad, inmunogenicidad y eficacia de la vacuna recombinante tetravalente contra el dengue: un metaanálisis de ensayos aleatorios” realizado por G. da Costa y Marques et al. (2014), como se reporta en la Tabla 9, las reacciones en el sitio de inyección que fueron mayoritariamente reportadas son el dolor en el 50,5% de los participantes del grupo CYD-TDV contra el 60,4% del grupo placebo, y el eritema en el 10,5% y 14,5, respectivamente. (p.4887)

Se puede observar como aportes a la presente investigación que el perfil de seguridad de la vacuna CYD-TDV es similar al de otras vacunas comúnmente utilizadas, donde la tasa de incidencia de efectos adversos es similar tanto en los grupos vacunados y placebo; además, las reacciones adversas graves en este caso no fueron relacionadas directamente con la vacuna en los grupos de prueba.

Gailhardou et al. (2017), en su revisión “Vista de seguridad de una vacuna recombinante de dengue atenuado vivo: análisis agrupado de datos de 18 ensayos clínicos”, registraron la incidencia y gravedad de reacciones adversas en el sitio de inyección hasta los siete días

posteriores a la vacunación, reacciones sistémicas hasta los 14 días posteriores, reacciones adversas no esperadas hasta los 28 días posteriores y reacciones adversas de interés especial en una población de entre los 2 y 60 años. (p.8)

En la Tabla 9, se observa que las reacciones adversas en el sitio de inyección hasta los siete días posteriores a la vacunación son mayores en los participantes vacunados con un 50,9% en comparación con los que recibieron placebo con un 40.1%, ocurriendo principalmente en niños para ambos grupos y siendo el dolor en el sitio de inyección la más reportada, que se reportó más posterior a la primera dosis en comparación con la segunda o tercera.

Las reacciones sistémicas son mayores en el grupo de la vacuna (65,7%) contra el placebo (57,7%), reportándose con mayor frecuencia la cefalea y malestar con similitud entre los grupos de edad y la fiebre menos frecuente en adultos que en niños y adolescentes.

En contexto la reacción sistémica predominante por edad fue para los que tenían entre 9-17 años y 18-60 años la cefalea (6,4%) y en niños de 2-8 la fiebre (4.4%), desde el día de la vacunación hasta los 14 días posteriores.

Para las reacciones adversas no esperadas hasta los 28 días posteriores, se notificaron en el 4,6% de los participantes del grupo CYD-TDV contra el 1,6% del grupo placebo, siendo estas en su mayoría hematomas, trastornos gastrointestinales e infecciones. (Ver tabla 10).

En el caso de las reacciones adversas de interés especial relacionados con la vacuna, se dio la aparición de urticaria, asma, polineuropatía aguda y cefalea tensional entre los participantes de 9-17 años y el dolor de cabeza en participantes de 18- 60 años (ver Tabla 10).

Se considera de interés para esta investigación el caso de una participante de entre 18-60 años que sufrió un aborto involuntario debido a la vacuna en el periodo comprendido entre el día 28 de administrada la primera dosis (ver Tabla 10). Además, en general no se reportaron reacciones anafilácticas severas o graves posteriores a la vacunación ni casos confirmados de enfermedad neurotrópica viscerotrópica. (p.14)

En la revisión “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” realiza por Hernández y Santos (2015), se evidencia por medio de tres ensayos que la seguridad de la vacuna en cuanto a frecuencia de efectos adversos durante los primeros 12-25 meses de seguimiento, no difiere con respecto al grupo placebo.

Sin embargo, cuando se analiza por edades, se puede observar que al momento de iniciar la vacunación si un niño es menor de 9 años existe un 58% de riesgo de hospitalización por dengue virológicamente confirmado y que, para niños mayores, el riesgo disminuye. Según los autores, desde el punto de vista de seguridad en pacientes de 9-45 años seronegativos, estos tienen un mayor riesgo de sufrir dengue grave al recibir la vacuna y posteriormente desarrollar una infección natural por dengue, ya que plantean que los anticuerpos contra DENV ejercen un efecto transitorio con duración variable de tres meses a dos años. (p.77)

Además, Halstead y Russell (2016), en su estudio “Comportamiento protector e inmunológico de la vacuna contra el dengue de la fiebre amarilla quimérica”, enfatizan que el estado serológico del paciente y la edad al momento de la vacunación influye en el perfil de seguridad, ya que en niños de 5 años o menos, que recibieron las tres dosis de la vacuna fueron hospitalizados cinco veces más frecuentemente por el virus del dengue que el placebo y en niños seronegativos en el momento de la vacunación CYD estaban poco protegidos contra la infección por el virus del dengue sintomático.

Como aporte a la investigación se tiene que se deben realizar más investigaciones al respecto, ya que se desconoce si el aumento de riesgo de hospitalización se encuentra relacionado directamente con la edad o si depende del estado serológico de este grupo de edad. Es más preocupante aún, si esto puede desencadenar la muerte de los pacientes en lugar de prevención.

Situación legal de la vacuna contra el dengue CYD-TDV en los países con aprobación regulatoria

Gessner y Smith (2016), en su estudio “Estimación de la importancia para la salud pública de la vacuna contra el dengue CYD-tetravalente: incidencia de enfermedades prevenibles por vacunación y números necesarios para vacunar”, establecen que si bien los resultados de eficacia obtenidos en ensayos controlados son importantes para obtener una aprobación regulatoria, únicamente proporcionan una medida de reducción proporcional, razón por la cual para implementar la vacuna en esquemas de vacunación, una vez autorizada, no solo debe ser impulsada por la eficacia, sino por su impacto en la salud pública del país. (p.2398).

Sin embargo, si se plantea la viabilidad para implementar la vacuna CYD-TDV en el esquema básico de vacunación de nuestro país, se evidencia por medio de la Tabla 11 que los serotipos del dengue circulantes desde el 2008 al presente son DENV1, DENV2 y DENV3, para los cuales la eficacia vacunal promedio (ver Tabla 8) es 30,9%, 37,9% y 76,0%, respectivamente.

Se puede observar que, aunque Costa Rica es un país considerado endémico por la OMS, al ser la eficacia de CYD-TDV en dependencia de los serotipos circulantes, no es factible implementarla ya que existe predominancia de DENV2 del 2008 al 2018 y no se cuenta ni con un 50% de eficacia para este serotipo.

Tabla 11. Casos, serotipos y defunciones por dengue en Costa Rica 2008-2018

Años	Casos	Casos de dengue grave	Serotipos	Defunciones
2008	8212	65	1,2	2
2009	7214	8	1,2,3	0
2010	31484	21	1,2,3	4
2011	13838	74	1,2,3	0
2012	22243	54	1,2,3	0
2013	49993	220	1,2,3	1
2014	11140	4	1,2,3	0
2015	17394	6	1,2,3	0
2016	22904	21	1,2,3	0
2017	5561	0	1,2	0
2018*	373	0	1,2	0
Total	371.521	1.196	1,2,3	23

Nota: MINSA, 2018.

Además, se debe considerar que según el documento “Vacunas e inmunización: situación mundial”, publicado por la Organización Mundial de la Salud (2010), se indica que una vacuna se encuentra precalificada cuando dicho ente garantiza, que esta cumple con estándares de calidad, seguridad y eficacia, lo que facilita su adquisición por parte de las Naciones Unidas y la Organización Panamericana de la Salud; y en el documento de posición “Preguntas y respuestas sobre las vacunas contra el dengue” de la Organización Mundial de la Salud (2018), se señala que CYD-TDV aún no ha sido precalificada, ya que como requisito se establece que la vacuna este

registrada en su país de origen Francia y debe tener respaldo de calidad, seguridad y eficacia, los cuales no se cumplen a la fecha.

En la revisión “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” realizada por Hernández y Santos (2015), enfatizan que la carga mundial de morbilidad por 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. Por lo cual las agencias regulatorias y de toma de decisiones en políticas de salud pública, respecto a prevención y control del dengue, tienen una gran responsabilidad en definir mediante evidencia científica confiable la posible seguridad y eficacia de la vacuna antes de su implementación a nivel público. (p.80)

Como una estrategia vanguardista en prevención contra el dengue, el 21 de junio de 2016, el Ministerio de Salud de Costa Rica otorgó la aprobación regulatoria a la vacuna CYD-TDV, brindando una herramienta clínica únicamente al alcance de las personas que podían costearla a nivel privado, debido a que, para que la CCSS administre la vacuna, esta debe ingresar al fondo rotatorio de la OPS y la Comisión Nacional de Vacunación, determinar las poblaciones con prioridad. Además, hay otros factores por tomar en cuenta antes de introducirla al esquema de vacunación, como los costos directos e indirectos, lo cual agregaría una carga económica muy elevada, siendo esta la razón por la cual fue totalmente descartada por la Comisión.

El 11 de enero del presente año la Agencia Regulatoria de Costa Rica realizó un comunicado con base en los resultados de los estudios de eficacia de fase IIb/III (ver Tabla 12), señalando que a pesar de que la indicación de la vacuna no ha cambiado, como muestran los documentos de etiquetado, se debe tener precaución en cuanto a la administración en personas seronegativas, ya que pueden presentar un mayor riesgo de dengue independiente de la edad al recibir la vacunación.

Tabla 12. Resultados de los estudios de eficacia de fase IIb/III

Población	Resultados
Individuos infectados por el virus del dengue.	Beneficio claro y sustentable de la vacunación hasta seis años después de la primera inyección.
Individuos no infectados por el virus del dengue.	Mayor riesgo de hospitalización por dengue y de dengue clínicamente grave, a partir del tercer año después de la primera inyección.
Individuos de 9 años o mayores sin antecedentes de infección previa por dengue.	Durante un seguimiento de cinco años luego de la vacunación podrían ocurrir cinco casos adicionales de hospitalizaciones por dengue o dos casos adicionales de dengue grave por cada 1000 vacunados.
Individuos con antecedentes de infección por dengue.	Durante un seguimiento de cinco años se podrían prevenir 15 casos de hospitalización por dengue o cuatro casos de dengue grave por cada 1000 vacunados.
Individuos infectados por el virus del dengue y en los que esta información se puede fundamentar por medio de pruebas serológicas.	Recomendar la vacunación.

<p>Individuos no infectados previamente por el virus del dengue y en los que esta información se puede fundamentar por medio de pruebas serológicas.</p>	<p>Evitar la vacunación.</p>
<p>Individuos cuya información relacionada con su estado serológico no puede ser claramente determinada.</p>	<p><u>Para la nueva vacunación:</u> Recomendar la vacunación cuando los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales.</p> <p><u>Vacunación en curso (en los individuos que ya recibieron una o dos dosis de la vacuna):</u> No hay datos disponibles para informar si el riesgo es equivalente, menor o mayor si se completa la serie de vacunación.</p>

Nota: Elaboración propia. (2018).

Con respecto a la situación legal de la vacuna en los países con aprobación regulatoria, según Sanofi Pasteur (2015), la vacuna se encuentra aprobada en México, Filipinas, Brasil, Costa Rica, Paraguay, Guatemala, Perú, Indonesia, Tailandia y Singapur. De estos únicamente en Filipinas se encontraba dentro del esquema de vacunación, sin embargo, esta fue retirada por medio de la Food and Drug Administration (FDA) como consecuencia de las muertes reportadas asociadas con su uso en ese país.

Como se muestra en el Apéndice, el 14 de diciembre de 2017, por medio de un comunicado para la suspensión de la comercialización, distribución y venta de la vacuna, como consecuencia

de la información complementaria de estudios de postcomercialización, señalando el riesgo potencial de su administración en pacientes que no han padecido dengue.

Posteriormente, el 15 de enero del presente año, Sanofi Pasteur fue condenado por el Gobierno de Filipinas, mediante un juicio, a devolver el aporte pagado por las dosis no utilizadas de la vacuna en su programa de vacunación pública, aproximadamente \$69 000 000, y la creación de un fondo para costear la hospitalización y tratamiento médico de los niños afectados, de los cuales se reportan 14 defunciones a esa fecha, cifra que continuo en aumento ya que para el 30 de julio, se reportaron en total 65. Además, dicho Gobierno sentenció a los encargados de la Secretaria de Salud por homicidio y tráfico de influencias.

Se demuestra por medio de hechos que, en este caso, al omitir el estado serológico de los pacientes al aplicar la seguridad de la vacuna no muestra un beneficio que supere el riesgo, por lo cual es un aspecto de suma importancia realizar una prueba serológica previo a poner la vacuna, ya que no existe una forma retrospectiva de determinar el estado serológico en pacientes vacunados, lo cual implica un costo adicional a la adquisición por parte de la CCSS.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En el presente capítulo, se presentan las conclusiones y recomendaciones, con base en los objetivos específicos establecidos, de acuerdo con el estudio de la viabilidad basado en la eficacia y seguridad de la vacuna contra el dengue CYD-TDV para su implementación en el esquema básico de vacunación de Costa Rica en niños mayores de 9 años.

Viabilidad para implementar la vacuna contra el dengue CYD-TDV en el esquema básico de vacunación en Costa Rica.

En Costa Rica, existe una preocupación constante por disminuir la incidencia de casos de dengue por parte de las entidades a las que compete la salud de la población; sin embargo, con base en evidencia científica de eficacia y seguridad, no es viable implementar la vacuna CYD-TDV en el esquema básico de vacunación en niños mayores de 9 años como un método vanguardista, ya que funciona únicamente como un método de control y no de prevención, por lo cual es posible que el riesgo supere al beneficio con su administración.

Eficacia de la vacuna contra el dengue CYD-TDV para cada uno de los serotipos de la enfermedad.

La eficacia promedio de la vacuna contra el dengue CYD-TDV varía según serotipo circulante, el cual es un factor difícil de controlar, siendo menor para los serotipos DENV1 y DENV2, y mayor para DENV3 y DENV4, obteniéndose un 30,9%, 37,9%, 76,0% y 72,7%, respectivamente.

La eficacia reducida contra el DENV2 es preocupante, ya que este serotipo se relaciona con la infección severa por dengue y posee un aproximadamente un doble de probabilidades de provocar dengue hemorrágico.

Existe un marcador importante de exposición previa al dengue, ya que la eficacia de la vacuna mostró mejores resultados en los pacientes seropositivos, siendo más alta para el serotipo DENV4 con un 89,9% y más baja para DENV2 con un 67,9%. En cambio, en aquellos seronegativos se observó una nula eficacia vacunal para los serotipos DENV1, DENV2 y DENV3, únicamente para DENV4 con un 51,2%.

La eficacia vacunal es mayor conforme aumenta la edad; en niños de 5 años es del 35,9%, en aquellos de 6 a 8 años, del 65,6%; en niños de 9 a 11 años, del 73,4% y en aquellos de 12 años, del 80,6%. Por ende, la indicación de la vacuna a partir de los 9 años es factible para obtener los mejores resultados posibles en estos pacientes.

Seguridad de la vacuna contra el dengue CYD-TDV por incidencia de reacciones adversas.

La incidencia promedio de reacciones adversas asociadas a la vacuna es para reacciones en el sitio de inyección del 47,7%, reacciones sistémicas del 35,1%, reacciones adversas graves del 5,45% y reacciones adversas no esperadas 41,6%.

El riesgo de hospitalización y dengue grave en niños de 2 a 5 años vacunados con CYD-TDV es altamente significativo en un 45% de los casos, por lo cual la vacunación debe evitarse en este grupo de edad.

Existe un riesgo real de capacidad abortiva posterior a la administración de cualquier dosis en mujeres embarazadas y en cualquier etapa de la gestación, respaldado con nueve casos

confirmados asociados directamente con la vacuna CYD-TDV, siendo de suma importancia que este contraindicada para estas pacientes.

Situación legal de la vacuna contra el dengue CYD-TDV en los países con aprobación regulatoria.

A pesar de que Costa Rica es un país considerado endémico por la OMS, al ser la eficacia de CYD-TDV en dependencia de los serotipos circulantes, no es factible implementarla en nuestro país, ya que existe predominancia de DENV2 del 2008 al 2018 y no se cuenta ni con un 50% de eficacia vacunal para este serotipo.

La situación legal actual de la vacuna en los países con aprobación regulatoria no demuestra eficacia ni mucho menos seguridad, evidenciándose con las muertes reportadas en Filipinas asociadas con el uso de la vacuna en niños seronegativos, por lo cual la misma ya no circula en ese país.

En Costa Rica se debe considerar no solamente el costo implementación de la vacuna, sino que se deben realizar estudios serológicos a la población que se desee inmunizar, lo cual implica un costo elevado para la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS).

RECOMENDACIONES

Para investigaciones futuras, se plantea la comparación de la vacuna contra el dengue CYD-TDV contra la vacuna TV003 desarrollada por Takeda Pharmaceuticals Co. Ltd., en conjunto con el Gobierno de Estados Unidos, como una alternativa más segura para disminuir la carga global de la enfermedad.

La Unidad de Control de Vectores del Ministerio de Salud de Costa Rica (MINSA) debe planificar de manera uniforme su presupuesto en cuanto a operativos contra el dengue compete, para que estos abarquen no solo únicamente la Gran Área Metropolitana (GAM), sino también cantones endémicos como Abangares, Cañas, Garabito, Golfito, Nandayure y Parrita.

Es imperativo que el Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica (COLFAR), como parte de su programa “Funciones y actividades del farmacéutico en la prevención, detección y control de las enfermedades causadas por los virus del dengue, chikungunya y zika”, dé a conocer la situación legal de la vacuna contra el dengue CYD-TDV a nivel internacional, para que el farmacéutico como eslabón de la atención primaria informe a las personas previo a su aplicación.

En caso de que la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) en algún momento disponga de cualquier vacuna trivalente contra el dengue, se le propone realizar una prueba serológica para determinar el estado serológico de los pacientes previo a la administración, ya que de esta manera se evitara el posible desarrollo de efectos adversos indeseables en población seronegativa.

Para los profesionales de salud, es de suma importancia la búsqueda de nuevos conocimientos y el repaso de los ya adquiridos, en cuanto a avances en el campo de las ciencias, farmacología y medicina concierne, para poder aprobar o refutar el uso de los medicamentos o terapias en pro del bienestar de sus pacientes.

REFERENCIAS

- Agarwal, R., Angel, S., Lokeswara, A., Wahid, M e Yausep, O. (2017). The Immunogenicity and Safety of CYD-Tetravalent Dengue Vaccine (CYD-TDV) in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Acta Médica de Indonesia*. Indonesia.
- Alain, B y Jaramillo, M. (2016). *Vacuna contra el dengue de Sanofi Pasteur aprobada en Costa Rica*. Sanofi Pasteur.
- Anciola, J y Zingman, F. (2016). *Participación social en la prevención del dengue, zika y chikungunya: Adaptación de la guía del promotor*. Argentina: UNICEF.
- Araújo, V., Bonoto, B., Godói, I., Godman, B., Guerra, J y Lemos, L. (2017). CYD-TDV dengue vaccine: systematic review and meta-analysis of efficacy, immunogenicity and safety”. *Journal of Comparative Effectiveness Research*. Londres.
- Archuleta, S., Bouckenooghe, A., Chong, C., Crevat, D., Leong, H., Smith, A., Shek, L., Yong, C. y Wartel, T. (2012). *Immunogenicity and safety of recombinant tetravalent dengue vaccine (CYD-TDV) in individuals aged 2–45 years*. Singapur: Taylor y Francis.
- Arranz, J., Escanilla, F y Linares, M. (2016). *Guía de manejo en Atención Primaria de pacientes con Dengue, Chikungunya y Zika*. Semergen.
- Ávalos, A. (2016). *Dengue arrecia en vísperas de aguaceros*. Recuperado de: <https://www.nacion.com/el-pais/salud/dengue-arrecia-en-visperas-de-aguaceros/BFME5VLHZZD3ZN3EMVSE5APKYE/story/>

- Bates, M., Khaiboullina, S., Malisheni, M., Murewanhema, G., Rizvanov, A. y Takah, N., (2017). Clinical efficacy, Safety, and immunogenicity of a Live Attenuated Tetravalent Dengue vaccine (CYDv) in Children: A Systematic Review with Meta-analysis. *Frontiers in Immunology*. Singapur.
- Boaz, M., García, J., Villar, L., Medina, D., Miranda, M., Rivas, E., Spires, L y Thakur, M. (2013). Safety and Immunogenicity of a Recombinant Tetravalent Dengue Vaccine in 9–16 Year Olds. A Randomized, Controlled, Phase II Trial in Latin America. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. Estados Unidos.
- Boaz, M., Bouckenoghe, A., Capeding, M., Chua, M., Frago, C., Hadinegoro, S., Hutagalung, Y., Ismail, M., Tran, N., Langevin, E., Laot, T., Luong, C., Nallusamy, R., Pitisuttithum, P., Rusmil, K., Saville, M., Thisyakorn, R., Tornieporth, N., Van der Vliet, D., Wartel, A y Wirawan, D. (2014). *Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial*. Filipinas: CrossMark.
- Bonaparte, M., Cortes, M., Dunod, C., Girerd, Y., Hue, K., Jackson, N., Langevin, E., Rabaa, M., Simmons, C., Tuan, T., Van der Vliet, D., Wartel, A., Wills, B. y Zambrano, B. (2017). *Genetic epidemiology of dengue viruses in phase III trials of the CYD tetravalent dengue vaccine and implications for efficacy*. Estados Unidos: eLIFE.
- Bouckenoghe, A., Chan, L., Crevat, D., Hutagalung, Y., Koh, M., Singh, A., Tan, K y Zhou, L. (2013). *Safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 2-11 years in Malaysia: A randomized, placebo-controlled, phase III study*. Malasia: Elsevier.

Cascante, S. (2016). *Cada paciente hospitalizado por dengue cuesta \$2.500*. Recuperado de: <https://www.laprensalibre.cr/Noticias/detalle/97020/cada-paciente-hospitalizado-por-dengue-cuesta-2500>

Chinchilla, S y Ávalos, A. (2016). *Ministerio de Salud avala venta de vacuna contra el dengue en Costa Rica*. Recuperado de: <https://www.nacion.com/el-pais/ministerio-de-salud-avala-venta-de-vacuna-contra-el-dengue-en-costa-rica/GBNJNX2KH5EILCBGSOY6TGXR4E/story/>

Cortés, F., Gómez, S y Ocazonez, R. (2007). Subtipos de virus dengue serotipos 2, 3 y 4 aislados en el Departamento de Santander, Colombia. *Revista Cubana Medicina Tropical*.

Dirección de Regulación de Productos de Interés Sanitario de Costa Rica. (2018). *Información de Dengvaxia ® en Costa Rica*. San José.

Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia- UNICEF. (2016). *Participación social en la prevención del Dengue, Zika y Chikungunya: Adaptación de la guía para el promotor*. Buenos Aires, Argentina: Ministerio de Salud.

Gailhardou, S., Skipetrova, A y Wartel, T. (2018). *Dengue vaccination during pregnancy- An overview of clinical trials data*. Francia: Elsevier.

Gailhardou, S., Skipetrova, A., Dayan, G., Jezorwski, J., Saville, M., Van der Vliet, D y Wartel, A. (2016). *Safety Overview of a Recombinant Live- Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine: Pooled Analysis of Data from 18 Clinical Trials*. Estados Unidos: CrossMark.

- G.da Costa, V., Marques, A., Floriano, V y Moreli, M. (2014). Safety, immunogenicity and efficacy of a recombinant tetravalent dengue vaccine: A meta-analysis of randomized trials. Brasil.: Elsevier.
- Gessner, B y Smith, A. (2016). Estimating the public health importance of the CYD-tetravalent dengue vaccine: Vaccine preventable disease incidence and numbers needed to vaccinate. Singapur: Elsevier.
- Halloran, E., Longini, I., Meng, Y e Yang, Y. (2017). Dependency of Vaccine Efficacy on Pre Exposure and Age: A Closer Look at a Tetravalent Dengue Vaccine. *Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America*. Estados Unidos.
- Halstead, S y Russell, P. (2016). *Protective and immunological behavior of chimeric yellow fever dengue vaccine*. Estados Unidos: Elsevier.
- Hernández, M y Santos, J. (2015). *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*. México: Instituto Nacional de Salud Pública.
- Hernández, R., Fernández, C y Baptista, P. (2014). *Metodología de la Investigación*. México: McGraw Hill.
- Mena, N., Troyo, A., Bonilla, R y Calderón, O. (2011). Factores asociados con la incidencia del dengue en Costa Rica. *Revista Panamericana de Salud Pública*.

Ministerio de Salud de Costa Rica. (2010). *Lineamientos Nacionales para el Control del Dengue. Costa Rica*. San José.

Ministerio de Salud de Costa Rica. (2017). *Boletín epidemiológico No 39-2017 Enfermedades Transmitidas por Vectores*. Recuperado de: www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/boletines/3556-boletin-epidemiologico-no-39-2017-zika-chikungunya-y-dengue/file

Ministerio de Salud de Costa Rica. (2018). *Situación del dengue en Costa Rica año 2018*. San José: Dirección de Vigilancia de la Salud.

Organización Mundial de la Salud. (2017). *Dengue y dengue grave*. Recuperado de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/es/>

Organización Panamericana de la Salud. (2015A). *Guías para la atención de enfermos por dengue en la Región de las Américas* (2ª .ed.).España: Biblioteca sede de la OPS

Organización Panamericana de la Salud. (2015B). *Procedimientos operativos del Fondo Rotatorio de la OPS para la compra de vacunas, jeringas y otros insumos relacionados*. Geneva: Oficina Regional de la OMS.

Organización Panamericana de la Salud. (2018). *Fondo Rotario de la OPS*. Recuperado de: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1864%3A2014-paho-revolving-fund&Itemid=4135&lang=es

Real Academia Española. (2018). *Diccionario de la Lengua Española por palabras “Eficacia”*. Recuperado de: <http://dle.rae.es/?id=EPQzi07>

Sanofi Pasteur. (2015). *Vacuna CYD contra el dengue: Resumen de las características del producto*. Francia.

Slípe. (2016). Documento de posición de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica sobre la vacuna contra el dengue. *Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica*. México.

Rodríguez, I. (2015). *Primera vacuna contra el dengue ya es una realidad*. Recuperado de: <https://www.nacion.com/ciencia/salud/primera-vacuna-contra-el-dengue-ya-es-una-realidad/4BCOKTUIXVDONNR5XWPEN5G7YU/story/>

Zúñiga, V., Sánchez, A., Fernández, M., Ramírez, H., Salazar, H y Arroba, R. (2013). *Norma Nacional de Vacunación*. San José: Ministerio de Salud de Costa Rica.

APÉNDICES

Apéndice A. Boleta VE-01.

Ministerio de Salud Caja Costarricense Seguro Social		VE-01
Boleta de Notificación Individual de Vigilancia Epidemiológica		
M E D I C O	Numero Expediente: _____ Nombre paciente: _____ Fecha inicio síntomas: Día ___ Mes ___ Año: _____ Diagnóstico: _____ Causa probable: _____ Fecha diagnóstico: Día _____ Mes ___ Año: ___	CODIGOS
	Sexo: Masculino 1 ___ Femenino 2 ___	
	Fecha de nacimiento: Día _____ Mes _____ Año: _____ Edad: Año: _____ Mes _____ Día _____ Nombre del encargado (en caso de ser menor de 18 años): _____ _____ Residencia Provincia: _____ Cantón: _____ Distrito: _____ Otras señas: _____ Teléfono: _____ Lugar de trabajo: _____ Establecimiento que informa: _____ Nombre del que informa: _____	

Nota: MINSA, 2010, p.27.

Apéndice C. Suspensión de la venta/comercialización/distribución de la vacuna tetravalente de Sanofi Pasteur, Inc. (vivo, atenuado) (Dengvaxia).



Republic of the Philippines
Department of Health
FOOD AND DRUG ADMINISTRATION



04 DEC 2017

FDA ADVISORY
No. ~~2017-318~~

TO : THE GENERAL PUBLIC
SUBJECT : Suspension of Sale/Marketing/Distribution of Sanofi Pasteur, Inc.'s Tetravalent Vaccine (Live, Attenuated) (Dengvaxia)

On 29 November 2017, Sanofi Pasteur, Inc. (Sanofi) released an advisory providing updated information on the Dengue Tetravalent Vaccine (Live, Attenuated), the drug locally registered as Dengvaxia. The advisory contained information on the completion of a post-clinical trial study of the said product indicating potential risk to patients who have *not* had dengue prior to immunization.

In order to protect the general public, the Food and Drug Administration (FDA) immediately directed Sanofi to **SUSPEND** the sale/distribution/marketing of Dengvaxia and cause the **WITHDRAWAL** of Dengvaxia in the market pending compliance with the directives of the FDA. Sanofi was further directed to conduct an information dissemination campaign through Advisories, Dear Doctor Letters and Patient fora.

The FDA is closely coordinating with the Department of Health (DOH) for any adverse events/reactions that may be reported by the recipients following their immunization of the Dengvaxia, and will immediately take appropriate measures to protect the public.

All drug establishments, including consumers and non-consumer user (e.g. healthcare professionals) are enjoined to take part in the post marketing surveillance of Dengvaxia, by reporting to FDA any incident that reasonably indicates that Dengvaxia has caused or contributed to the death, serious illness, or serious injury to a consumer, a patient, or any person.


NELA CHARADE G. PUNO, RPh
Director General

Civic Drive, Filinvest City, Alabang 1781 Muntinlupa, Philippines
Trunk Line +63 2 857 1900
Website: www.fda.gov.ph

Fax +63 2 807 0751
Email: info@fda.gov.ph



ISO 9001:2008
Management
System
www.fda.gov.ph
© 2017 TUV Rheinland

