

DENGVAXIA®, LA POLÉMICA VACUNA CONTRA EL DENGUE



En el año 2010 uno de los abajo firmantes publicó una editorial en la revista “Atención Farmacéutica” (hoy: [European Journal of Clinical Pharmacy](#)) con el título “Dengue: dos vacunas en fase de investigación”^[1] en la que mencionaba como en dos edificios próximos (en la misma calle) de la capital tailandesa, Bangkok, se investigaban independientemente dos potenciales vacunas contra el dengue. Una de ellas estaba siendo diseñada por la multinacional británica *GlaxoSmithKline Pharma*, con financiación externa del gobierno tailandés y de la [Bill & Melinda Gates Foundation](#); la otra por *Sanofi Pasteur*, división de la multinacional francesa *Sanofi Aventis* en colaboración con la universidad de Bangkok.

Otros laboratorios también desarrollan programas de investigación de potenciales vacunas contra el dengue: [Merck](#), con el apoyo de los [National Institutes of Health](#) de Estados Unidos; y el grupo japonés [Takeda Pharmaceuticals](#).

El dengue, conocida como *fiebre quebrantahuesos*, debido a los intensos dolores musculares y articulares que ocasiona, es una infección vírica transmitida por diversas especies de mosquitos, siendo [Aedes aegypti](#) el vector principal; y, en menor medida,

por *Aedes albopictus* (popularmente: “mosquito tigre”). Existe una creciente tendencia a distinguir la infección por dengue transmitida por *Aedes aegypti* de la denominada *chikungunya* (en la que *Aedes albopictus* es el principal vector transmisor). A juicio de quienes suscriben esta distinción carece de fundamento, dado que se trata de la misma infección en distintos lugares del mundo y probablemente por diferentes serotipos. El término *chikungunya* procede de la lengua *makondo*, hablada en Mozambique y Tanzania, que se puede traducir como “el que te quiebra”, de donde surgió la expresión más conocida en Occidente, mencionada antes, de *fiebre quebrantahuesos*.

La primera epidemia de dengue de la que se tiene registro se produjo en el bienio 1779-1780, afectando a Asia, África y Norteamérica (sobre todo Filadelfia, entonces capital federal). Los brotes epidémicos por dengue se suelen producir cada 10 a 40 años, en función del surgimiento de nuevos serotipos, ante los que la población susceptible no ha desarrollado protección natural.

Los vectores transmisores pueden sobrevivir en una botella de soda, si bien las condiciones idóneas son los grandes contenedores donde se almacena el agua de bebida en muchos lugares de países con bajos estándares de desarrollo socioeconómico. A diferencia de otras especies de mosquitos, los vectores transmisores del dengue muestran preferencia por el agua limpia, así como el interior de las viviendas, entre cortinas y visillos. Son más activos durante el amanecer y el ocaso, estando inactivos (a diferencia de los transmisores del paludismo) en las horas nocturnas.

Según la Organización Mundial de la Salud, aproximadamente 50 millones de personas se contagian por dengue cada año, de los que un 10% desarrollan un cuadro clínico importante (fiebre, vómitos e intensos dolores de tipo muscular, articular y retro-ocular); un 10% de quienes sufren la llamada «fiebre del dengue» requieren atención

hospitalaria. En su versión más grave (generalmente tras una reinfección) la clínica debuta como un grave proceso hemorrágico con elevada mortalidad.

Una de las causas del aumento de la prevalencia de dengue (y otras infecciones tropicales) ha sido el [abandono del insecticida DDT](#) a partir de la década de 1960 ⁽²⁾

Existen cuatro serotipos (variantes genéticas) del virus del dengue ⁽³⁾: DEN_1, DEN_2, DEN_3 y DEN_4. El contagio con un determinado serotipo *solo* ofrece protección contra esa variante genética, y, paradójicamente, aumenta la susceptibilidad hacia alguno de los serotipos restantes, incrementando la propensión a sufrir la clínica más grave del dengue, la fiebre hemorrágica. Sin embargo, por razones ignoradas, una segunda infección ofrece inmunidad de por vida frente a todos los serotipos del dengue.

Durante la Segunda Guerra Mundial, el virus del dengue fue aislado por un científico japonés. Pocos años después, [Albert Sabin](#), a la sazón médico militar, célebre por haber desarrollado la vacuna oral contra la poliomielitis, descubrió los distintos serotipos del [dengue](#).

Sanofi Aventis desarrolló por ingeniería genética una vacuna contra el dengue que fue ensayada (estudios fase 2) en 4.000 niños tailandeses.

La vacuna de *GlaxoSmithKline Pharma* se elaboró siguiendo el método tradicional, a partir de virus atenuados. Se estudió en voluntarios de Estados Unidos, Puerto Rico y Tailandia, si bien no se ha comercializado.

Sanofi Aventis comercializa desde el año 2015 su vacuna contra el dengue registrada como *Dengvaxia*® (CYD-TDV). Se trata de una vacuna tetravalente (contra los cuatro serotipos habituales), que se administra en tres dosis a intervalos de seis meses. Según el propio laboratorio [*Sanofi Aventis*] la protección ofrecida por *Dengvaxia*® se estima en aproximadamente un 60%.

La «Comisión Federal para la Protección frente al Riesgo Sanitario» de México autorizó la vacuna el 9 de diciembre de 2015, restringiendo su prescripción a las personas que vivan en áreas endémicas con edades comprendidas entre 9 y 45 años. El límite de edad de 9 años se fundamenta en que la vacuna es relativamente *ineficaz* en niños más pequeños, muchos de ellos *naïve* frente al contagio, lo que les predispone a sufrir el dengue hemorrágico tras una reinfección. Poco tiempo después se autorizó en Brasil, El Salvador, Honduras y Paraguay (en este último país para personas expuestas al contagio por vivir en regiones endémicas, siempre que su edad se halle en el rango de 9 a 60 años).

Esta precaución no se tuvo en cuenta cuando se comenzó a vacunar masivamente a la población escolar en Filipinas, un país formado por más de 7.000 islas con alrededor de 105 millones de habitantes, donde el dengue se convirtió en un problema de salud pública de primera magnitud. Tal vez por esta razón, *Sanofi Aventis* decidió llevar a cabo en Filipinas los más extensos ensayos clínicos fase 3 previos a su comercialización. *Sanofi Aventis*, en connivencia con algunos políticos filipinos (hoy encausados), ignoraron las advertencias, vacunando a más de 800.000 escolares, sin comprobar si eran personas *naïve* frente a la infección por el virus del dengue y, por lo tanto, exponiéndolos a un riesgo inaceptable de sufrir fiebre hemorrágica caso de una muy probable reinfección. La vacuna [*Dengvaxia*®] parece *comportarse* como una *prima-infección* favoreciendo el dengue hemorrágico tras una reinfección.

El Ministerio de Salud filipino ha retirado a *Sanofi Aventis* la autorización de comercialización, exigiendo el reembolso de 3.500 millones de pesos filipinos (alrededor de 60 millones de euros al cambio actual), una fracción de los 7 billones de pesos filipinos (140 millones de dólares aproximadamente) con los que el gobierno financió la campaña de vacunación contra el dengue (una cifra superior al de todos los

demás programas de vacunación que se llevan a cabo en el país asiático). Además, las autoridades solicitan a la multinacional francesa un fondo de compensación para el tratamiento de los niños que contraigan la fiebre hemorrágica por dengue tras haber sido vacunados.



Muchas familias filipinas se sienten engañadas. Temen la suerte que puedan correr sus hijos si, tras haber sido vacunados, se contagian de nuevo y contraen una grave fiebre hemorrágica.

El programa de vacunación en Filipinas de inicio en 2016, apenas un mes después del informe favorable de la Organización Mundial de la Salud.

En noviembre de 2017 (aproximadamente 1 año después de iniciar el programa de vacunación), el laboratorio [Sanofi Aventis] advirtió que la administración de *Dengvaxia*® a personas *sin* antecedentes de una infección previa podría desencadenar, caso de reinfección, un dengue hemorrágico potencialmente mortal. Al mes siguiente (diciembre 2017) el gobierno filipino suspendió la vacunación generalizada.

La vacuna [*Dengvaxia*®] *solo* es útil para quienes han sufrido una infección por dengue; e innecesaria para quienes se han contagiado 2 o más veces, ya que una segunda infección confiere inmunidad de por vida.

Una recomendación de la Organización Mundial de la Salud de diciembre de 2018 señalaba: *...si bien es preferible conocer si se ha padecido la infección antes de administrar la vacuna, cuando dichas pruebas no sean factibles, los países podrán optar por administrar Dengvaxia® a niños de 5 o más años en aquellas poblaciones con una endemicidad superior al 80%. [Filipinas declara una endemicidad por dengue de alrededor del 90%].*

La Organización Mundial de la Salud rectificaba poco después, incidiendo que la *vacuna se puede considerar segura a partir de los 9 años.*

Con los altibajos mencionados, *Dengvaxia*® tiene una experiencia de uso de cuatro años (2015-2019) en varios países de Asia y Latinoamérica ^[4].

La *Food and Drug Administration (FDA)* estadounidense [autorizó *Dengvaxia*®](#) el 1 de mayo de 2019.

Sin embargo, un efecto colateral de la drástica [interrupción del programa de vacunación contra el dengue](#) es que algunas campañas de erradicación de los vectores (especies del género *Aedes*) se han abandonado, con la consecuencia inmediata de [146.000 nuevos casos de dengue durante 2019](#), situación que ha obligado al gobierno a declarar el estado de epidemia. La segunda es que, diecinueve años después de considerarse erradicada, la [poliomielitis ha reaparecido en Filipinas](#). Aun cuando el número de casos es relativamente pequeño, su dispersión ha hecho que el gobierno también lo haya catalogado de epidemia. Así mismo, la desconfianza de la población respecto a las vacunas ha dado lugar a un brote de [sarampión](#) durante el presente año, 2019.

Bibliografía.-

- 1°.- López-Tricas, JM. Dengue: dos vacunas en fase de investigación. Atención Farmacéutica 2009; **11**(3): 139-140.
- 2°.- López-Tricas, JM. Rachel Carson, DDT y la lucha contra la malaria. In: <http://www.info-farmacia.com/historia/rachel-carson-ddt-y-la-lucha-contra-la-malaria>. Web page: www.info-farmacia.com. Consult: January 2020.
- 3°.- Manmohan P., *et al.* Rapid Detection and Differentiation of Dengue Virus Serotypes by a Real-Time Reverse Transcription-Loop Mediated Isothermal Amplification Assay. Journal of Clinical Microbiology 2005; **43**(6): 2895-2903.
- 4°.- Arredondo García, J.L., *et al.* Four years safety follow-up of the tetravalent dengue vaccine efficacy randomized controlled trials in Asia and Latin America. Clinical Microbiology and Infection 2018; **24**(7): 755-63.

Zaragoza, a 2 de enero de 2020

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Florentino Ballesteros, 11-13
50002 Zaragoza