



## Vacunas contra el dengue: evolución histórica, desafíos inmunológicos y eficacia en la protección poblacional

MSc. Lis Marlyn Rodríguez García<sup>1</sup>, Dr. C. Vicente José Hernández Moreno<sup>2</sup>, Dr. Juan Ramón Jorge Fernández<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Arnaldo Milián Castro, Villa Clara, Cuba.

Dirección electrónica: [rlismarlyn@gmail.com](mailto:rlismarlyn@gmail.com)

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Cuba.

<sup>3</sup>Hospital Gineco-Obstétrico Provincial Universitario Mariana Grajales, Villa Clara, Cuba.



1 al 30 de abril de 2026 Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas, Cuba

<https://eventosinmunologia.sld.cu/index.php/inmunohistoria2026/2026>



# Introducción

## Magnitud global del dengue

390 M    3.8 B    125

Infecciones anuales    Personas en riesgo    Países endémicos

Entre 58-96  
millones con  
síntomas clínicos

Casi la mitad de la  
población mundial

Regiones tropicales  
y subtropicales

**70 %**

Carga en Asia

Mayor concentración  
de casos globales



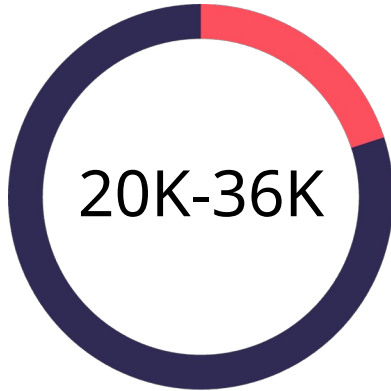


# Introducción

## Impacto sanitario y mortalidad

### Espectro Clínico

Cuatro serotipos distintos (DENV-1 a DENV-4). Cuadro clínico varía desde enfermedad febril leve hasta dengue grave con fuga de plasma, hemorragias intensas y falla multiorgánica.

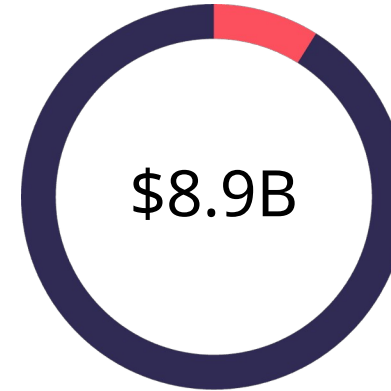


Muertes anuales

Tasa de mortalidad del 20% sin tratamiento adecuado

### Riesgo Crítico

Infección secundaria con serotipo diferente aumenta riesgo de dengue grave por ADE (amplificación dependiente de anticuerpos).



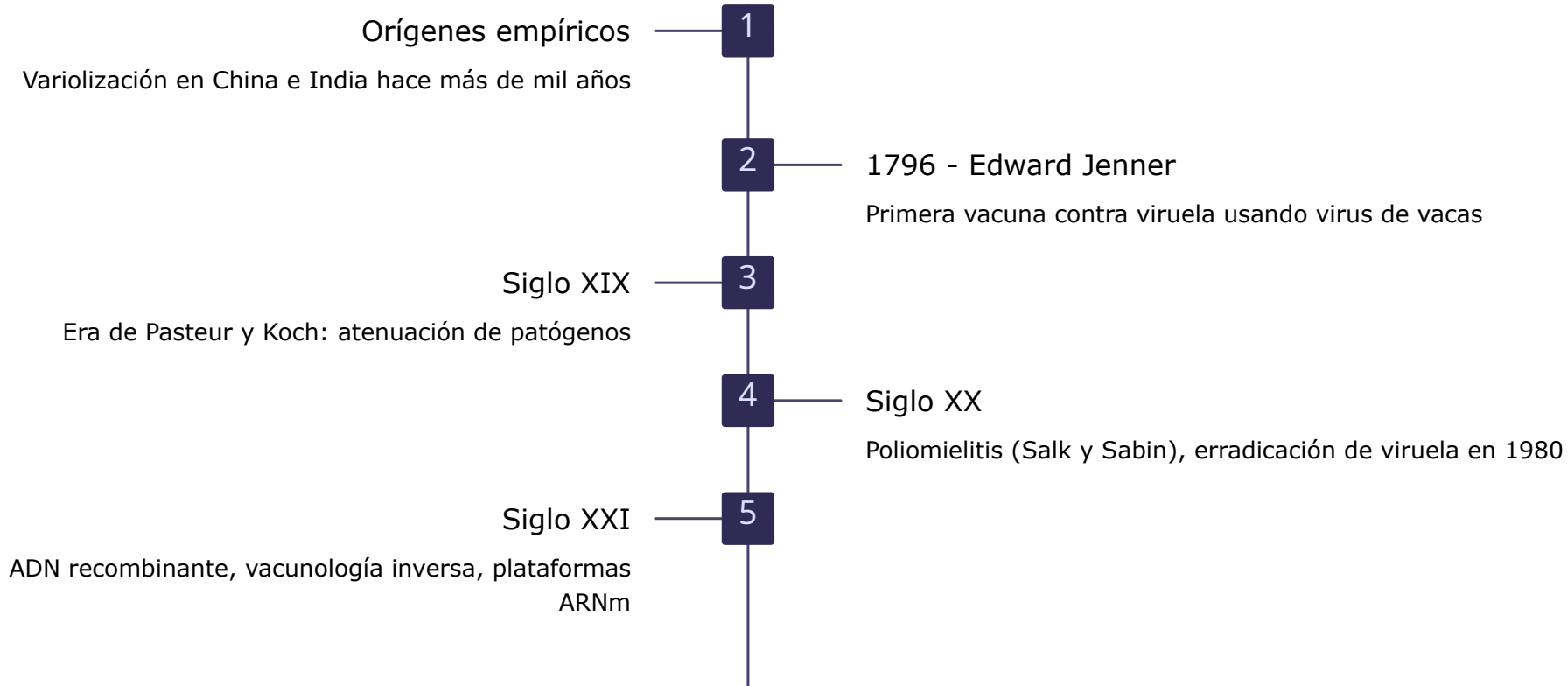
Costo global 2019

Costos médicos directos y pérdidas de productividad



# Introducción

## Evolución histórica de la inmunización





# Desarrollo



## El desafío singular del dengue



Complejidad de serotipos  
Cuatro serotipos distintos  
(DENV-1 a DENV-4) que actúan  
independientemente



Inmunidad heteróloga  
Infección por un serotipo  
proporciona inmunidad duradera  
solo contra ese serotipo  
específico



Amplificación ADE  
Anticuerpos previos facilitan entrada del virus en células inmunitarias,  
aumentando carga viral



# Desarrollo

## El problema de ADA

### **Amplificación Dependiente de Anticuerpos**

En la segunda infección con un serotipo diferente, los anticuerpos previos no neutralizan al virus, sino que facilitan su entrada en las células del sistema inmunitario.

### **Necesidad de vacuna tetravalente**

Una vacuna eficaz debe inducir protección fuerte y simultánea contra los cuatro serotipos. Si la respuesta es desigual, la vacuna podría actuar como "primera infección", predisponiendo al individuo a dengue grave.





# Desarrollo

## De la antigua China al descubrimiento científico

- 1 — Dinastía Chin (265-420 d.C.)  
Documentación más antigua de una enfermedad similar en la Enciclopedia China de Síntomas. Denominada "veneno del agua" y asociada con insectos voladores cerca del agua.
- 2 — 1635-1780  
Primera epidemia en las Indias Occidentales (1635). Primer brote confirmado e informado de fiebre del dengue en Asia, África y América del Norte (1779-1780).
- 3 — 1943-1944  
Hotta y Kimura aíslan el virus mediante suero de pacientes en ratones lactantes (1943). Albert Sabin aísla cepas de soldados en India, Nueva Guinea y Hawái (1944).





# Desarrollo

## Los cuatro serotipos del dengue



DENV-1 y DENV-2 (1944)

Denominados a partir de los aislamientos de Sabin. Dengue 1 con similitudes antigénicas de diversas ubicaciones. Dengue 2 una cepa de Nueva Guinea antigénicamente distinta.

DENV-3 y DENV-4 (1956)

Aislados de pacientes con enfermedad hemorrágica durante una epidemia en Manila, Filipinas.

Estudios genéticos sugieren que los cuatro serotipos evolucionaron de un ancestro común en primates hace aproximadamente 1,000 años, emergiendo por separado en un ciclo de transmisión urbana hace unos 500 años en Asia o África.



# Desarrollo Evolución de la vacunología: hitos fundamentales



## Orígenes empíricos (1000-1796)

Variolización en China e India. Edward Jenner desarrolla la primera vacuna moderna usando viruela vacuna.



## Siglo XX (1921-1969)

BCG para tuberculosis, toxoides con formaldehído, cultivo viral para polio, vacunas conjugadas.



## Era de Pasteur (1880-1890)

Louis Pasteur atenúa patógenos artificialmente. Von Behring y Kitasato descubren la transferencia de suero.



## Revolución biotecnológica (1986-2023)

Primera vacuna de ingeniería genética (hepatitis B, 1986). ARNm en pandemia COVID-19 (2020).



# Desarrollo



## Dengvaxia: la primera vacuna contra el dengue

### Tecnología Quimérica

Virus vivos atenuados usando el esqueleto del virus de la fiebre amarilla (cepa 17D) como base. Genes de proteínas estructurales reemplazados por los de los cuatro serotipos del dengue mediante ADN recombinante.

### Registro 2015

Primera vacuna tetravalente recombinante registrada en México en diciembre de 2015. Autorizada en más de 20 países de América Latina y Sudeste Asiático.

### Esquema de Tres Dosis

Administración en tres dosis con intervalos de seis meses (0, 6 y 12 meses).





# Desarrollo

## Controversia de Dengvaxia

### Riesgo de inmunopatología

Análisis de seguimiento revelaron que en personas **nunca habían tenido dengue** (seronegativos), la vacuna aumentaba significativamente el riesgo de **dengue grave y hospitalizaciones** tras infección natural posterior.

### Explicación biológica (ADA)

La vacuna actúa como una "primera infección". Los anticuerpos generados facilitan la entrada del virus en células (amplificación dependiente de anticuerpos), agravando el cuadro clínico.

### Eficacia variable

- Global: 60.3 %
- DENV-3/4: 70-85 %
- DENV-1: limitada
- DENV-2: prácticamente nula





# Desarrollo

## Qdenga (TAK-003): La Nueva Generación



### Aprobación global

Autorizada en más de 30 países incluyendo UE, Reino Unido, Brasil, Indonesia y Argentina. Indicada para personas de 4 a 60 años.



### Esquema simplificado

Dos dosis con intervalo de tres meses. Funciona independientemente del estado serológico previo.



### Eficacia demostrada

61.2 % contra dengue sintomático.  
84.1 % contra dengue que requiere hospitalización en ensayo TIDES (seguimiento 4.5 años).

❏ **Seguridad:** Generalmente bien tolerada. Efectos comunes: dolor en sitio de inyección y cefalea. Casos raros de anafilaxia reportados (4.4 por 100,000 dosis).



# Desarrollo

## Butantan-DV: la promesa de una sola dosis

### Características Clave

Desarrollada por Instituto Butantan en colaboración con NIH de EE.UU. Esquema de **una sola dosis**, facilitando la logística en países en desarrollo.

### Resultados Fase 3

Ensayo en Brasil con más de 16,000 participantes mostró eficacia general del **79.6%** a los dos años.

### Eficacia por Estado Serológico

- Seropositivas: 89.2 %
- Seronegativas: 73.6 %

Protección demostrada contra DENV-1 y DENV-2. Evidencia de eficacia clínica directa en adultos hasta 59 años.





# Conclusiones



## Desafío inmunológico

La existencia de cuatro serotipos y el riesgo de **ADE** exigen que las vacunas logren una respuesta equilibrada para no predisponer a formas graves de la enfermedad.



## Evolución y accesibilidad

El progreso científico ha permitido pasar de vacunas con **tamizaje obligatorio** y limitaciones logísticas, como Dengvaxia, a opciones más seguras y masivas como **Qdenga**, que no requiere pruebas previas.



## Horizonte de inmunización

El futuro se centra en consolidar **vacunas de dosis única** y universales, garantizando la seguridad a largo plazo mediante una comunicación ética y estudios en poblaciones diversas

El objetivo a largo plazo sigue siendo el desarrollo de una **vacuna universal** que minimice el riesgo de ADE y cubra la diversidad genética de las cepas circulantes.



1 al 30 de abril de 2026 Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas, Cuba

<https://eventosimmunologia.sld.cu/index.php/inmunohistoria2026/2026>