

Recomendación del CAVEI sobre incorporación de la vacunación contra dengue en el Programa Nacional de Inmunizaciones de Chile.

El 22 de marzo de 2024 el CAVEI recibió del Ministerio de Salud la solicitud de pronunciamiento respecto a la incorporación de la vacunación contra dengue en el Programa Nacional de Inmunizaciones de Chile, en base a la actual situación epidemiológica internacional y la reciente recomendación del Grupo Técnico Asesor (GTA) de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) de utilizar la vacuna TAK-003 del laboratorio Takeda, en niños de 6 a 16 años que viven en entornos con una alta carga de enfermedad por dengue y de alta intensidad de transmisión. Esta recomendación indica la introducción de la vacuna TAK-003 como un plan piloto, que debe incluir un estudio de fase 4 posterior a su comercialización, para garantizar y evaluar la seguridad y eficacia de la vacuna en los Estados Miembros que decidan su incorporación (1).

Junto con responder a la solicitud del MINSAL y emitir la pertinente recomendación, en el presente documento se expone la situación epidemiológica internacional y nacional del dengue, las características de la vacuna TAK-003 y otras disponibles, entre otros antecedentes, que el CAVEI ha analizado.

ANTECEDENTES

El dengue es una enfermedad producida por el virus dengue (DENV) perteneciente a la familia *Flaviviridae* que abarca a más de 70 virus patógenos para el ser humano. Se transmite principalmente mediante la picadura del mosquito *Aedes (Stegomyia) aegypti (Linnaeus, 1762)* y en menor medida por *Aedes (Stegomyia) albopictus (Skuse)*. Se han identificado cuatro serotipos capaces de infectar humanos, denominados DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4, (2,3) y el DENV-5 que infecta primates no humanos (4). Es un virus pequeño con envoltura, cápside icosaédrica y su genoma se compone de ARN de una sola hebra de 10 kilobases de longitud de polaridad positiva que codifica para una poliproteína de la cual se originan tres proteínas estructurales: cápside (C), membrana (prM) y envoltura (E), y siete no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5). La proteína E es el ligando viral que interacciona con el receptor celular por lo que es el principal sitio de unión de los anticuerpos neutralizantes que inducen los cuatro serotipos del virus. Las proteínas no estructurales juegan un rol importante en la replicación viral, regulación de la respuesta inmunológica del hospedero, escisión de poliproteínas, entre otros (5).

La infección por cualquier serotipo de DENV confiere inmunidad duradera sólo contra ese serotipo (6) y temporal contra los otros. Cuando un paciente se infecta con un nuevo serotipo de DENV (infección heterotípica) los anticuerpos recientemente generados se unen al virus, pero no lo neutralizan, favoreciendo el ingreso y replicación del virus en las células dendríticas y macrófagos, aumentando la viremia e induciendo una “tormenta de citoquinas”. Este mecanismo puede conducir a una respuesta inmunitaria exagerada y contribuir a la gravedad de la enfermedad (5,7,8). También se ha descrito un mayor riesgo de infección grave por los serotipos DENV-2 o DENV-3 en pacientes con infección previa por el virus Zika (9).

El periodo de incubación del dengue oscila entre 4 y 10 días pos-picadura por el mosquito infectado. La mayoría de los casos son asintomáticos o con síntomas leves y autolimitados. La mortalidad es baja si se detecta en forma precoz y se interviene de manera correcta y oportuna; no obstante, algunos

pacientes desarrollan una enfermedad grave y pueden fallecer (2,6). La enfermedad incluye un amplio espectro de manifestaciones clínicas y consta de tres etapas: febril, crítica y de recuperación.

De acuerdo con la gravedad, la enfermedad se clasifica en tres tipos (6):

- **Dengue sin signos de alarma (DSSA):** en adultos suele presentarse con fiebre, acompañado de náuseas o vómitos, exantema, cefalea, dolor retro orbitario, mialgia o artralgia. También pueden aparecer petequias y leucopenia. En niños se presenta como un síndrome febril inespecífico (6).
- **Dengue con signos de alarma (DCSA):** Se sospecha cuando la fiebre disminuye y se presenta dolor abdominal, vómitos persistentes, ascitis, derrame pleural, derrame pericárdico, hemorragia en mucosas, letargo, irritabilidad, lipotimia, hepatomegalia o aumento progresivo del hematocrito (6).
- **Dengue grave (DG):** El paciente puede evolucionar a un shock o dificultad respiratoria por extravasación del plasma, hemorragias intensas que requieren intervención, compromiso de órganos con alteración de conciencia, cardíaca y/o aumento de transaminasas. Puede ser mortal (6).

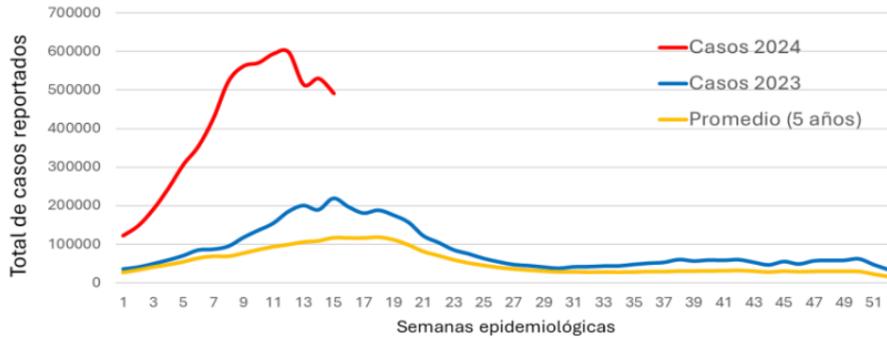
SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

El virus dengue es endémico en la mayoría de los países tropicales o subtropicales donde viven alrededor de 3.900 millones de personas (2,3). Se estiman entre 100 y 400 millones de casos y entre 20 mil y 40 mil muertes anuales, aunque es una enfermedad subreportada por notificación incompleta y por casos clasificados erróneamente como otras enfermedades febriles. Desde 1990 las tasas de incidencia y de mortalidad mantienen una tendencia al alza, siendo los países con índices sociodemográficos más bajos los que presentan una mayor carga de enfermedad (10,11). En cuanto a la caracterización de los casos, la mayor incidencia se presenta en el grupo entre los 5 y 19 años, sin diferencias según sexo, mientras que las mayores tasas de mortalidad se presentan en los menores de un año y en los mayores de 65 (11).

Los brotes de dengue son cíclicos y se relacionan con una combinación de factores como la densidad de los mosquitos, densidad poblacional, serotipos circulantes o introducción de nuevos serotipos e inmunidad poblacional (10).

Desde 2023 y durante el primer trimestre del 2024, se han reportado numerosos brotes de dengue en todo el mundo y propagación de algunos serotipos a zonas donde estos no habían circulado previamente (12). La mayoría de los casos en este periodo fueron informados desde el continente americano. Solo en esta región, hasta la semana epidemiológica (SE) N.º 15 de 2024, se notificaron 6,1 millones de casos sospechosos de dengue. De estos, el 44% fueron confirmados, el 0,1% fueron dengue grave, mientras que 2.587 casos fallecieron determinado una tasa de letalidad de 0,042% (13). La situación actual supone un aumento de 254% respecto al mismo período del año 2023, y de 458% comparado con la mediana de los últimos 5 años, lo que refleja la magnitud de los actuales brotes de dengue (Figura 1) (13).

Figura 1: Casos sospechosos de dengue según semana epidemiológica. Región de las Américas, SE 1 – 15, años 2023, 2024 y promedio del último quinquenio.



Fuente: Organización Panamericana de la Salud (OPS). Informe de la situación epidemiológica del dengue en las Américas SE 1 – 15 año 2024. Actualizado al 01 de mayo de 2024 14:00 PM (GMT-5). Disponible en <https://www.paho.org/es/documentos/informe-situacion-no-15-situacion-epidemiologica-dengue-americas-semana-epidemiologica>

Solo en la SE N.º 15, se reportaron 491.196 nuevos casos sospechosos desde 20 países y territorios del continente americano. Los países que concentraron la mayor cantidad de casos en esta semana fueron Brasil (n=382.315), Argentina (n=63.376) y Perú (n=19.718). Actualmente circulan los cuatro serotipos del virus dengue en la región: DENV-1 se reportó en 16 países; DENV-2 en 20; DENV-3 en 14 y DENV-4 en 7 países. En la mayoría de los países hay circulación de más de un serotipo, mientras que Brasil, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, México y Panamá reportan la circulación simultanea de los cuatro serotipos (Figura 2) (13).

Figura 2: Distribución de serotipos del virus dengue según país en el cual circula. Región de las Américas, SE N.º 15 año 2024.



Fuente: Organización Panamericana de la Salud (OPS). Informe de la situación epidemiológica del dengue en las Américas SE 1 – 15 año 2024. Actualizado al 01 de mayo de 2024 14:00 PM (GMT-5). Disponible en <https://www.paho.org/es/documentos/informe-situacion-no-15-situacion-epidemiologica-dengue-americas-semana-epidemiologica>

Situación en Chile continental

Registros históricos describen la ocurrencia de brotes de dengue en el norte de Chile hacia fines del siglo XIX (14). El mosquito vector *Aedes aegypti* en ese entonces se distribuía entre Arica y Caldera (15). En 1961 la OPS certificó la erradicación de *Aedes aegypti* en Chile continental luego de las medidas de control vectorial implementadas a raíz de la epidemia de fiebre amarilla que afectó principalmente a la ciudad de Tocopilla a inicios del siglo XX (15). En 2016, reapareció el mosquito *Aedes aegypti* en Arica, en 2019 en Iquique y en 2023 se detectó su presencia en Los Andes, zona central de Chile. A pesar de los hallazgos recientes del vector, hasta la fecha no se han registrado casos autóctonos de dengue en Chile continental (15,16). Así, los 238 casos de dengue reportados hasta la SE N.º 21 de 2024 son importados, principalmente desde Brasil, Argentina, Perú y Paraguay. Esta cifra duplica lo notificado durante todo el año 2023 y es 12 veces superior al valor de la mediana del último quinquenio, dando cuenta de la situación epidémica de esta enfermedad en los países de la región (16)(Tabla 1).

Situación en Chile insular (Rapa Nui)

Rapa Nui-Isla de Pascua (en adelante Rapa Nui), se ubica en el océano Pacífico a 3.700 km. del continente americano. Tiene aproximadamente 7.750 habitantes (habs.) y cerca del 50 % pertenece a pueblos originarios, sobre todo de la etnia Rapa Nui. Posee un clima subtropical fresco y es uno de los destinos turísticos más importantes de Chile (17,18).

En Rapa Nui, el vector se identificó por primera vez en el año 2000, estableciéndose de manera endémica. Desde entonces se han reportado numerosos brotes de dengue, el de mayor magnitud el ocurrido en 2002 con 636 casos confirmados asociado al serotipo DENV-1, en el cual se estima la infección del 94% de la población de Rapa Nui constituida por 3.791 habs., aproximadamente un 50% menor a la actual (19,20). No se dispone de datos actualizados de seroprevalencia para virus dengue en la población de Rapa Nui.

Posteriormente se presentaron brotes menores en los años 2006, 2007, 2008, 2009, 2016, 2017, 2018, 2019 y 2020 (15,21,22). De estos, dos brotes fueron asociados a serotipos distintos a DENV-1: en 2009 se detectaron dos casos autóctonos de DENV-4 y en 2019 seis casos importados de DENV-2 (20). Desde el año 2021 no se habían presentado casos de dengue en Rapa Nui. No obstante, desde la SE N.º 12 de 2024 se han confirmado por laboratorio 148 casos autóctonos (Tabla 1), asociado al serotipo DENV-1 (16). Este brote ha afectado población entre los 3 y 89 años (mediana 35 años), aunque el 80,4% se presenta entre los 10 y los 59 años. El 56% (n=83) corresponde a mujeres y el 92% (n=137) son residentes de la isla, mientras que el resto son turistas nacionales que viajaron desde el continente (Tabla 2). Del total de casos, 28 requirieron hospitalización por presentar signos de alarma o factores de riesgos (16).

La figura 3 muestra la distribución de los casos según fecha de inicio de síntomas (Figura 3).

Tabla 1: Número de casos confirmados de arbovirosis. Chile, años 2017 – 2024 (SE N.º 21)

Año	Dengue		Zika		Chikungunya		Fiebre amarilla	
	Importado	Autóctono*	Importado	Autóctono	Importado	Autóctono	Importado	Autóctono
2017	11	0	0	0	2	0	1	0
2018	14	18	1	0	0	0	0	0
2019	33	29	1	0	2	0	0	0
2020	18	8	0	0	3	0	0	0
2021	4	0	1	0	0	0	0	0
2022	14	0	1	0	0	0	0	0
2023	90	0	0	0	7	0	0	0
2024**	238	148	0	0	2	0	0	0
Total	422	203	4	0	16	0	1	0

Datos provisorios en proceso de validación

*Todos los casos autóctonos de dengue se presentaron en Rapa Nui

** Hasta la SE N.º 21

Fuente: Elaboración propia con datos publicados por el Departamento de Epidemiología - Ministerio de Salud de Chile Instituto de Salud Pública. Disponible en: [https://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2024/05/Boletin Epidemiologico Arbovirus Malaria SE 21 2024.pdf](https://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2024/05/Boletin_Epidemiologico_Arbovirus_Malaria_SE_21_2024.pdf)

Tabla 2: Caracterización de los casos de dengue en Chile, hasta la SE N.º 21 del año 2024.

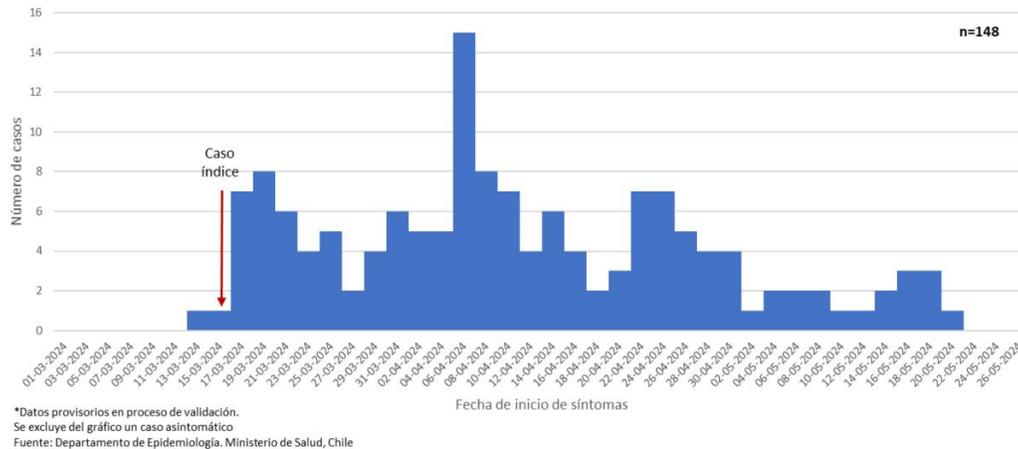
Característica	Dengue				
		n	%	n	%
Total casos	n = 386	238	62%	148	38%
		Importados		Autóctonos	
Sexo					
	Masculino	119	50%	65	44%
	Femenino	119	50%	83	56%
Edad					
	Mediana	34		35	
	Rango	(0 - 78)		(3 - 89)	
Grupo etario					
	De 0 a 9 años	11	5%	10	7%
	De 10 a 19 años	26	11%	20	14%
	De 20 a 29 años	48	20%	28	19%
	De 30 a 39 años	76	32%	28	19%
	De 40 a 49 años	33	14%	25	17%
	De 50 a 59 años	28	12%	18	12%
	De 60 a 69 años	8	3%	12	8%
	De 70 a 79 años	8	3%	5	3%
	80 años y más	0	0%	2	1%
Nacionalidad					
	Chile	157	66%	148	100%
	Perú	23	10%	0	0%
	Argentina	17	7%	0	0%
	Brasil	10	4%	0	0%
	Desconocido	7	3%	0	0%
	Paraguay	4	2%	0	0%
	Bolivia	4	2%	0	0%
	Colombia	2	1%	0	0%
	Venezuela	1	0%	0	0%
	Otras	13	5%	0	0%

Fuente: Departamento de Epidemiología - Ministerio de Salud de Chile. Boletín epidemiológico arbovirus (dengue, zika, chikungunya, fiebre amarilla) y malaria. SE 01 a 21 – 2024. Oficina de Vigilancia de Enfermedades Transmisibles.

Disponible en: [https://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2024/05/Boletin Epidemiologico Arbovirus Malaria SE 21 2024.pdf](https://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2024/05/Boletin_Epidemiologico_Arbovirus_Malaria_SE_21_2024.pdf)

Datos provisorios en proceso de validación.

Figura 3: Distribución de casos confirmados de dengue según fecha de inicio de síntomas. Rapa Nui, Chile, año 2024 (SE N.º 21)



Fuente: Departamento de Epidemiología - Ministerio de Salud de Chile. Boletín epidemiológico arbovirus (dengue, zika, chikungunya, fiebre amarilla) y malaria. SE 01 a 21 – 2024. Oficina de Vigilancia de Enfermedades Transmisibles.

Disponibile en: https://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2024/05/Boletin_Epidemiologico_Arbovirus_Malaria_SE_18_2024.pdf

Datos provisorios en proceso de validación.

Se excluye del gráfico un caso asintomático.

VACUNAS

En la actualidad, dos vacunas comerciales están disponibles para la protección de la infección contra el virus dengue: CYD-TDV (Dengvaxia®, del laboratorio Sanofi Pasteur) y TAK-003 (Qdenga® del laboratorio Takeda). Existe una tercera vacuna en estudio clínico fase 3, TV003 de la US National Institutes of Health, Instituto Butantan, y Merck & Co (23).

CYD-TDV (Dengvaxia®, Sanofi Pasteur): corresponde a una vacuna tetravalente que ha sido recomendada por la OMS para su uso en personas seropositivas entre 9 y 45 años o a quienes viven en lugares con alta seroprevalencia (> 80%), independiente de su estado serológico, por lo tanto, previo a su administración se debe realizar un estudio serológico (23). La autorización del uso de Denvaxia® se basa en dos estudios realizados entre 2014 y 2015: uno realizado en niños de 2 a 14 años en la región Asia Pacífico y el otro en niños de 9 a 16 años en Latinoamérica. Ambos protocolos utilizaron un esquema de tres dosis: 0, 6 y 12 meses. Los resultados del análisis primario en los dos estudios mostraron una eficacia de 57 y 61% para dengue virológicamente confirmado (DVC) y de 80 a 95% para dengue grave (fiebre hemorrágica o que requiere hospitalización) dentro de los 28 días y 13 meses posterior a la tercera dosis de vacuna. La eficacia por serotipo fue 75% para DENV-3 y DENV-4, 50% para DENV-1 y 35 a 42% para DENV-2. La eficacia fue menor en niños de 2 a 5 años y en quienes no tenían anticuerpos neutralizantes detectables previo al estudio (24,25).

En análisis posteriores se encontraron algunas limitaciones con el uso de la vacuna relacionadas con un aumento en el riesgo de hospitalización en niños vacunados que no habían tenido dengue previamente (26). Desde 2017, al sexto año de seguimiento, el fabricante y la OMS recomendaron el uso de Dengvaxia® en personas seropositivas para dengue al momento de vacunarse (27).

A la fecha de elaboración de este documento, esta vacuna no cuenta con registro sanitario, ni se han iniciado los trámites correspondientes para su uso en Chile (28).

TAK-003 (Qdenga, Takeda): es una vacuna tetravalente que contiene una cepa atenuada del serotipo 2 del virus dengue (TDV-2), aislada inicialmente en Tailandia en 1964 (DEN2 PDK53) y tres cepas quiméricas (TDV-1, TDV-3 y TDV-4) generadas por sustitución de los genes de la envoltura (E) y de la premembrana (prM) de la TDV-2 por los del virus salvaje de los serotipos DENV-1, DENV-3 y DENV-4 (29,30).

Se indica para la protección de dengue producido por los 4 serotipos virales que afectan humanos. Entre 2022 y 2023 fue autorizada por la Unión Europea (27 Estados Miembros), al igual que en Liechtenstein, Irlanda del Norte, Noruega, Islandia, Reino Unido, Brasil, Argentina, Tailandia e Indonesia (23,29). Se administra mediante inyección subcutánea, preferentemente en el músculo deltoides, en dos dosis separadas por 3 meses en personas a partir de los cuatro años de edad (31).

A la fecha de elaboración de este documento, esta vacuna no cuenta con registro sanitario, ni se han iniciado los trámites correspondientes para su uso en Chile (28).

La eficacia de la vacuna TAK-003 fue evaluada en un estudio pivotal de fase 3 (DEN-301) doble ciego, aleatorizado y controlado por placebo en el cual participaron 20.099 niños entre 4 y 16 años de cinco países latinoamericanos (Colombia, Nicaragua, Panamá, República Dominicana y Brasil) y tres asiáticos (Filipinas, Tailandia y Sri Lanka) que recibieron dos dosis de vacuna TAK-003 o placebo separadas con tres meses de diferencia, en una relación 2:1. La eficacia se analizó para la prevención de la fiebre por DVC, para la prevención de hospitalizaciones por DVC y prevención de fiebre y hospitalizaciones por DVC estratificada según serotipo y estatus serológico en distintos horizontes temporales, a los 12, 18 y 56 meses posterior a la primera o segunda dosis. Al inicio del estudio, la seroprevalencia del dengue era en promedio 70% (rango 38-97%) y los serotipos circulantes que predominaban eran DENV-1 y DENV-2 (29–31).

La eficacia de la vacuna para la prevención de casos de fiebre por DVC causados por cualquier serotipo entre los 30 días y 12 meses posterior a la segunda dosis fue 80,2% (IC 95% 73,3% - 85,3%). Para la prevención de hospitalizaciones por DVC entre los 30 días hasta los 18 meses posterior a la segunda dosis, la eficacia fue 90,4% (IC 95% 82,6% – 94,7%). En este periodo, también se evaluó la eficacia para la prevención de casos de fiebre por DVC según serotipo, para la prevención de la fiebre por DVC según el estado serológico inicial y la prevención de las formas graves del dengue, resultados que se presentan en la Tabla 3 (29–31).

Tabla 3: Eficacia de la vacuna en la prevención de: hospitalización por DVC según serotipo y estado serológico inicial y formas graves de dengue, entre 30 días y 18 meses después de la segunda dosis. (Estudio DEN-301)

	Qdenga N = 12 700 ^a	Placebo N = 6 316 ^a	EV (IC del 95 %)
EV en la prevención de hospitalizaciones debido a fiebre por VCD^b, n (%)			
Hospitalizaciones debidas a fiebre por VCD ^c	13 (0,1)	66 (1,0)	90,4 (82,6; 94,7) ^d
EV en la prevención de la fiebre por VCD por serotipo de dengue, n (%)			
Fiebre por VCD causada por DENV-1	38 (0,3)	62 (1,0)	69,8 (54,8; 79,9)
Fiebre por VCD causada por DENV-2	8 (<0,1)	80 (1,3)	95,1 (89,9; 97,6)
Fiebre por VCD causada por DENV-3	63 (0,5)	60 (0,9)	48,9 (27,2; 64,1)
Fiebre por VCD causada por DENV-4	5 (<0,1)	5 (<0,1)	51,0 (-69,4; 85,8)
EV en la prevención de la fiebre por VCD por estado serológico de dengue inicial, n (%)			
Fiebre por VCD en todos los sujetos	114 (0,9)	206 (3,3)	73,3 (66,5; 78,8)
Fiebre por VCD en los sujetos seropositivos al inicio	75 (0,8)	150 (3,3)	76,1 (68,5; 81,9)
Fiebre por VCD en los sujetos seronegativos al inicio	39 (1,1)	56 (3,2)	66,2 (49,1; 77,5)
EV en la prevención de la DHF inducida por cualquier serotipo de dengue, n (%)			
Total	2 (<0,1)	7 (0,1)	85,9 (31,9; 97,1)
EV en la prevención del dengue grave inducido por cualquier serotipo de dengue, n (%)			
Total	2 (<0,1)	1 (<0,1)	2,3 (-977,5; 91,1)

EV: eficacia de la vacuna; IC: intervalo de confianza; n: número de sujetos; VCD: dengue virológicamente confirmado;

DENV: serotipo del virus del dengue

^a Número de sujetos evaluados

^b Variable secundaria clave

^c La mayoría de los casos observados se debieron a DENV-2 (0 casos en el grupo de Qdenga y 46 casos en el grupo de placebo)

^d Valor de p <0,001

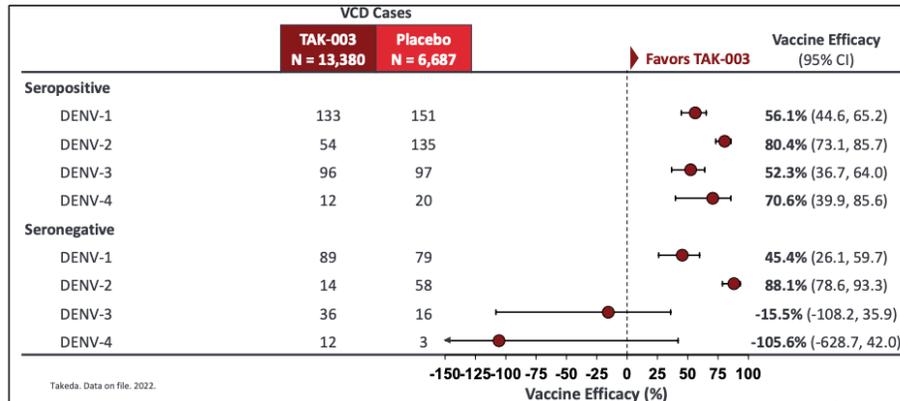
Fuente: Informe de la XI Reunión especial del Grupo Técnico Asesor de la OPS sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación. 21 de noviembre del 2023. Disponible en:

https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/59314/PAHOCIM240005_eng.pdf?sequence=5&isAllowed=y

Se demostró la eficacia frente a DVC para los cuatro serotipos, evaluada a los 57 meses desde la primera dosis. En el grupo vacunado previamente seropositivo, la mayor eficacia se obtuvo para el serotipo DENV-2 con 80,4% (IC 95% 73,1% - 85,7%) y la menor para el serotipo DENV-3 con 52,3% (IC 95% 36,7% - 64,0%). En los individuos seronegativos al inicio, la mayor eficacia se obtuvo para el serotipo DENV-2 con 88,1% (IC 95% 78,6% - 93,3%); sin embargo, para DENV-3 y DENV-4 se obtuvieron -15,5% (IC 95% -108,2% - 35,9%) y -105,6% (IC 95% -628,7% - 42,0%), valores con intervalos de confianza muy amplios y sin significación estadística (Figura 4) (29).

Para la prevención de la hospitalización por DVC a largo plazo, no fue posible obtener conclusiones válidas respecto al DENV-4 por el pequeño número de casos tanto en personas seropositivas como seronegativas previo a la vacunación. Para el DENV-3, en el grupo que era seronegativo la eficacia fue -87,9% (IC 95% -573,4% - 47,6%) sin significación estadística (Figura 5) (29).

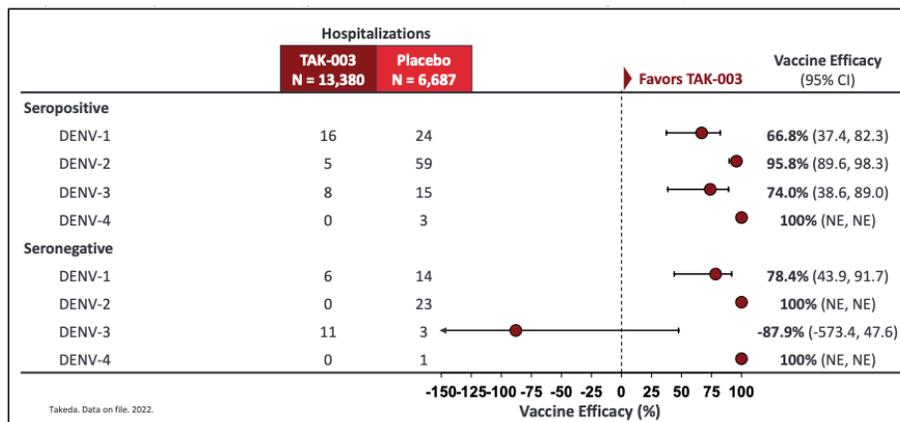
Figura 4: Eficacia de la vacuna frente a DVC según estado serológico inicial y serotipo, a los 57 meses desde la primera dosis.



Fuente: Informe de la XI Reunión especial del Grupo Técnico Asesor de la OPS sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación. 21 de noviembre del 2023. Disponible en:

https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/59314/PAHOCIM240005_eng.pdf?sequence=5&isAllowed=y

Figura 5: Eficacia de la vacuna frente a hospitalización por DVC según estado serológico inicial y serotipo, a los 57 meses desde la primera dosis.



Fuente: Informe de la XI Reunión especial del Grupo Técnico Asesor de la OPS sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación. 21 de noviembre del 2023. Disponible en:

https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/59314/PAHOCIM240005_eng.pdf?sequence=5&isAllowed=y

Según grupos etarios, la eficacia entre los 4 y 5 años de edad fue menor que en edades mayores. Además, hubo diferencias según el estado serológico inicial: la eficacia en los seronegativos fue 23,2% (IC 95% -20,0% - 50,8%) y en los seropositivos fue 54,1% (IC 95% 34,1% - 68,0%) a los 57 meses desde la primera dosis. Para los grupos entre 6 y 11 años y 12 a 16 años, la eficacia fue similar tanto en los seropositivos como en los seronegativos al vacunarse (Tabla 4) (29).

Tabla 4: Eficacia de la vacuna a los 57 meses desde la primera dosis estratificada según grupo etario.

	Placebo n=6.687	TAK-003 n=13.380	Eficacia de la vacuna (95% IC)
4 – 5 años	DVC (por 100 personas- años)		43,5 (25,3 – 27,3)
Seropositivo	59 (2,9)	29 (1,3)	54,1 (34,1 – 68,0)
Seronegativo	32 (2,1)	49 (1,6)	23,2 (-20 – 50,8)
6 – 11 años			63,5 (56,9 – 69,1)
Seropositivo	225 (2,0)	165 (0,7)	64,8 (57,0 – 71,2)
Seronegativo	96 (2,0)	79 (0,8)	60,5 (46,8 – 70,7)
12 – 16 años			67,7 (57,8 – 75,2)
Seropositivo	110 (1,4)	71 (0,4)	68,6 (57,7 – 76,7)
Seronegativo	25 (1,7)	19 (0,6)	63,6 (33,8 – 79,9)

IC: Intervalo de confianza

Fuente: Elaboración propia a partir del Informe de la XI Reunión especial del Grupo Técnico Asesor de la OPS sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación. Disponible en:

https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/59512/OPSCIM240005_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y

La seguridad de la vacuna TAK-003 fue evaluada en estudios de fase 1 y 2. Se evidenció que las tasas acumuladas de eventos adversos graves fueron similares entre ambos grupos (4,0% en el grupo vacunado versus 4,8% en el grupo que recibió placebo). Se reportaron seis muertes durante el estudio, ninguna de ellas relacionadas con la vacuna según evaluación de los investigadores (30).

En el estudio de fase 3, como se indica en la figura 5, se observó una mayor cantidad de hospitalizaciones por dengue en niños y adolescentes seronegativos a DENV-3 vacunados con TAK-003 resultando en una estimación negativa de la eficacia de la vacuna; sin embargo, las diferencias entre los grupos receptores de vacuna y receptores de placebo no fueron significativas. Si bien no es posible establecer conclusiones sólidas al respecto, estos antecedentes plantean potenciales riesgos especialmente para personas seronegativas a DENV-3. Estos riesgos están contemplados dentro del plan de gestión de riesgos presentado por el fabricante a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (30).

Respecto a inmunogenicidad, en el estudio DEN-301 se evaluaron los títulos medios geométricos (GMT, por sus siglas en inglés) a los 30 días después de la segunda dosis de la vacuna (120 días desde la primera dosis). En individuos seropositivos al inicio del estudio, los GMT fueron 2115 para el DENV-1, 4897 para el DENV-2, 1761 para el DENV-3 y 1129 para el DENV-4, mientras que, en los seronegativos, la GMT fue 184 para el DENV-1, 1730 para el DENV-2, 228 para el DENV-3 y 144 para el DENV-4. La persistencia de anticuerpos se observó en el día 450, con GMT de 1243 para el DENV-1, 2993 para DENV-2, 799 para DENV-3 y 817 para DENV-4 en individuos seropositivos y en los seronegativos fue 77 para DENV-1, 656 para DENV-2, 53 para DENV-3 y 64 para DENV-4 (30). Se desconoce la relevancia clínica de estos datos porque no existe correlato de protección definido contra la infección por virus dengue (31).

RECOMENDACIONES INTERNACIONALES

En la reunión del Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico en Inmunizaciones (SAGE, por sus siglas en inglés) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para discutir sobre la incorporación de la vacunación contra dengue en los programas de inmunización de los países, realizada entre el 25 y el 29 de septiembre de 2023, se concluyó (32):

- Se recomienda introducir la vacuna (TAK-003) en población pediátrica entre 6 y 16 años en entornos de alta intensidad de transmisión. Los países deben decidir los umbrales de seroprevalencia mínima para iniciar la vacunación. Una seroprevalencia mayor a 60 % a los 9 años o un promedio de edad menor a 16 años entre los hospitalizados por dengue podrían considerarse como indicadores de alta transmisión (32).
- No se recomienda el uso de tamizaje previo a la vacunación para limitar su administración a personas seropositivas en entornos con alta transmisión del dengue, porque reduciría sustancialmente el impacto en la salud pública y aumentaría los costos programáticos.
- La introducción de la vacuna debe ir acompañada de una estrategia de comunicación bien diseñada y de participación de la comunidad (32).
- No se recomienda el uso programático de la vacuna TAK-003 en entornos de baja a moderada transmisión del dengue, hasta evaluar con mayor precisión el perfil de eficacia-riesgo en personas seronegativas para los serotipos DENV-3 y DENV-4 (32).

A estas recomendaciones adhirió el Grupo Técnico Asesor en Inmunizaciones (GTA) de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) que se reunió el 21 de noviembre para analizar las recomendaciones del SAGE. En el comunicado publicado el 11 de enero de 2024, la OPS informó (1):

- El GTA respalda el uso de la vacuna TAK-003 en niños de 6 a 16 años que viven en entornos de alta carga de enfermedad y alta transmisión de dengue, siempre que se tomen medidas cuidadosas para garantizar la evaluación y el seguimiento de la seguridad y la efectividad de la vacuna, y que las comunidades y los profesionales sanitarios implicados estén plenamente informados de los posibles beneficios y riesgos y apoyen el uso de la vacuna. Además, señalan que persisten importantes brechas de conocimiento en cuanto a la seguridad y la eficacia de esta vacuna contra los serotipos 3 y 4 del virus dengue en personas seronegativas (1).
- Cualquier introducción de la vacuna TAK-003 en el país debe considerarse como una prueba piloto e incluir un estudio sólido de fase 4 posterior a la comercialización (1).
- No se recomienda que los Estados Miembros implementen programas de inmunización en todo el país con la vacuna TAK-003 por ahora. Asimismo, los Estados Miembros que no dispongan de una plataforma de vacunación para adolescentes no deberían considerar la introducción de la vacuna TAK-003 en este momento. La falta de datos sobre la administración conjunta de vacunas contra virus papiloma humano, meningococo y tos ferina con la vacuna TAK-003 constituye un obstáculo para su administración en adolescentes (1).
- El GTA recomienda que el fabricante emprenda un ensayo de vacuna de fase 4 para abordar las lagunas de información (1).

ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL

En el año 2003, la OPS/OMS adoptó un modelo para la prevención y control del dengue denominada “Estrategia de gestión integrada para la prevención y control del dengue” (EGI-Dengue). Este modelo incorporó cinco componentes básicos: atención al paciente, epidemiología, laboratorio, manejo integrado de vectores y comunicación social. Posteriormente se incorporaron los componentes de gestión, medio ambiente y vacunas. Hasta el año 2015, esta estrategia se había implementado en más

de 26 países y territorios y fue evaluada 32 veces, demostrando ser un modelo flexible, adaptable, dinámico y sostenible en el tiempo. En el año 2019, la OPS/OMS actualizó y amplió el alcance de la EGI-Dengue, producto del resurgimiento de otras enfermedades arbovirales, convirtiéndola en la “Estrategia de gestión integrada para la prevención y control de enfermedades arbovirales en las Américas (EGI-Arbovirus), En este nuevo enfoque, se impulsaron cuatro líneas estratégicas (33):

- Promover un enfoque integrado para la prevención y el control de las arbovirosis.
- Fortalecer los servicios de salud en cuanto a su capacidad para el diagnóstico diferencial y el manejo clínico de las arbovirosis.
- Evaluar y fortalecer la capacidad de vigilancia y el control integrado de los vectores en los países.
- Establecer y fortalecer la capacidad técnica de la Red de laboratorios de Diagnóstico de arbovirus en la región de las Américas (RELDA) (33).

En Chile, el MINSAL ha diseñado estrategias para la prevención y control de arbovirus, dirigidas principalmente a mantener los logros alcanzados en materia de control vectorial. Desde la introducción del vector en Rapa Nui en el año 2000, se inició el “Programa de vigilancia, prevención y control de mosquitos de importancia sanitaria”. Este programa se amplió a Chile continental en 2017, un año después de la reintroducción de *Aedes aegypti* en la región de Arica y Parinacota (34). El objetivo de este programa es detectar y controlar oportunamente mosquitos de interés sanitario para eliminar o reducir significativamente los índices de infestación vectorial para disminuir el riesgo de infección, morbilidad y mortalidad por enfermedades transmitidas por mosquitos en áreas de riesgo en Chile (35).

En el ámbito clínico, el MINSAL ha elaborado guías para mejorar la capacidad de sospecha y manejo médico de las enfermedades transmitidas por mosquitos en el contexto de la reintroducción del vector en varias regiones del país (34).

Durante el año 2024, el MINSAL prorrogó la alerta sanitaria declarada el 01 de septiembre de 2023 para enfrentar la amenaza a la salud pública producida por la presencia o riesgo de introducción y dispersión de *Aedes aegypti* y *Anopheles pseudopunctipennis* en todo el territorio de las regiones de Arica y Parinacota, Tarapacá, Antofagasta, Atacama, Coquimbo, Valparaíso y Metropolitana de Santiago (36). Esto por el aumento de los hallazgos del vector, principalmente en la región de Arica y Parinacota donde se han detectado 1.805 ejemplares de *Aedes aegypti* en 14 hogares. Los ejemplares se clasifican en 1.380 huevos, 334 larvas, 44 pupas y 47 adultos. A raíz de esto, el Servicio Nacional de Prevención de Emergencias y Desastres (SENAPRED) declaró el 14 de marzo de 2024 la alerta amarilla para esa región (37). La misma alerta fue declarada en la provincia de Los Andes, tras el hallazgo de múltiples focos del vector en la ciudad de Los Andes, donde se detectó por primera vez en abril de 2023 (38,39).

RECOMENDACIÓN DEL CAVEI

Considerando que:

- a) En Chile, hasta la SE N.º 21 del año 2024, se presenta un brote de dengue en Rapa Nui asociado al serotipo DENV-1 con 148 casos autóctonos confirmados a la fecha. El brote hasta ahora se caracteriza por ser de baja gravedad, puesto que todos los casos han cursado con enfermedad

leve, sin casos de dengue grave.

- b) En Chile continental durante los últimos años se ha reportado la presencia del vector *Aedes aegypti* en tres regiones: Arica y Parinacota, Tarapacá y, desde 2023, en Valparaíso, en la comuna de Los Andes.
- c) Los casos de dengue reportados en Chile continental corresponden a personas contagiadas en países donde la infección es endémica.
- d) A la fecha, no se dispone de datos actualizados de seroprevalencia para virus dengue en la población de Rapa Nui ni en la población chilena en general.
- e) La Organización Panamericana de la Salud ha recomendado utilizar la vacuna TAK-003 en entornos de alta intensidad de transmisión y alta carga de enfermedad por dengue, pese al reconocimiento de la escasez de información sobre eficacia y seguridad de la vacuna, particularmente contra los serotipos DENV-3 y DENV-4 en población seronegativa.
- f) Los principales ejes para la prevención y control de las arbovirosis propuestas por la Estrategia de gestión integrada para el control y prevención de arbovirus (EGI-arbovirus) de la OPS son: el fortalecimiento de la atención en salud, la vigilancia y control vectorial y el diagnóstico de laboratorio.

En razón de lo expuesto, el CAVEI recomienda:

- i. No incorporar la vacunación contra dengue en el Programa Nacional de Inmunizaciones. El escenario nacional no cumple con los supuestos en los cuales la OMS recomienda la vacunación, en términos de intensidad de transmisión y gravedad de la enfermedad. Adicionalmente, los riesgos asociados a las brechas de información sobre eficacia y seguridad superan a los beneficios que la vacunación pudiera otorgar en el contexto local.
- ii. Intensificar el control del *Aedes aegypti* en territorios del país donde está presente el vector y en las zonas de riesgo definidas.
- iii. Estudiar la seroprevalencia de anticuerpos contra el virus dengue en la población de Rapa Nui.
- iv. Implementar estrategias de comunicación de riesgos para el reconocimiento oportuno del vector y la adherencia de conductas para la prevención de focos.
- v. Reforzar el diagnóstico de laboratorio para el dengue y otras arbovirosis mediante técnicas serológicas y moleculares.
- vi. Mantener y reforzar la vigilancia epidemiológica de arbovirus.

Comité Asesor en Vacunas y Estrategias de Inmunización,

CAVEI 07 de junio de 2024

Referencias:

1. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Aspectos destacados de la XI Reunión ad hoc del Grupo Técnico Asesor (GTA) sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación de la OPS [Internet]. 2024 [citado 9 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/11-1-2024-aspectos-destacados-xi-reunion-ad-hoc-grupo-tecnico-asesor-gta-sobre>
2. Khan MB, Yang ZS, Lin CY, Hsu MC, Urbina AN, Assavalapsakul W, et al. Dengue overview: An updated systemic review [Internet]. Vol. 16, *Journal of Infection and Public Health*. Elsevier Ltd; 2023 [citado 7 de abril de 2024]. p. 1625–42. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034123002587?via%3Dihub#bib1>
3. Heymann DL. El control de las enfermedades transmisibles. 19°. Heymann DL, editor. Washington DC: American Public Health Association, Organización Panamericana de la Salud; 2011.
4. Kok BH, Lim HT, Lim CP, Lai NS, Leow CY, Leow CH. Dengue virus infection – a review of pathogenesis, vaccines, diagnosis and therapy. Vol. 324, *Virus Research*. Elsevier B.V.; 2023.
5. Srikiatkachorn A, Mathew A, Rothman AL. Immune-mediated cytokine storm and its role in severe dengue. Vol. 39, *Seminars in Immunopathology*. Springer Verlag; 2017. p. 563–74.
6. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Dengue: Guías para la atención de enfermos en la región de las Américas. 2.ed. 2016 [citado 11 de abril de 2024];1–144. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/28232>
7. Center for Disease Control and Prevention. Pathophysiology of Severe Dengue [Internet]. 2018 [citado 7 de abril de 2024]. Disponible en: https://www.cdc.gov/dengue/training/cme/ccm/Severe%20Disease%20in%20Infants_F.pdf
8. López-Medina E, Biswal S, Saez-Llorens X, Borja-Tabora C, Bravo L, Sirivichayakul C, et al. Efficacy of a Dengue Vaccine Candidate (TAK-003) in Healthy Children and Adolescents 2 Years after Vaccination. *Journal of Infectious Diseases*. 1 de mayo de 2022;225(9):1521–32.
9. Katzelnick LC, Narvaez C, Arguello S, Mercado BL, Collado D, Ampie O, et al. Zika virus infection enhances future risk of severe dengue disease. *Science (1979)* [Internet]. 2020;369:1123–8. Disponible en: <https://www.science.org>
10. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Dengue y dengue grave [Internet]. 2023 [citado 9 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
11. Zeng Z, Zhan J, Chen L, Chen H, Cheng S. Global, regional, and national dengue burden from 1990 to 2017: A systematic analysis based on the global burden of disease study 2017. *EClinicalMedicine* [Internet]. 1 de febrero de 2021 [citado 7 de abril de 2024];32. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(20\)30456-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(20)30456-9/fulltext)
12. Pan American Health Organization. Dengue multi-country grade 3 outbreak 2024 [Internet]. 2024 [citado 9 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/en/topics/dengue/dengue-multi-country-grade-3-outbreak>
13. Organización Panamericana de la Salud. Informe de la situación epidemiológica del dengue en las Américas [Internet]. 2024 may [citado 7 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/informe-situacion-no-15-situacion-epidemiologica-dengue-americas-semana-epidemiologica>
14. Laval E. Nota histórica ¿Hubo dengue autóctono en Chile? [Internet]. Vol. 18, *Rev Chil Infect*. 2001 [citado 9 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rci/v20snotashist/art34.pdf>

15. Ministerio de Salud. Prevención y control del *Aedes aegypti*. Diagnóstico y tratamiento de arbovirosis [Internet]. 2023 [citado 9 de abril de 2024]. Disponible en: <https://dipol.minsal.cl/wp-content/uploads/2023/10/Guia-clinica-Aedesv3.pdf>
16. Oficina de Vigilancia de Enfermedades Transmisibles. Departamento de Epidemiología. Boletín Epidemiológico Arbovirus (Dengue, Zika, Chikungunya, Fiebre Amarilla) y Malaria. SE 01 a 21 - 2024 [Internet]. 2024 [citado 29 de mayo de 2024]. Disponible en: https://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2024/05/Boletin_Epidemiologico_Arbovirus_Malaria_SE_21_2024.pdf
17. Subsecretaría de Turismo. Chile es Tuyo. [citado 9 de abril de 2024]. Región de Valparaíso Destino: Rapa Nui. Disponible en: <https://chileestuyo.cl/destino/rapa-nui/>
18. Instituto Nacional de Estadísticas de Chile (INE). Rapa Nui [Internet]. [citado 14 de abril de 2024]. Disponible en: https://geoarchivos.ine.cl/Files/ATLAS_RURAL/33_Rapa_Nui.pdf
19. Canals ML, González C, Canals Daniela Figueroa A. Epidemiological dynamics of dengue on Easter Island. 2012 [citado 9 de abril de 2024];29(4):388–94. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182012000400004
20. Departamento de Epidemiología. Actualización información dengue Isla de Pascua [Internet]. 2023 feb [citado 9 de abril de 2024]. Disponible en: https://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2023/02/Actualizacion_Informacion_Dengue_Isla_de_Pascua_0223.pdf
21. Departamento de Epidemiología. Informe epidemiológico arbovirus (dengue, zika, chikungunya, fiebre amarilla) 2017 - 2021 [Internet]. 2022 [citado 9 de abril de 2024]. Disponible en: https://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/11/Arbovirus-Chile-31-07-2022_v9-28-10.pdf
22. Departamento de Epidemiología. Protocolo de vigilancia epidemiológica de arbovirosis producidas por dengue, chikungunya y zika [Internet]. 2016 may [citado 9 de abril de 2024]. Disponible en: <https://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/12/ORD.1440-ESTABLECE-LA-REGION-DE-ARICA-Y-PARINACOTA-COMO-AREA-CON-PRESENCIA-DE-AEDES-2.pdf>
23. Paz-Bailey G, Adams LE, Deen J, Anderson KB, Katzelnick LC. Dengue. Vol. 403, *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2024. p. 667–82.
24. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SRS, Ismail HIHM, Chotpitayasunondh T, Chua MN, et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: A phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 11 de octubre de 2014;384(9951):1358–65.
25. Villar L, Dayan GH, Arredondo-García JL, Rivera DM, Cunha R, Deseda C, et al. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Children in Latin America. *New England Journal of Medicine*. 8 de enero de 2015;372(2):113–23.
26. Sridhar S, Luedtke A, Langevin E, Zhu M, Bonaparte M, Machabert T, et al. Effect of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy. *New England Journal of Medicine*. 26 de julio de 2018;379(4):327–40.
27. World Health Organization. Dengue vaccine: WHO position paper – September 2018. *Weekly epidemiological record* [Internet]. 2018 [citado 7 de mayo de 2024];93(36):457–76. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/274315/WER9336.pdf?ua=1>
28. Instituto de Salud Pública de Chile. Sistema de consulta de productos registrados (medicamentos, cosméticos, plaguicidas, desinfectantes y sanitizantes) [Internet]. [citado 1 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/>
29. PAHO Technical Advisory Group (TAG) on Vaccine Preventable Diseases. XI Ad Hoc Meeting of the PAHO Technical Advisory Group (TAG) on Vaccine-Preventable Diseases. Virtual [Internet]. 2023 nov [citado 9 de abril de 2024]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/59314/PAHOCIM240005_eng.pdf?sequence=5&isAllowed=y

30. Biswal S, Borja-Tabora C, Martínez Vargas L, Velásquez H, Theresa Alera M, Sierra V, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4–16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2 de mayo de 2020;395(10234):1423–33.
31. European Medicines Agency. ANEXO I Ficha Técnica o resumen de las características del producto: Qdenga polvo y disolvente para solución inyectable [Internet]. 2022 [citado 27 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/qdenga>
32. World Health Organization. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, September 2023: conclusions and recommendations. *Weekly epidemiological record* [Internet]. 24 de noviembre de 2023 [citado 7 de mayo de 2024];98(47):599–620. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/374327/WER9847-eng-fre.pdf?sequence=1>
33. Organización Panamericana de la Salud. Estrategia de gestión integrada para la prevención y el control de las enfermedades arbovirales en las Américas [Internet]. Washington D.C.; 2019 [citado 7 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/estrategia-gestion-integrada-para-prevencion-control-enfermedades-arbovirales-americas#:~:text=La%20Estrategia%20de%20gesti%C3%B3n%20integrada%20para%20la%20prevenci%C3%B3n,componentes%2C%20define%20claramente%20sus%20objetivos%20y%20l%C3%ADneas%20estrat%C3%A9gicas.>
34. Ministerio de Salud. Vigilancia, Prevención y Control de Mosquitos (zancudos) de Importancia Sanitaria [Internet]. [citado 7 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://dipol.minsal.cl/oficinas-2/zoonosis-y-control-de-vectores/vigilancia-integrada-de-mosquitos-vectores/>
35. Ministerio de Salud. Resolución Exenta N° 1442. Aprueba Programa de Vigilancia, Prevención y Control de Mosquitos de Importancia Sanitaria. [Internet]. Santiago de Chile; 2017 [citado 7 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://dipol.minsal.cl/wp-content/uploads/2023/12/Resolucion-Programa-N%C2%B01442.pdf>
36. Ministerio de Salud; Subsecretaría de Salud Pública. Decreto 28 Deja sin efecto Decreto Supremo N.º 12, de 2023, del Ministerio de Salud; y decreta alerta sanitaria y otorga facultades extraordinarias que indica por enfermedades vectoriales y zoonóticas emergentes que indica, [Internet]. Vol. 28, Decreto. 2024 [citado 8 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=1195500>
37. Gobierno de Chile. Alerta Amarilla en Región de Arica y Parinacota por mosquito que transmite el dengue [Internet]. 2024 [citado 8 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.cl/noticias/mosquito-dengue-alerta-amarilla-region-arica-parinacota-aedes-aegypti/>
38. Biobiochile.cl. Dengue en Chile: Minsal realiza fumigación en terminal de Los Andes y evalúa vacunación para Rapa Nui [Internet]. 2024 [citado 8 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.biobiochile.cl/noticias/nacional/region-de-valparaiso/2024/04/18/dengue-en-chile-minsal-realiza-fumigacion-en-terminal-de-los-andes-y-evalua-vacunacion-para-rapa-nui.shtml>
39. Oficina de Vigilancia de Enfermedades Transmisibles. Departamento de Epidemiología. Boletín Epidemiológico Arbovirus (Dengue, Zika, Chikungunya, Fiebre Amarilla) y Malaria. SE 01 a 18 - 2024 [Internet]. 2024 [citado 7 de mayo de 2024]. Disponible en: https://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2024/05/Boletin_Epidemiologico_Arbovirus_Malaria_SE_18_2024.pdf