

**Sistema General de Regalías  
Regalías para la Ciencia, la Tecnología y la Innovación**

**Proyecto 3**

**“Identificación de grupos de edad prioritarios a vacunar en la población infantil y adolescente”**

**Programa**

**“AEDES - Abordando áreas endémicas de dengue para la disminución de su impacto en la sociedad”**

**Investigador principal:** LUIS ÁNGEL VILLAR CENTENO<sup>1</sup>

**Coinvestigadores:** ISABEL RODRÍGUEZ BARRAQUER<sup>2</sup>  
DIANA CAROLINA TIGA LOZA<sup>1</sup>  
JURG NIEDERBACHER VELASQUEZ<sup>1</sup>  
ELSA MARINA ROJAS<sup>1</sup>  
YASMIN VILLAMIZAR<sup>1</sup>

**Investigador asociado:** LUZ AIDA REY CARO<sup>1</sup>

**Consultor Nacional:** JORGE BOSHELL SAMPER<sup>3</sup>

**Consultor Internacional:** DEREK CUMMINGS<sup>2</sup>

1. Centro de Investigaciones Epidemiológicas, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.
2. Department of Epidemiology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland, United States of America.
3. Fundación COSME.

## TABLA DE CONTENIDO

1. TITULO.....	3
2. RESUMEN EJECUTIVO.....	3
3. PALABRAS CLAVE.....	4
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA O NECESIDAD .....	4
5. JUSTIFICACIÓN .....	5
6. OBJETIVOS .....	8
7. MARCOS DE REFERENCIA .....	8
8. ANÁLISIS SITUACIONAL DE LA TEMÁTICA DEL PROGRAMA .....	11
9. IDENTIFICACIÓN DE LA POBLACIÓN Y/O ÁREA TERRITORIAL BENEFICIADA	12
10. METODOLOGÍA.....	13
11. PRODUCTOS.....	20
12. RESULTADOS .....	20
13. IMPACTOS.....	21
14. COBERTURA / LUGARES DE EJECUCIÓN .....	22
15. CRONOGRAMA POR FASES.....	22
16. POSIBLES RIESGOS Y DIFICULTADES .....	23
17. BIBLIOGRAFÍA.....	24

## 1. TITULO

Programa: "AEDES - Abordando Áreas Endémicas de Dengue para la disminución de su impacto en la Sociedad"

Proyecto: "Identificación de grupos de edad prioritarios a vacunar en la población infantil y adolescente"

## 2. RESUMEN EJECUTIVO

El impacto del Dengue en las poblaciones tropicales y subtropicales del mundo se ha elevado exponencialmente. Su incidencia se ha incrementado 30 veces, por lo que representa uno de los mayores problemas de salud pública en el ámbito individual, familiar y económico. En Colombia durante los últimos 5 años han circulado simultáneamente los 4 serotipos virales, favoreciendo el desarrollo de infecciones secundarias. La infección secundaria por virus dengue se asocia significativamente con el desarrollo formas severas de la enfermedad y el grado de severidad de las mismas. Cerca del 90% de los casos severos de la enfermedad se presentan en niños. Sin embargo se considera que el riesgo de enfermar y presentar formas severas de la enfermedad no es homogéneo y guarda relación con ciertos grupos de edad. Debido al incremento en la incidencia e índices de letalidad de la enfermedad, el control del dengue por vacunación a gran escala es una necesidad urgente y ha sido una prioridad de la OMS desde hace tres décadas. No obstante, se desconoce cuál es la población en la que debe priorizarse el uso de esta intervención. Por tal razón no proponemos identificar en la población infantil y adolescente de áreas endémicas para dengue los grupos de edad con mayor riesgo de infección y enfermedad por este virus.

El estudio será realizado en municipios con características similares en términos de incidencia, niveles de complejidad de atención en salud, sistema de referencia y contra-referencia, y tamaño poblacional; y tendrá dos componentes: un estudio epidemiológico, y el desarrollo de un modelo matemático de dengue. El estudio epidemiológico será conducido en dos fases. La primera fase será un estudio de Seroprevalencia de infección por virus dengue, el cual se realizará en un municipio colombiano de características epidemiológicas similares a las de otras áreas endémicas del país para dengue. Los resultados de esta primera fase serán usados para definir la población de la segunda fase del estudio, una cohorte prospectiva escolar dinámica. En el segundo componente se desarrollará un modelo edad-específico de transmisión de dengue para evaluar el potencial impacto de diferentes estrategias de vacunación. Nuestros resultados permitirán definir la política de introducción de una vacuna contra el virus dengue y el diseño de una política pública nacional de vacunación. A su vez, constituirán una línea de base que hará posible evaluar a futuro el impacto (efectividad) de la introducción de la vacuna en una población de niños y adolescentes en áreas endémicas para dengue en Colombia.

## 2.1 Summary

The main objective of the proposed research is to identify the age groups that are at highest risk of dengue infection and clinical disease in a typical Colombian endemic region.

We will first conduct a community based seroprevalence study among approximately 1200 people aged 2-40 years, in Colombian municipalities with similar characteristics in terms of incidence, levels of complexity in health care, reference system and counter-referral, and population size. We will use the results of this study to decide what age groups to include in a dynamic cohort that will be assembled among school children in the same municipality. We will also use the seroprevalence data to estimate the site-specific force of infection ( $\lambda$ ) and basic reproductive number ( $R_0$ ) of dengue virus, using a modified version of the model proposed by Ferguson et al. in 1999.

In the cohort study, we plan to enroll and follow approximately 2000 children of certain grades, for a maximum of three years. A sample of approximately 400 individuals aged 16-25 years will also be recruited and followed among the family/household members of child participants. We will collect yearly blood samples from all participants and conduct active surveillance of febrile cases. The primary outcome will be the incidence of primary and secondary infection (seroconversion) using IgG ELISA and PRNT. We will also estimate the incidence of symptomatic disease and the ratio symptomatic/asymptomatic for the different age groups enrolled.

We also plan to develop an age-specific dengue transmission model calibrated to Colombian data, to evaluate the potential impact of different vaccination strategies. This will be a 4 serotype compartmental model and will include susceptibles, primary infections, monotypically immune, secondary infections, and multitypically immune compartments. Vaccination will move individuals from the susceptible and monotypically immune compartments to the susceptible, monotypically immune or multitypically immune compartments, with pre-specified probabilities. Parameters will be chosen to properly represent the epidemiology and age distribution of dengue in Colombia. We will use the model to evaluate the potential effects of alternative vaccination strategies, not only in terms of the incidence of dengue infection, but also in terms of the incidence of symptomatic (clinical) disease.

## 3. PALABRAS CLAVE

Dengue, dengue severo, incidencia, distribución de edad, infección inaparente, infección secundaria, vacuna.

## 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA O NECESIDAD

El impacto del Dengue en las poblaciones tropicales y subtropicales del mundo se ha elevado exponencialmente. En América, la enfermedad ha experimentado cambios importantes en su perfil clínico y epidemiológico durante las últimas cinco décadas. Su incidencia se ha incrementado 30 veces debido a nuevas epidemias que facilitaron la

propagación del virus, promoviendo la expansión geográfica de la infección a nuevos países.

En Colombia durante los últimos 5 años han circulado simultáneamente los 4 serotipos virales. Departamentos como Santander, Risaralda, Tolima, Huila, y Norte de Santander, entre otros, presentan por lo menos tres de los serotipos virales, reportando además, cifras elevadas de casos de dengue y dengue grave (Grupo virología – SRNL / SIVIGILA). La co-circulación de los diferentes serotipos virales favorece el aumento de las tasas de infección y el desarrollo de infección secundaria. Esta última, ha sido asociada significativamente con la presentación de formas severas de la enfermedad, y con el grado de severidad de la misma, según lo reportado por Fried y col.

De manera simultánea, se ha evidenciado un cambio en el grupo de edad más afectado por el virus en la población colombiana en términos de frecuencia de infección y severidad de la enfermedad, desplazándose principalmente hacia la población infantil. Al analizar el comportamiento de dengue por grupos etáreo en 2010 se observó una media de 26 años, una mediana de 21 años, y una moda de 14 años, lo cual evidencia que la población susceptible para infección por dengue son los niños, adolescentes y adultos jóvenes; en dengue grave se observó una media de 22 años, una mediana de 15 años, y una moda de 8 años; en este caso se destaca que la edad en la que se presentaron los casos de dengue grave es más temprana que en los casos de dengue (Grupo EVS – INS). Lo anterior deja manifiesto que durante la epidemia del 2010 los casos de dengue, dengue severo y la letalidad fueron mayores en niños y adolescentes, a diferencia de las epidemias desarrolladas en décadas anteriores donde la infección por dengue predominaba en la población adulta; adicionalmente se evidencia que el riesgo de enfermar o presentar formas severas de la enfermedad no es homogéneo y guarda relación con ciertos grupos de edad.

La complejidad clínica de la enfermedad, su impacto y heterogeneidad, hace necesario identificar la población, por grupos de edad, más vulnerable al Dengue, en términos de infección y severidad de la enfermedad; para lo cual se requiere conocer la incidencia de infección por virus dengue (inaparente, primaria y secundaria) y de enfermedad (dengue y dengue severo) en los distintos grupos de edad de la población infantil y adolescente que reside en zonas endémicas de Colombia. Estos resultados permitirán definir la política de introducción de una vacuna contra este virus, en especial la población en la cual deberá priorizarse la administración de la misma.

## 5. JUSTIFICACIÓN

El dengue es la arbovirosis de mayor incidencia mundial, y representa un problema de salud pública importante y creciente. Se estima que cada año ocurren cerca de 50 millones de casos de dengue en todo el mundo, que generan 250.000 a 500.000 hospitalizaciones como consecuencias del desarrollo de formas severas de la enfermedad (90% de los casos en niños), y alrededor de 25.000 muertes (1). En la actualidad aproximadamente 100 países han sido afectados por esta enfermedad, por lo que cerca de 2,5 billones de personas se encuentran en riesgo de contraerla (2). En las Américas, la incidencia, distribución, y gravedad del dengue han aumentado dramáticamente en los últimos tres decenios, convirtiéndose en una enfermedad endémica en toda la región (3), que representa uno de los mayores problemas de salud pública en el ámbito individual,

familiar y económico. Este panorama se vio reafirmado en la última epidemia de la enfermedad desarrollada durante el 2010 y principios del 2011, donde se reportaron a la Organización Mundial de la Salud (OMS) 1'800.000 casos de dengue, de los cuales 44.656 fueron considerados casos severos de la enfermedad, con un saldo de 1.167 muertes (4, 5). Colombia ocupó el segundo lugar del continente en cuanto a número de casos de Dengue reportados, con un total de 157.152 casos, 9.482 severos (6%) y 217 muertes confirmadas por esta causa (4,7 veces más que durante el 2009). Los departamentos de Santander, Valle y Huila reportaron las mayores tasas de dengue grave en el país (2.402, 1.568 y 1.225 respectivamente), e hicieron parte del grupo de departamentos con mayor número de muertes por Dengue confirmadas (6).

El virus dengue produce dos tipos de infecciones, infecciones inaparentes e infecciones sintomáticas. Las infecciones inaparentes son aquellas que no generan ninguna sintomatología clínica, u ocasionan una enfermedad suave que no requiere de atención médica, ni origina ausentismo laboral o escolar. Este tipo de infecciones no son detectadas por los programas de vigilancia, debido a que la mayoría de estos programas usan como indicador de infección por dengue la consulta médica por enfermedad febril y las hospitalizaciones; por ello las infecciones inaparentes pasan desapercibidas y la carga real de la infección por dengue es constantemente subestimada. Pocos estudios se han realizado en este ámbito, la mayoría en población del sudeste asiático. En ellos se ha documentado que son los niños quienes con mayor frecuencia desarrollan infecciones de tipo inaparente o enfermedades febriles indiferenciadas (7-10). En el primer estudio sobre el tema, realizado en 1757 niños de 4 a 16 años de Bangkok, entre los años de 1980 y 1981, se encontró una relación de infecciones inaparentes versus infecciones sintomáticas de 8:1 (I:S) (7). Porter y Col realizo un estudio similar en adultos entre 18-66 años, en West Java, Indonesia, encontrando para esta población una relación de 3:1 (I:S) (8). En Tailandia el 66% de las infecciones desarrolladas por niños escolares (n=615) correspondieron a infecciones de tipo inaparentes (9). Así mismo, durante una cohorte de niños entre 2 y 12 años realizada en Nicaragua por Balmaseda y col, se observó que la incidencia en la proporción de infecciones inaparentes/sintomáticas era de 4.2:1 (I:S) en los niños de 2 a 8 años de edad, y de 1.4:1 (I:S) en niños de 9 a 12 años, lo cual indicaría que el aumento en la edad de la población infantil es proporcional a la probabilidad de desarrollar infecciones sintomáticas por dengue (11).

Las infecciones sintomáticas por dengue abarcan un amplio espectro de presentaciones clínicas, a menudo con evolución impredecible, que van desde una enfermedad febril indiferenciada, cuadros leves de la enfermedad conocidos como dengue con o sin signos de alarma, y cuadros clínicos severos designados como dengue grave; este último, caracterizado por extravasación de plasma, hemoconcentración y alteraciones en la homeostasis. Aunque los mecanismos que conducen a la enfermedad grave no están bien definidos, se ha visto que la infección secundaria por virus dengue se asocia significativamente con la presentación de formas severas de la enfermedad (OR 6.2), y con el grado de severidad de la misma (12). Varios estudios apoyan la participación de la infección secundaria heterotípica como un factor de riesgo para dengue grave (13-15), en donde se desarrolla un fenómeno de amplificación de la replicación viral dependiente de anticuerpos no neutralizantes que potencia la infección celular por el virus, aumentando la carga viral e induciendo una fuerte respuesta inmune que actúan sobre el endotelio vascular y contribuye al fenómeno de extravasación plasmática (16). Se sabe que la

población a nivel mundial que posee mayor riesgo de enfermar, complicarse y requerir de hospitalización son los individuos menores de 15 años, esta distribución de la enfermedad y de la severidad, puede estar asociada a la frecuencia de infecciones secundarias desarrolladas en este grupo poblacional. Por ejemplo, durante el análisis de la situación inmunológica de los niños nicaragüenses se encontró que la infección y enfermedad primaria eran más frecuentes en los niños más pequeños (2-5 años), mientras que la infección y enfermedad secundaria predominaba en niños mayores (6-12 años); así mismo, durante el año de seguimiento en que se presentaron mayor número de casos, fue la población  $\geq 9$  años la que desarrollo con mayor frecuencia sintomatología, lo cual se podría vincular con la frecuencia de infecciones secundarias en este grupo poblacional (11).

Aunque en Colombia, al igual que en otros países americanos, la enfermedad por dengue predominaba en la población adulta y las manifestaciones principalmente correspondían a una enfermedad febril leve; a diferencia de los países del Sudeste Asiático donde la morbilidad y mortalidad se concentra tradicionalmente en los niños menores de 15 años (17). A partir del año 2005 la distribución de los casos de dengue por edad experimentó un cambio en la población colombiana, y la frecuencia de infección y severidad de la enfermedad por dengue se desplazó principalmente hacia la población infantil; este hecho se evidencio con mayor claridad durante la epidemia del 2010, donde los casos de dengue, dengue severo y la letalidad de la enfermedad fueron mayores en niños y adolescentes (6). Lo anterior sugiere una creciente inmunidad adquirida en la población adulta y mayor riesgo de los niños y adolescentes, permitiendo considerar que el riesgo de enfermar o presentar formas severas de la enfermedad no es homogéneo y guarda relación con ciertos grupos de edad.

El hecho de que el control vectorial sea ineficiente y que no exista una terapia específica para el dengue, hace que la detección temprana de sus complicaciones sea una de las principales estrategias para reducir la severidad de la enfermedad. Sin embargo, a pesar que su mortalidad es evitable mediante la administración de medidas de soporte adecuadas (18), la letalidad por la enfermedad permanece elevada, por la dificultad para reconocer las diversas manifestaciones clínicas del dengue severo y para identificar aquellos individuos con mayor riesgo de sufrirlo, lo cual empobrece su pronóstico. Estos son los motivos por los que el control del dengue por vacunación a gran escala es una necesidad urgente y ha sido una prioridad de la OMS desde hace tres décadas (19). A pesar de los formidables retos para desarrollar vacunas tetravalentes contra el dengue, en los últimos años ha habido avances significativos, por lo que el camino hacia la vacuna está tan avanzado que es posible que se tenga una vacuna de primera generación aprobada contra el dengue en los próximos cinco a siete años (20). No obstante, en Colombia no existe un estimado preciso de la carga de la enfermedad en la población infantil y adolescente por lo cual se desconoce el impacto real del Dengue en esta población.

La complejidad clínica de la enfermedad, su impacto y heterogeneidad, hace necesario identificar la población, por grupos de edad, más vulnerable al Dengue, en términos de infección y severidad de la enfermedad; para lo cual se requiere conocer la incidencia de infección por virus dengue (inaparente, primaria y secundaria) y de enfermedad (dengue y dengue severo) en los distintos grupos de edad de la población infantil y adolescente

que reside en zonas endémicas de Colombia. Estos resultados permitirán generar información de alta calidad, útil para definir la política de introducción de una vacuna contra el virus dengue y para el diseño de una política pública nacional de vacunación, que podrá proveer un modelo aplicable para este mismo objetivo en otras regiones endémicas de dengue. A su vez, constituirán una línea de base que hará posible evaluar a futuro el impacto (efectividad) de la introducción de la vacuna en una población de niños y adolescentes en áreas endémicas para dengue en Colombia.

## 6. OBJETIVOS

### 6.1 Objetivo General:

Identificar en la población infantil y adolescente de áreas endémicas para dengue los grupos de edad con mayor riesgo de infección y enfermedad clínica por este virus.

### 6.2 Objetivos Específicos:

- 1) Estimar la prevalencia por edad de anticuerpos contra el virus dengue en municipios con alta incidencia de la enfermedad y características demográficas y de sistemas de atención en salud similares.
- 2) Estimar la incidencia de infección primaria y secundaria por dengue por grupo de edad en la población infantil y adolescente en las diferentes municipalidades.
- 3) Estimar la incidencia de infección subclínica, fiebre dengue y dengue severo por grupo de edad y su relación con el tipo de infección (primaria o secundaria) y el serotipo viral en esta población.
- 4) Estimar la fuerza de infección ( $\lambda$ ) y el número reproductivo básico ( $R_0$ ) de dengue durante el período 1990-2013.
- 5) Establecer una línea de base en una zona de Colombia endémica para dengue para la futura conducción de un estudio de efectividad de una vacuna.
- 6) Desarrollar un modelo edad-específico de transmisión de dengue para evaluar el potencial impacto de diferentes estrategias de vacunación en Colombia.

## 7. MARCOS DE REFERENCIA

### 7.1 Circulación del dengue en América:

La primera epidemia conocida de dengue en territorio americano ocurrió en el siglo XVIII. A partir de entonces, esta enfermedad ha afectado a casi todos los países de la Región, concentrándose en América Latina y el Caribe. En América, los casos de dengue hemorrágico (DH) fueron infrecuentes en la década de los 70, lo cual se asoció a la circulación de cepas no virulentas, y de un solo serotipo en la mayoría de los países (21). En 1981 se introdujo la cepa DEN-2 genotipo III, y luego en 1994 el DEN-3 genotipo III, que ocasionaron la mayoría de casos hemorrágicos reportados en los países asiáticos. DEN-2 genotipo III, causó la primera epidemia de DH en América

ocurrida en Cuba, que dejó como saldo 10.312 casos de la enfermedad y 158 muertes. DEN-3 genotipo III se asoció con un aumento en la severidad de la enfermedad en países como Panamá y Nicaragua (22). En Colombia, la circulación del virus dengue se detectó por primera vez en los años 70 durante las epidemias por DEN-1, DEN-2 y DEN-3 y más tarde en 1986 cuando el DEN-4 apareció (23).

El incremento del turismo entre países del Continente y las deficiencias de los programas de control del *Aedes aegypti*, han promovido el desplazamiento geográfico de los virus resultando en la diseminación de las cepas virulentas y la circulación simultánea de varios serotipos en un mismo país, favoreciendo la emergencia y reemergencia de esta enfermedad y agravando la situación epidemiológica en la Región de las Américas; así como el aumento de las infecciones secundarias. En Colombia por ejemplo, durante los últimos 5 años han circulado simultáneamente los 4 serotipos virales. Departamentos como Santander, Risaralda, Tolima, Huila, y Norte de Santander, entre otros, presentan por lo menos tres de los serotipos virales, reportando además, cifras elevadas de casos de dengue y dengue grave (6).

## 7.2 Incidencia de la enfermedad:

El dengue es la enfermedad viral transmitida por mosquito de más rápida propagación en el mundo. En los últimos 50 años, su incidencia ha aumentado 30 veces con la creciente expansión geográfica hacia nuevos países y, en la actual década, de áreas urbanas a rurales. Anualmente ocurre un estimado de 50 millones de infecciones por dengue y, aproximadamente, 2,5 billones de personas viven en países con dengue endémico (24). Durante la última epidemia de la enfermedad desarrollada en 2010 y principios de 2011, se reportaron a la Organización Mundial de la Salud (OMS) 1'800.000 casos de dengue, de los cuales 44.656 fueron considerados casos severos de la enfermedad, con un saldo de 1.167 muertes (4, 5). Colombia ocupó el segundo lugar del continente en cuanto a número de casos de Dengue reportados, con un total de 157.152 casos, 9.482 severos (6%) y 217 muertes confirmadas por esta causa (4,7 veces más que durante el 2009). Los departamentos de Santander, Valle y Huila reportaron las mayores tasas de dengue grave en el país (2.402, 1.568 y 1.225 respectivamente), e hicieron parte del grupo de departamentos con mayor número de muertes por Dengue confirmadas (6).

## 7.3 Presentación clínica:

El espectro clínico del Dengue es amplio; más del 50% de las infecciones son asintomáticas (7) y quienes enferman usualmente presentan el cuadro clásico de la enfermedad (dengue), un síndrome febril de evolución benigna, acompañado de cefalea, mialgias, artralgias y dolor retroocular, de tipo autolimitado, que tiene una duración de 7 a 10 días; sin embargo, este resulta altamente incapacitante, ocasionando ausentismo escolar y laboral.

Una proporción variable de pacientes evolucionan hacia cuadros graves y a menudo fatales de la enfermedad (dengue hemorrágico/síndrome de choque del dengue, DH/SCD), que se caracterizan por trombocitopenia ( $<100.000$  plaquetas/ $\text{mm}^3$ ), tendencia espontánea al sangrado y una paulatina extravasación plasmática, que puede

llevar a estados de choque (24). La administración de líquidos intravenosos, antipiréticos y un seguimiento clínico riguroso para detectar en forma oportuna las complicaciones, puede llegar a reducir la mortalidad hasta el 1 a 0,1%.

#### **7.4 Infección secundaria y severidad:**

Diversos factores de riesgo han sido sugeridos como determinantes de la severidad del dengue, destacándose entre ellos, la virulencia de la cepa infectante, la carga viral resultante, y el papel inmunopotenciador de anticuerpos inducidos previamente por infecciones de cualquiera de los otros serotipos del dengue (25-29). Este último factor es el más aceptado y se basa en evidencia epidemiológica y en estudios serológicos, que indican una mayor frecuencia de complicaciones en pacientes que sufren una segunda infección por un serotipo viral diferente al que provocó la anterior (26-28), la cual se ha asociado a una mayor respuesta inflamatoria sistémica.

En este caso, los anticuerpos producidos durante una primera infección por dengue generan reactividad cruzada hacia el nuevo serotipo infectante (heterotípico), ya que no se comportan como anticuerpos de tipo neutralizantes. La adhesión de dichos anticuerpos a los epitopos de la superficie viral favorece y potencia la entrada del virus heterotípico a las células portadoras del receptor Fc (monocitos y células dendríticas), en lugar de promover eliminación de la partícula viral. El aumento en el número de células infectadas resulta en una mayor carga viral y en la inducción de una fuerte respuesta inmune humoral, que actúan directamente sobre las células del endotelio vascular, y contribuye al fenómeno de fuga plasmática (16). Este fenómeno es el responsable de los derrames serosos, la hipotensión y el choque, y se atribuye a la disfunción endotelial asociada a activación del complemento como consecuencia de la presencia de complejos inmunes (virus-anticuerpos), y la producción excesiva de Factor de Necrosis Tumoral Alfa, Interferón Gama e Interleuquina 2, lo que genera un proceso inflamatorio sistémico (29).

Debido al fenómeno patogénico descrito, la infección secundaria ha constituido uno de los principales retos en el desarrollo de una vacuna contra el dengue. Por tal razón, una vacuna eficaz contra el dengue, será aquella que brinde inmunidad contra los cuatro serotipos virales, evitando el fenómeno de inmunoamplificación dependiente de anticuerpos. En la actualidad se cuenta con varias vacunas candidatas (recombinantes, vivas atenuadas y quiméricas de clones infecciosos) en diferentes fases de ensayos clínicos y preclínicos. Se espera que en los próximos años se cuente con una vacuna aprobada contra el dengue que haya demostrado su eficacia en diferentes regiones geográficas, especialmente en Asia y las Américas.

#### **7.5 Edad y severidad:**

Más de 500.000 pacientes son hospitalizados por el desarrollo de dengue grave cada año, y de estos el 90% son niños. Sin embargo, la enfermedad por dengue en Colombia, durante las décadas anteriores, predominaba en la población adulta y las manifestaciones correspondían frecuentemente a formas leves de la enfermedad; a diferencia de los países del Sudeste Asiático donde la morbilidad y mortalidad por dengue se ha concentrado tradicionalmente en los niños menores de 15 años (17). Sin

embargo, a partir del año 2005 la distribución de los casos de dengue por edad experimentó un cambio en la población colombiana, en donde la frecuencia de infección y severidad de la enfermedad por dengue se desplazó principalmente hacia la población infantil; este hecho se evidenció con mayor claridad durante la epidemia del 2010, donde los casos de dengue, dengue severo y la letalidad de la enfermedad fueron mayores en niños y adolescentes (6).

Padilla y Col, durante un análisis del dengue en Colombia, documenta la magnitud del fenómeno de desplazamiento etéreo de la enfermedad en relación al tiempo (abarcando las décadas de los 80's, 90's y 2000) (30). En este trabajo, la población infantil se clasificó en tres grupos de edad, menores de un año, 1 a 4 años y 5 a 14 años; dicha población experimentó un aumento de frecuencia de la enfermedad en un 300%, 600% y 400% respectivamente, durante el transcurso de estos tres decenios. La población adulta por otro lado fue clasificada en el grupo de 15 a 44 años, 45 a 59 años y 60 o más años, en esta población el aumento experimentado fue de 200%, 166% y 200% respectivamente. Lo anterior ratifica el fenómeno de desplazamiento experimentado durante la epidemia de 2010, y nos permiten considerar que el riesgo de enfermar o presentar formas severas de la infección por dengue no es homogéneo y guarda relación con ciertos grupos de edad.

## **7.6 Panorama actual de la vacuna contra Dengue:**

Grandes retos han sido evidenciados durante el desarrollo de una vacuna tetravalente contra el dengue, sin embargo en los últimos años se ha logrado avanzar sustancialmente en el camino hacia ensayos clínicos eficaces. Esto ha sido posible gracias al renovado interés de los investigadores, agencias de financiamiento, diseñadores de políticas y fabricantes por el dengue. Así mismo, la cuantificación del costo del dengue en el sector público y familiar ha demostrado la posible rentabilidad del implementar una vacuna contra este padecimiento. Hoy, este camino está tan avanzado que es posible tener una vacuna de primera generación aprobada contra el dengue en los próximos cinco a siete años. Sin embargo el hecho de que la mayor carga de la enfermedad se encuentre repartida en distintos grupos de edad, en los diferentes países, hace necesario el desarrollo de estudios que permitan identificar el grupo etéreo en el que la administración de la vacuna tendrá el mejor rendimiento costo efectivo. (24)

## **8. ANÁLISIS SITUACIONAL DE LA TEMÁTICA DEL PROGRAMA**

El dengue es la arbovirosis de mayor importancia mundial en términos de morbilidad, mortalidad e impacto económico. Aunque se han generado varias epidemias en América y el Caribe, sin duda la de mayor magnitud ha sido precisamente la ocurrida durante el 2010, con 1.800.000 casos de dengue (44.656 graves), y 1.167 muertes. Colombia fue uno de los países más afectados durante este periodo, 157.152 casos de dengue se presentaron en nuestra población (9.482 graves), y 217 muertes se atribuyeron a esta causa. La letalidad por dengue en Colombia alcanzó durante 2010 un 2,28%; cifra que sobrepasa el máximo tolerado en el país para esta patología (2%). Adicionalmente, en lo

corrido del 2011 se han notificado al SIVIGILA 22.912 casos de dengue, de los cuales 21.898 han sido casos leves de la enfermedad (96%), y 1.014 dengues graves (4%), reportándose además un total de 155 muertes, lo cual equivale a una letalidad nacional por dengue del 3,75%; dieciocho departamentos del territorio nacional reportaron índices de mortalidad por dengue superiores al permitido, dejando manifiesto un problema en el control de la enfermedad, las medidas de prevención y promoción, y la calidad de la atención de los paciente con dengue. Cabe resaltar que el 36% de los casos de dengue y el 47% de los casos de dengue grave que se presentaron durante este periodo, ocurrieron en menores de 14 años, con lo cual se evidencia nuevamente que la población mas afectada por dengue son los menores de 15 años. (4-5, 31)

El panorama actual del dengue en Colombia sin duda es favorecido por el fenómeno de transmisión endémica urbana de dengue que se presenta en el 75% del territorio nacional (620 municipios), donde existe una población en riesgo de aproximadamente 25 millones de personas. Múltiples factores se asocian a este fenómeno, destacándose las condiciones de temperatura, humedad relativa y pluviosidad adecuadas que facilitaron la infestación del 90% del territorio nacional situado por debajo de los 2.200 m.s.n.m. por el vector (*Aedes aegypti*), la introducción de *Aedes albopictus*, la reemergencia e intensa transmisión viral, la circulación simultánea de los cuatro serotipos, el comportamiento en ciclos epidémicos cada vez más cortos, el aumento en la frecuencia de formas graves de la enfermedad, y el aumento en la población de áreas urbanas debido al desplazamiento generado por los problemas de violencia. (32)

El impacto del dengue sobre la productividad de los países afectados es muy importante, pues produce pérdidas tan importantes como las ocasionadas por otras enfermedades tropicales como tuberculosis, polio, tétano, Chagas, Leishmania, hepatitis y Malaria entre otros (33-34). Se estima que el dengue genera una carga anual en la productividad de 750.000 años de vida ajustados por discapacidad (AVAD); situando la enfermedad en el quinto lugar de la lista de enfermedades tropicales desatendidas en las Américas en términos de AVAD, sin embargo, esta cifra podría estar subestimada debido a las deficiencias en los sistemas de vigilancia pasiva. Lo anterior acarrea una gran carga económica a la región, que se calcula en cerca de \$2.1 billones de dólares por año, superando la de otras enfermedades virales, como el virus del papiloma humano (VPH) o el rotavirus. (35)

## 9. IDENTIFICACIÓN DE LA POBLACIÓN Y/O ÁREA TERRITORIAL BENEFICIADA

Considerando que la transmisión endémica y epidémica del virus dengue se concentra en la población urbana, y que las áreas urbanas de Colombia con población entre los 250.000 y 100.000 habitantes no presentan heterogeneidad en términos de perfil epidemiológico del dengue; para la ejecución del presente estudio se seleccionará 3 municipios con características similares en condiciones de circulación viral, tamaño y distribución poblacional, e impacto de la enfermedad (Piedecuesta, Floridablanca y Dos Quebradas) a la mayoría de municipios endémicos para dengue en Colombia.

Los municipios seleccionados tienen características similares en términos de incidencia, niveles de complejidad de atención en salud, sistema de referencia y contra-referencia, tamaño poblacional (mediano: 50-200.000 habitantes) que además cuentan con un número básico y estable de técnicos involucrados en los procesos de prevención y control del dengue.

## 10. METODOLOGÍA

El estudio tendrá dos componentes:

- I. Estudio epidemiológico
- II. Desarrollo de un modelo matemático de dengue

El estudio epidemiológico será conducido en dos fases. La primera fase será un estudio de Seroprevalencia de infección por virus dengue, el cual se realizará en un municipio colombiano de características epidemiológicas similares a las de otras áreas endémicas del país para dengue. Los resultados de esta primera fase serán usados para definir la población de la segunda fase del estudio, cohorte prospectiva escolar dinámica.

En el segundo componente se desarrollará un modelo edad-específico de transmisión de dengue para evaluar el potencial impacto de diferentes estrategias de vacunación. A continuación se describe la metodología para los dos componentes.

### 10.1 Estudio epidemiológico:

#### 10.1.1 Fase 1: Estudio de Seroprevalencia:

##### 10.1.1.1 Diseño del estudio:

Estudio transversal de Seroprevalencia estratificado por edades.

##### 10.1.1.2 Población del estudio:

El estudio será realizado en municipios endémico para Dengue con características similares en términos de incidencia, niveles de complejidad de atención en salud, sistema de referencia y contra-referencia, tamaño poblacional (mediano: 50-200.000 habitantes) que además cuenten con un número básico y estable de técnicos involucrados en los procesos de prevención y control del dengue.

##### 10.1.1.3 Tamaño de Muestra:

Se calculó un tamaño de muestra de 150 personas por grupo de edad (aproximadamente 1200 personas en total), para alcanzar una precisión mínima de 0.1 ( $\alpha=0.05$ ). Este es un tamaño de muestra altamente conservador, ya que supone una proporción de expuestos de 0.5 y un efecto de diseño de 2. Esperamos que la precisión en los grupos de edad extremos sea más alta.

**10.1.1.4** Tiempo de ejecución del estudio:

Nueve meses.

**10.1.1.5** Selección de la muestra:

Se realizará un muestreo probabilístico por etapas. Inicialmente seleccionaremos barrios a ser muestreados, con probabilidad proporcional a su densidad de población. Dentro de cada barrio se realizará un muestreo sistemático de hogares, hasta completar el tamaño de muestra deseado para cada uno de los 8 grupos de edad (2-5 años, 6-10 años, 11-15 años, 16-20 años, 21-25 años, 26-30 años, 31-35 años, 36-40 años).

**10.1.1.6** Criterios de inclusión:

- Edad entre 2-40 años.
- Consentimiento informado firmado.

**10.1.1.7** Criterios de exclusión:

- Historia de enfermedad que contraindique tomar muestras de sangre.

**10.1.1.8** Evaluación y seguimiento de los participantes:

Las muestras e información del estudio de Seroprevalencia serán recogidas durante una única visita.

**10.1.1.9** Mediciones del estudio:

Una vez el participante haya aceptado participar en el estudio y luego de la firma del formato de consentimiento informado, se procederá a realizar una breve entrevista con el objeto de recoger información socio-demográfica, y historia clínica relevante (antecedentes de infección previa por dengue, vacunación contra fiebre amarilla) y posibles factores de riesgo para infección con dengue.

Finalizada la entrevista, personal capacitado realizará la toma de una muestra de sangre periférica de 5ml que será usada para determinar la prevalencia de anticuerpos IgG específicos contra el virus dengue mediante un ensayo inmuno enzimático (ELISA). Una submuestra aleatoria (20% de las muestras que resulten positivas y 5% de las muestras que resulten negativas) serán analizadas usando PRNT (prueba de neutralización por reducción de placas). El PRNT es más específico que el ELISA-IgG para el diagnóstico de exposición previa a dengue en contextos donde las personas también han estado expuestas a otros flavivirus. Adicionalmente, esta prueba permite diferenciar a las personas que han sido infectadas por uno o más serotipos de dengue (inmunidad monotípica vs. multitípica) y diferencia entre serotipos en casos de inmunidad monotípica.

**10.1.1.10** Recolección de datos y muestras:

Toda la información obtenida será consignada en los formatos de recolección de datos (FRC). La muestra de sangre será tomada por personal calificado y transportadas a Centros de Investigación donde estas serán centrifugadas y almacenadas entre -20°C y -70°C hasta el momento de su procesamiento.

#### **10.1.1.11 Manejo de datos y análisis estadístico:**

*Análisis descriptivo:* Para cada lugar de estudio, se estimará la proporción de participantes de cada grupo de edad que son seropositivos. También se realizarán análisis de regresión para determinar la asociación entre diferentes factores de riesgo y la seropositividad.

*Fuerza de infección y número reproductivo básico;* Usaremos una versión modificada del modelo propuesto por Ferguson et al en 1999 para estimar la fuerza de infección ( $\lambda$ , una medida de la intensidad de transmisión) y el número reproductivo básico ( $R_0$ ) a partir de los datos de Seroprevalencia por edad (36).

*Simulación de inmunidad por edad:* A partir de estos estimados, realizaremos simulaciones para modelar la distribución de los diferentes tipos de inmunidad (monotípica y multitípica) por edad. Teniendo en cuenta que la gran mayoría de los casos clínicos severos de dengue ocurren en infecciones secundarias (en personas que son monotípicamente inmunes), conocer la distribución de inmunidad por grupos de edad nos permitirá establecer qué grupos de edad tienen mayor riesgo de enfermedad severa.

#### **10.1.2 Fase 2: Cohorte prospectiva escolar:**

##### **10.1.2.1 Diseño del estudio:**

Cohorte prospectiva escolar dinámica.

##### **10.1.2.2 Población del estudio:**

El estudio será conducido en aproximadamente 2000 estudiantes de colegios. Los colegios serán escogidos por conveniencia, de acuerdo a su disponibilidad y motivación para participar en el estudio. Los grados a ser incluidos serán definidos de acuerdo a los resultados del estudio de Seroprevalencia, pero anticipamos reclutar niños de 5 o 6 grados (300-400 participantes por grado). También se reclutarán aproximadamente 400 participantes entre 16-25 años, entre los familiares/convivientes de los niños participantes.

##### **10.1.2.3 Tamaño de la muestra:**

Suponiendo una incidencia anual de dengue sintomático de 6% y una razón de casos sintomáticos/asintomáticos de 1:4 por año, una cohorte de 2000 niños permitirá diagnosticar aproximadamente 30 casos sintomáticos y 120 casos asintomáticos cada año, con un total de 75 casos sintomáticos y 300 asintomáticos a lo largo de los tres años. Este número de casos nos permitirá estimar la incidencia anual de infección en cada grado ( $n=400$ ) con una precisión aproximada de  $\pm 2.5\%$  ( $\alpha=0.05$ ).

En el grupo de participantes de 16:25 años esperamos observar un número menor de infecciones y casos sintomáticos por tratarse de un grupo de edad con menor proporción de susceptibles.

La razón de casos sintomáticos/asintomáticos es un estimado conservador basado en los resultados de estudios en Nicaragua y Tailandia (Balmaseda et al 2010, Endy et al 2002).

**10.1.2.4** Tiempo de ejecución del estudio:  
Dos años y medio.

**10.1.2.5** Selección de la muestra:

Todos los estudiantes que estén inscritos en los grados/colegios seleccionados para la fecha de inicio del estudio serán invitados a participar. También serán invitados a participar sus familiares/convivientes que tengan entre 16 y 25 años. Durante los años de seguimiento, los estudiantes serán elegibles para seguir participando siempre y cuando cursen alguno de los grados elegidos. Al inicio del segundo y tercer año se espera aproximadamente 400 participantes adicionales, del grado inferior, para mantener el tamaño deseado de la cohorte (n=2000) y compensar por los participantes que se vuelven no elegibles tras graduarse del grado superior. Se organizarán reuniones informativas en los colegios participantes para presentar el estudio a los padres/acudientes e invitarlos a permitir la participación de los estudiantes en el estudio. Para garantizar una buena tasa de reclutamiento, también se contactará a los padres por teléfono o a través de una visita domiciliaria cuando sea necesario.

**10.1.2.6** Criterios de inclusión:

- Estudiante de uno de los grados del colegio seleccionado.
- Consentimiento informado firmado.

**10.1.2.7** Criterios de exclusión:

- Falta de disponibilidad para completar al menos 1 año de seguimiento
- Historia de enfermedad que contraindique la toma de muestras de sangre.

**10.1.2.8** Evaluación y seguimiento de participantes:

Cada participante será seguido por un período mínimo de 1 año y máximo de 2 años y medio a partir del inicio del estudio.

*Evaluación inicial:* En la evaluación inicial se hará una entrevista y se tomará una primera muestra de sangre periférica. La entrevista incluirá información socio-demográfica, historia clínica relevante (historia de dengue, vacunación contra fiebre amarilla) y factores de riesgo para infección con dengue. Durante esta visita, se reiterará a los padres/acudientes que deben contactar al personal del estudio si el niño tiene fiebre o ante cualquier otro signo de enfermedad.

*Seguimiento activo:* Durante los períodos de tiempo que transcurran entre las evaluaciones de los sujetos, se hará seguimiento activo de los casos febriles. Las estrategias usadas para optimizar la captación de los casos de dengue sintomático serán:

- Reportes de ausencia al colegio: Diariamente se contactará a los padres/acudientes de los participantes ausentes para determinar la razón de la ausencia. Se administrará un cuestionario sobre síntomas para determinar si se trata de un caso posible de dengue. Todos los niños que presenten signos y síntomas compatibles con dengue o que reporten haber tenido fiebre (temperatura > 38°C) en la última semana serán referidos al centro de salud para evaluación médica estandarizada,

tratamiento y toma de muestra de fase aguda. Se tomará una segunda muestra de fase convaleciente 15 días después de la primera muestra.

- Colaboración con los centros de salud: Durante fines de semana y períodos de vacaciones se contará con la colaboración de los centros de salud del área para aumentar la captación de participantes que puedan consultar por fiebre y/o enfermedad.

*Llamadas semanales:* Durante todo el período de seguimiento se realizarán llamadas bisemanales a los padres/acudientes para preguntarles sobre posible sintomatología compatible con dengue. También se enviarán recordatorios periódicos para que contacten al personal médico del estudio en caso de que los sujetos participantes en el estudio presenten fiebre y/o enfermedad. Anticipamos pérdidas durante el seguimiento no superiores a un 15%.

*Evaluación anual:* Una vez al año en el mes de Enero se tomará una muestra de sangre que será procesada para la detección de IgG específica contra dengue. En un subgrupo se realizará el PRNT para confirmar la sensibilidad de la prueba de IgG durante la detección de seroconversión. Adicionalmente, se realizará una entrevista a todos los participantes que incluirá preguntas sobre el último año (fiebre, enfermedades, viaje a otras zonas endémicas de dengue, vacunación reciente contra fiebre amarilla).

#### 10.1.2.9 Mediciones del estudio:

*Desenlace primario:* El desenlace principal del estudio es la infección sintomática (primaria o secundaria) o asintomática (primaria o secundaria) por virus de dengue.

**a.** Infección sintomática: Los casos de infección sintomática serán diagnosticados a través del seguimiento activo de casos febriles. Las muestras de fase aguda y convaleciente de los casos sospechosos serán analizadas usando ELISA IgG/IgM y serán clasificados de la siguiente forma:

- Infección aguda primaria: Valores de IgM > 40 unidades en la muestra aguda o convaleciente y razón IgM/IgG > 1.8.
- Infección aguda secundaria: Valores de IgM > 40 unidades en la muestra aguda o convaleciente y razón IgM/IgG < 1.8.
- Sin evidencia de infección aguda por dengue: Valores de IgM < 40 unidades en la muestra aguda y convaleciente.

Las muestras que den resultados indeterminados, así como una submuestra aleatoria de las positivas y negativas serán analizados usando PRNT.

**b.** Infección asintomática: Los casos de infección asintomática serán diagnosticados a través de las muestras tomadas anualmente. Estas muestras serán analizadas usando ELISA IgG y PRNT.

- Infección primaria: Participantes que, después de una o más muestras negativas, presenten un resultado positivo en el ELISA IgG, o un aumento > 4 veces en los títulos de PRNT contra cualquier serotipo (en caso de que sea realizado).
- Infección secundaria: Las muestras de los participantes que son IgG positivos de acuerdo a la muestra inicial o a una muestra de un período

anterior serán analizadas usando PRNT. Se considerarán infecciones secundarias los casos en que la muestra previa muestra un patrón monotípico (Titulo de PRNT >30 para un solo serotipo) y la muestra nueva presenta un patrón multítipico (Titulo de PRNT >30 para dos o más serotipos).

Las muestras que den resultados indeterminados, así como una submuestra aleatoria de las positivas y negativas serán analizados usando PRNT.

*Desenlaces adicionales:*

- a. Severidad del dengue sintomático: Durante la evaluación médica, La severidad de los casos de dengue sintomáticos serán clasificados de acuerdo a una escala estandarizada.
- b. Serotipo infectante: Las muestras de los pacientes con infecciones agudas por dengue confirmadas serológicamente, serán procesadas usando PCR para la identificación del serotipo infectante.

**10.1.2.10 Recolección de Información:**

Toda la información obtenida durante las diferentes visitas del estudio será consignada en los formatos de recolección de datos (FRC). Las muestras de sangre serán tomadas por personal calificado y transportadas al CINTROP donde serán centrifugadas y almacenadas. El suero será almacenado entre --20°C y -70°C hasta el momento de su procesamiento.

**10.1.2.11 Manejo de datos y análisis estadístico:**

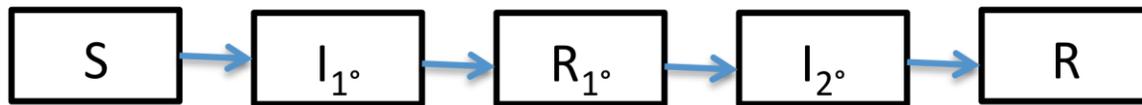
Se estimará la incidencia anual de dengue (sintomático y asintomático), incidencia de infección primaria, incidencia de infección secundaria y razón de casos sintomáticos/asintomáticos. Todos los análisis se realizarán con datos agregados y también por grupos de edad. Adicionalmente se harán análisis de regresión para determinar factores asociados a seropositividad y seroconversión.

**10.2. Desarrollo de un modelo matemático de dengue:**

Se desarrollará un modelo edad-específico de transmisión de dengue para evaluar el efecto de diferentes estrategias de vacunación. Este será un modelo compartimental, estratificado por grupos de edad y ajustado de acuerdo a la epidemiología y demografía de Colombia.

Los modelos compartimentales clasifican a los individuos de acuerdo a su estado actual. Todas las personas nacen susceptibles y que se mueven a través de los diferentes estados con el paso del tiempo. Los cambios en el número de individuos que se encuentran en cada estado se describen como transiciones determinísticas o estocásticas representadas por un sistema de ecuaciones diferenciales.

El modelo considerará los cuatro serotipos circulantes. En su forma más simple, se incluirán los estados ilustrados en el siguiente esquema:



- S Susceptible
- I<sub>1</sub><sup>°</sup> Infección primaria (parcial)
- R<sub>1</sub><sup>°</sup> Inmunidad monotípica
- I<sub>2</sub><sup>°</sup> Infección secundaria
- R Inmunidad multitípica (completa)

Todos los individuos se volverán completamente inmunes después de la segunda infección y esta inmunidad será permanente. La susceptibilidad/transmisibilidad de la segunda infección será mayor a la de la infección primaria. La vacunación desplazará a los individuos susceptibles o monotípicamente inmunes a ser susceptibles, parcialmente inmunes o completamente inmunes, de acuerdo a las probabilidades (de eficacia de la vacuna) especificadas. Formas más complejas del modelo pueden incluir estados de inmunidad cruzada así como diversos tipos de interacción entre serotipos infectantes.

Uno de los retos más grandes de los modelos compartimentales es su correcta parametrización. La parametrización de este modelo se llevará a cabo a partir de estudios realizados en Colombia (cuando sea posible) o usando valores reportados en la literatura pertinente. Se hará análisis de sensibilidad extensivo evaluar la sensibilidad de los resultados obtenidos a diferentes valores de los parámetros más inciertos.

Este modelo permitirá explorar el posible impacto de diversas estrategias/escenarios de vacunación, no sólo en términos de la incidencia de infección, sino también de enfermedad sintomática por grupos de edad.

### 10.3. Consideraciones Éticas:

"De acuerdo al artículo 11 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, el presente estudio es de carácter observacional, sin intervención en pacientes. El riesgo para los pacientes incluidos será el derivado de la toma de muestras de Sangre, por razones de la investigación o como parte del manejo usual de estos pacientes. En consecuencia, el estudio califica en la categoría establecida por la resolución en mención como "Investigación de riesgo mínimo".

Para su ingreso al estudio, cada paciente deberá firmar el consentimiento informado. En los menores de 18 años, se le solicitará el consentimiento a uno de sus padres. En el consentimiento se especifica la confidencialidad de la información, los riesgos, los beneficios y los derechos del paciente.

## 11. PRODUCTOS

Los productos esperados en correspondencia con los objetivos específicos son:

1. Conocer la distribución de inmunidad contra el virus dengue por grupos de edad en zonas endémicas de dengue en Colombia. Esta información nos permitirá definir la población a incluir en la segunda fase del estudio, y establecer qué grupos de edad poseen un mayor riesgo de enfermar.
2. Establecer la incidencia real de infección por virus dengue en la población del estudio, con lo cual se podrá establecer la carga real de la infección por dengue en las zonas endémicas de Colombia.
3. Desarrollo de un modelo epidemiológico predictivo de la incidencia y severidad de la enfermedad. Esta será una herramienta valiosa en la planeación de las actividades de prevención y control del dengue.
4. Desarrollo de un modelo compartimental edad-específico el cual permitirá evaluar el potencial impacto de diversas estrategias/escenarios de vacunación en cuanto a incidencia de infección y de enfermedad sintomática.
5. Diseño de una política pública nacional de vacunación para dengue, y proveer un modelo aplicable para este mismo objetivo en otras regiones endémicas de dengue.
6. Fortalecimiento de la comunidad científica. La ejecución del proyecto conllevará un mejor equipamiento de los laboratorios, capacitación del personal de diferentes disciplinas en el manejo de software, técnicas y procedimientos novedosos.
7. Formación de recurso humano al nivel de jóvenes investigadores, maestría y doctorado.

## 12. RESULTADOS

### 12.1 Fortalecimiento Comunidad Científica:

Formación	Descripción	Cantidad	Beneficiario
Formación Estudiante de postgrado	Elaboración de tesis estudiante de postgrado	3	Un estudiante de doctorado y Dos estudiantes de Maestría.
Generación de Proyectos interinstitucionales	Consolidación de redes de investigación interinstitucionales	1	Comunidad Científica
Jóvenes investigadores	Entrenamiento de profesionales con interés por desarrollar carrera en investigación	2	Comunidad científica nacional

### 12.2 Apropriación Social del Conocimiento:

Publicación	Descripción	Cantidad	Beneficiario
Artículo	Artículo en revista internacional indexada	4	Comunidad Científica
Ponencia	Ponencia evento científico Nacional e internacional	2	Comunidad Científica

### 12.3 Generación de nuevo Conocimiento:

Resultado	Descripción	Cantidad	Beneficiario
Fortalecimiento de la prevención de la enfermedad	Diseño de una política pública nacional de vacunación para dengue.	1	Comunidad en general

## 13. IMPACTOS

Impacto	Año	Descripción
Impactos científicos y tecnológicos del proyecto en las entidades participantes.	2012 2013	Capacitación de los miembros de los grupos de investigación participantes en nuevas técnicas y procedimiento.
Impactos científicos y tecnológicos del proyecto en las entidades participantes.	2015	Formación intelectual de investigadores en estudios de maestría y doctorado.
Sobre el medio ambiente y la sociedad	2015	Diseño de una política pública nacional de vacunación para dengue.
En la población/área territorial en términos epidemiológicos	2020	Disminución significativa de la carga de la infección y enfermedad por virus dengue.

#### 14. COBERTURA / LUGARES DE EJECUCIÓN

La ejecución del proyecto será en 3 municipios endémicos de dengue en Colombia: Piedecuesta, Floridablanca y Dos Quebradas.

#### 15. CRONOGRAMA POR FASES

N° Actividad	Actividad	Inicio	Final	Ejecución en
1	Elaboración de Formatos de recolección de datos.	01/01	01/01	1 Mes
2	Elaboración de Protocolos del estudio y capacitación de personal.	01/01	01/01	1 Mes
3	Realización de muestreo probabilístico Población - Estudio Epidemiológico, Fase I.	01/01	01/01	1 Mes
4	Captación de la población del estudio - Estudio Epidemiológico, Fase I.	02/01	05/01	4 Meses
5	Obtención y almacenamiento de muestras - Estudio Epidemiológico, Fase I.	02/01	05/01	4 Meses
6	Determinación de IgG específica para dengue en sueros de sujetos - Estudio Epidemiológico, Fase I.	05/01	06/01	2 Meses
7	Análisis de la información – Estudio Epidemiológico Fase I.	07/01	08/01	2 Meses
8	Elaboración de Informe.	09/01	09/01	1 Meses
9	Elaboración de Artículo Científico con resultados - Estudio Epidemiológico Fase I.	07/01	09/01	3 Meses
10	Definición de población a incluir Estudio Epidemiológico Fase II.	10/01	10/01	1 Meses
11	Sensibilización de Comunidad	07/01	10/01	5 Meses
12	Diseño y ejecución de piloto - Estudio Epidemiológico Fase II.	10/01	10/01	1 Meses
13	Captación de la población del estudio - Estudio Epidemiológico, Fase II.	11/01	12/03	2 Meses
14	Obtención y almacenamiento de muestras - Estudio Epidemiológico, Fase II.	11/01	01/04	3 Meses
15	Seguimiento de la población y detección de casos febriles	11/01	04/04	6 Meses
16	Determinación de IgG específica para dengue en sueros de sujetos - Estudio Epidemiológico, Fase II.	01/04	05/04	6 Meses
17	Análisis de la información – Estudio	06/04	07/04	2 Meses

	Epidemiológico Fase II.				
18	Desarrollo del modelo matemático de dengue	08/04	11/04	4 Meses	
19	Elaboración de Informe – Estudio Epidemiológico Fase II.	11/04	12/04	2 Meses	
20	Elaboración de Artículos	07/04	12/04	6 Meses	

---

## 16. POSIBLES RIESGOS Y DIFICULTADES

Un riesgo del estudio son las posibles pérdidas de participantes que puedan presentarse durante el seguimiento de los sujetos que serán enrolados en la fase II del estudio Epidemiológico. Este potencial riesgo podría impactar el poder estadístico de las conclusiones resultantes; sin embargo, pérdidas de hasta un 15% fueron previstas durante el cálculo del tamaño de muestra del estudio, con lo cual se reduce sustancialmente esta posibilidad.

## 17. BIBLIOGRAFÍA

1. Gibbons RV, Vaughn DW. Dengue: an escalating problem. *BMJ* 2002; 324:1563–6.
2. Stephenson JR. The problem with dengue. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005; 99: 643-6.
3. Guzman MG, Kouri G. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons and challenges. *J Clin Virol* 2003; 27:1–13.
4. Pan American Health Organization, World Health Organization. 2010: Number of Reported Cases of Dengue and Severe Dengue (SD) in the Americas, by Country: Figures for 2010 (to week noted by each country). *Epidemiological Week/EW* 49. Update: December 10, 2010. Disponible en: [http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2010/dengue\\_cases\\_2010\\_december\\_10\\_2%20.pdfP](http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2010/dengue_cases_2010_december_10_2%20.pdfP)
5. Pan American Health Organization, World Health Organization. 2011: Number of Reported Cases of Dengue and Severe Dengue (SD) in the Americas, by Country: Figures for 2011 (to week noted by each country). *Epidemiological Week/EW* 03. Update: January 21, 2011. Disponible en: [http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2011/dengue\\_cases\\_2011\\_January\\_21\\_EW\\_3.pdf](http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2011/dengue_cases_2011_January_21_EW_3.pdf)
6. Instituto Nacional de Salud, Sistema de Vigilancia Salud Pública (SIVIGILA). Boletín de Vigilancia Epidemia por Dengue en Colombia. Boletín 48: Enero 7 de 2011.
7. Burke DS, Nisalak A, Johnson DE, Scott RM (1988) A prospective study of dengue infections in Bangkok. *Am J Trop Med Hyg* 38: 172–180.
8. Porter KR, Beckett CG, Kosasih H, Tan RI, Alisjahbana B, et al. (2005) Epidemiology of dengue and dengue hemorrhagic fever in a cohort of adults living in Bandung, West Java, Indonesia. *Am J Trop Med Hyg* 72: 60–66.
9. Endy TP, Anderson KB, Nisalak A, Yoon IK, Green S, Rothman AL, et al. Determinants of inapparent and symptomatic dengue infection in a prospective study of primary school children in Kamphaeng Phet, Thailand. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(3):e975.
10. Deller JJ, Jr., Russell PK, Binh L (1967) An analysis of fevers of unknown origin in American soldier in Vietnam. *Ann Intern Med* 66: 1129–1143.
11. Balmaseda A, Standish K, Mercado J C, Matute J C, Tellez Y, Saborío S, et al. Trends in Patterns of Dengue Transmission over 4 Years in a Pediatric Cohort Study in Nicaragua. *J Infect Dis*. 2010;201(1):5-14.
12. Fried JR, Gibbons RV, Kalayanaraj S, Thomas SJ, Srikiatkachorn A, Yoon IK, et al. Serotype-specific differences in the risk of dengue hemorrhagic fever: an analysis of data collected in Bangkok, Thailand from 1994 to 2006. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(3):e617.
13. Halstead SB, Nimmannitya S, Cohen SN. Observations related to pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. IV. Relation of disease severity to antibody response and virus recovered. *Yale Journal of Biology and Medicine*, 1970, 42:311–328.
14. Sangkawibha N et al. Risk factors in dengue shock syndrome: a prospective epidemiologic study in Rayong, Thailand. I. The 1980 outbreak. *American Journal of Epidemiology*, 1984;120:653--669.
15. Halstead SB. Pathophysiology and pathogenesis of dengue haemorrhagic fever. In: Thongchareon P, ed. *Monograph on dengue/dengue haemorrhagic fever*. New Delhi, World Health Organization, Regional Office for South-East Asia, 1993 (pp 80--103).
16. Webster DP, Farrar J, Rowland-Jones S. Progress towards a dengue vaccine. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(11):678-87.
17. Rodriguez-Barraquer I, Cordeiro MT, Braga C, de Souza WV, Marques ET, Cummings DA. From re-emergence to hyperendemicity: the natural history of the dengue epidemic in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011 Jan 4;5(1):e935.
18. Instituto Nacional de Salud, Sistema de Vigilancia Salud Pública (SIVIGILA). Mortalidad por causas Evitables No. 12. Colombia. Sem. Epi No. 41 de 2003. [http://www.col.ops-oms.org/sivigila/2003/bolemort\\_12.htm](http://www.col.ops-oms.org/sivigila/2003/bolemort_12.htm).
19. Brandt WE. From the World Health Organization: development of dengue and Japanese encephalitis vaccines. *J Infect Dis* 1990;162: 577–83.

20. Hombach J. Vaccines against dengue: a review of current candidate vaccines at advanced development stages. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 2007, 21:254–260.
21. Pinheiro FP, Corber SJ. Global situation of dengue and dengue haemorrhagic fever, and its emergence in the Americas. *World Health Stat Q*.1997; 50, 161-169.
22. Messer WB, Gubler DJ, Harris E, Sivananthan K, de Silva AM. Emergence and global spread of a dengue serotype 3, subtype III virus. *Emerg Infect Dis*. 2003;9: 800-809.
23. Boshell J, Groot H, Gacharna M, Márquez G, González M, Gaitán MO, et al. Dengue en Colombia. *Biomédica* 1986; 6: 101-102.
24. Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud, 2009. Dengue: Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control.
25. Lei HY, Yeh TM, Liu HS, Lin YS, Chen SH, Liu CC. Immunopathogenesis of dengue virus infection. *J Biomed Sci* 2001; 8:377-88.
26. Vaughn DW. Invited Commentary: Dengue Lessons from Cuba *Am J Epidemiol* 2000; 152: 800–3.
27. Halstead SB, Chow J, Marchette NJ. Immunologic enhancement of dengue virus replication. *Nat New Biol* 1973; 243:24–6.
28. Rothman A. Dengue: defining protective versus pathologic immunity. *J Clin Invest* 2004;113: 946–951.
29. Ho LJ, Wang JJ, Shaio MF, Kao CL, Chang DM, Han SW, et al. Infection of human dendritic cells by dengue virus causes cell maturation and cytokine production. *J Immunol* 2001; 166: 1499-506.
30. Fuente: Padilla-Rodriguez, JC., Rojas-Alvarez, DP. Saenz-Gomez, R. Dengue en Colombia: Determinantes, epidemiología, estrategias de prevención y perspectivas del problema. En prensa.
31. Instituto Nacional de Salud, Sistema de Vigilancia Salud Pública (SIVIGILA). Boletín de Vigilancia Epidemia por Dengue en Colombia. Boletín 34: Agosto 21 a 27 de 2011.
32. Clark DV, Mammen MP Jr, Nisalak A, Puthimethee V, Endy TP. Economic impact of dengue fever/dengue hemorrhagic fever in Thailand at the family and population levels. *Am J Trop Med Hyg* 2005;72:786-91.
33. Meltzer MI, Rigau-Perez JG, Clark GG, Reiter P, Gubler DJ. Using disability-adjusted life years to assess the economic impact of dengue in Puerto Rico: 1984-1994. *Am J Trop Med Hyg* 1998;59:265-71.
34. Sistema de Vigilancia Salud Pública (SIVIGILA) del Instituto Nacional de Salud. Boletín de Vigilancia de Dengue en Colombia. Boletín 21: Junio 7 de 2011. Visitado 17 de junio de 2011. [http://new.paho.org/col/index.php?option=com\\_content&task=blogcategory&id=751&Itemid=46](http://new.paho.org/col/index.php?option=com_content&task=blogcategory&id=751&Itemid=46).
35. Shepard D, Coudeville L, Halasa YA., Zambrano B, and Dayan GH. Economic Impact of Dengue Illness in the Americas. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2011;84(2):200–7.
36. Ferguson NM, Donnelly CA, Anderson RM. 1999. Transmission dynamics and epidemiology of dengue: insights from age-stratified sero-prevalence surveys. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 354: 757–768.