

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**Eficacia de las vacunas contra el dengue en América Latina: revisión
sistemática y metaanálisis**

Área de investigación:

Enfermedades infecciosas

Autor:

Paredes Vargas, Carlos Fernando

Jurado evaluador:

Presidente: Díaz Camacho, Pedro Segundo

Secretario: Fernández Gómez, Víctor Javier

Vocal: Castillo Solórzano, Carlos Julio

Asesor:

Castañeda Sabogal, Alex Napoleón

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-5182-2640>

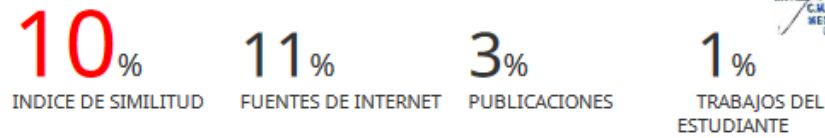
TRUJILLO – PERÚ

2023

Fecha de sustentación: 07/12/2023

Tesis Carlos Paredes Vargas

INFORME DE ORIGINALIDAD



DR. ALEJANDRO PAREDES BASOGAL
C.M.E. 2121 C.M.E. 1375
MEDICO INFECTOLOGO
DETO DE MEDICINA

FUENTES PRIMARIAS

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | repositorio.ins.gob.pe Fuente de Internet | 4% |
| 2 | www.scribd.com Fuente de Internet | 1% |
| 3 | documentop.com Fuente de Internet | 1% |
| 4 | biblioteca.medicina.usac.edu.gt Fuente de Internet | 1% |
| 5 | issuu.com Fuente de Internet | 1% |
| 6 | www.scielo.org.co Fuente de Internet | 1% |
| 7 | journalusco.edu.co Fuente de Internet | 1% |
| 8 | www.researchgate.net Fuente de Internet | 1% |
| 9 | www.scielosp.org Fuente de Internet | 1% |

Excluir citas Activo
Excluir bibliografía Activo

Excluir coincidencias < 1%

DR. ALEJANDRO PAREDES BASOGAL
C.M.E. 2121 C.M.E. 1375
MEDICO INFECTOLOGO
DETO DE MEDICINA

Declaración de originalidad

Yo, **Alex Napoleón Castañeda Sabogal**, docente del Programa de Estudio de Medicina Humana, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada **“Eficacia de las vacunas contra el dengue en América Latina: revisión sistemática y metaanálisis”**, autor **Carlos Fernando Paredes Vargas**, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 10 %. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el miércoles 06 de diciembre del 2023.
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la universidad.

Lugar y fecha: Trujillo, 06 de diciembre del 2023

ASESOR

Dr. Alex Napoleón Castañeda Sabogal

DNI: 17939232

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5182-2640>

FIRMA:



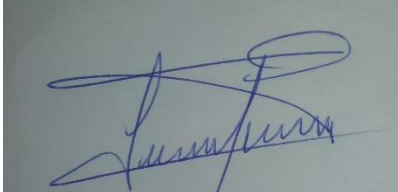
DR. ALEX NAPOLEON CASTAÑEDA SABOGAL
C.M.P. 21221 R.N.E. 13725
MEDICO INFECTOLOGO
DPTO. DE MEDICINA
EsSalud
POR SALUD PARA TODA LA POBLACION

AUTOR

Carlos Fernando Paredes Vargas

DNI: 72513110

FIRMA:



DEDICATORIA

A Dios, por demostrarme que estuvo conmigo desde siempre (en lo alto y en lo bajo) brindándome su protección y la fuerza necesaria para poder levantarme y lograr esta meta.

A mí, por nunca rendirme a pesar de las adversidades y por siempre luchar por lo que me propongo.

AGRADECIMIENTO

Gracias totales primero a Dios, quien hizo posible que pueda estudiar esta maravillosa carrera.

A mis padres, por la confianza que depositaron en mí y por el apoyo incondicional que me brindaron para llegar a cumplir este sueño.

RESUMEN

Objetivo: Este estudio tuvo como objetivo recopilar la distinta evidencia científica que permita determinar la eficacia de la vacunación contra el dengue en pacientes de América Latina.

Material y métodos: Se realizó una búsqueda en Pubmed, Scopus, Web of Science, Cochrane y literatura gris de artículos originales que reporten las variables de interés que evalúen la eficacia de la vacuna contra el dengue en cualquiera de sus presentaciones, sobre población latinoamericana. Los investigadores independientemente evaluaron y seleccionaron los estudios, se extrajeron los datos expuestos para las asociaciones de interés y se procesaron con el software Revman 5.4.

Resultados: Se obtuvo un total de 1499 artículos, se eliminaron 355 artículos duplicados, resultando en 1144 artículos en total que fueron revisados por títulos y resumen, excluyéndose 1071 artículos que no cumplían con los criterios de selección. Los 73 artículos resultantes se revisaron a texto completo y solo 5 ensayos clínicos cumplían los criterios de selección para esta revisión. El análisis incluyó a una población total de 41984 personas, con edades de entre 2 a 16 años. El RR combinado fue 0.36 (IC 95% 0.31 – 0.40 p <0.05), sugiriendo un efecto protector de la vacuna sobre el grupo control, con un efecto estadísticamente significativo.

Conclusión: La eficacia estimada de la vacuna es de un 64% con un rango del 60 % al 69%. No se registraron mayores efectos adversos, sin embargo, la aplicación de las vacunas sobre población seronegativa es fundamental para determinar una eficacia más sólida.

Palabras clave: Dengue, vacuna, América Latina.

ABSTRACT

Objective: This study aimed to compile the different scientific evidence that allows determining the effectiveness of vaccination against dengue in patients in Latin America.

Material and methods: The search was carried out in Pubmed, Scopus, Web of Science, Cochrane and gray literature for original articles that report the variables of interest that evaluate the effectiveness of the dengue vaccine in any of its presentations, on the Latin American population. Studies were independently assessed and selected by investigators, exposed data were extracted for associations of interest and processed using Revman 5.4 software.

Results: A total of 1499 articles were obtained, 355 duplicate articles were eliminated, resulting in 1144 articles in total that were reviewed by titles and abstract, excluding 1071 articles that did not meet the selection criteria. The resulting 73 articles were reviewed in full text and only 5 clinical trials met the selection criteria for this review. The analysis included a total population of 41,984 people, aged between 2 and 16 years. The combined RR was 0.36 (95% CI 0.31 – 0.40 p <0.05), suggesting a protective effect of the vaccine on the control group, with a statistically significant effect.

Conclusions: The estimated efficacy of the vaccine is 64% with a range of 60% to 69%. No major adverse effects were recorded, however, the application of vaccines on the seronegative population is essential to determine more solid efficacy.

Key words: Dengue, vaccine, Latin America.

CONTENIDO

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUCCIÓN:..... | 9 |
| 2. ENUNCIADO DEL PROBLEMA: | 13 |
| 3. OBJETIVOS:..... | 13 |
| 3.1. OBJETIVO GENERAL: | 13 |
| 3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS: | 13 |
| 4. HIPÓTESIS:..... | 14 |
| 5. MATERIAL Y MÉTODO:..... | 14 |
| 5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO:..... | 14 |
| 5.2. POBLACIÓN, MUESTRA Y MUESTREO: | 15 |
| 5.2.1. Población:..... | 15 |
| 5.2.2. Muestra y muestreo: | 15 |
| 5.3. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES:..... | 16 |
| 5.4. PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS: | 16 |
| 5.5. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS: | 18 |
| 5.6 ASPECTOS ÉTICOS: | 19 |
| 6. RESULTADOS: | 19 |
| 6.1. DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS:..... | 19 |
| 6.2. RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS:..... | 19 |
| 6.3. EFECTIVIDAD DE LA VACUNA CONTRA EL DENGUE EN AMÉRICA LATINA:..... | 19 |
| 6.4. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD: | 20 |
| 7. DISCUSIÓN: | 20 |
| 8. CONCLUSIONES:..... | 22 |
| 9. RECOMENDACIONES:..... | 22 |
| 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:..... | 23 |
| 11. ANEXOS: | 28 |

1. INTRODUCCIÓN:

El dengue es una enfermedad viral común que se transmite a través de la picadura de mosquitos, principalmente el *Aedes aegypti*. Se estima que hay alrededor de 60 millones de casos anuales de dengue en todo el mundo, lo que resulta en alrededor de 10,000 muertes relacionadas con la enfermedad. (1) En Perú, el dengue es endémico, con una tasa de incidencia reportada de 77.98 por cada 100,000 habitantes en el año 2022. En los últimos años, ha habido un aumento exponencial en el número de casos de dengue en Perú, siendo que, desde 2018 hasta 2021, los casos aumentaron de 4,698 a 44,838 respectivamente y en el año 2020 se registraron 88 fallecidos. (2)

En base a un modelo de predicción elaborado en 2019 la infección por el DENV crecería en 2250 millones entre los años 2015 a 2080 (3); más aún por las tendencias climatológicas actuales, el aumento de temperaturas orienta a un empeoramiento del dengue en áreas ya endémicas debido a una amplificación viral acelerada y la mayor supervivencia del vector, conduciendo a temporadas de transmisión más largas, de mayor rango y severidad de afectación. Estas condiciones climáticas amenazan también a países de bajo riesgo o libres de dengue, por lo que ha sido declarado por la OMS como una de las diez amenazas más importantes para la salud mundial en 2019. (4)

Por lo general, las personas infectadas con el DENV suelen sufrir una enfermedad febril autolimitada conocida como fiebre del dengue (FD). En la actualidad, la clasificación más comúnmente utilizada para esta infección es la que proporciona la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el código internacional de enfermedades versión 10 del año 2009, la cual la clasifica en dengue sin signos de alarma, dengue con signos de alarma y dengue grave. (5)

La enfermedad por el virus del dengue no cuenta con un tratamiento específico, por lo que las estrategias actuales se enfocan en la prevención; principalmente a través del control de vectores, tarea que resulta compleja y poco eficiente. La vacunación sería una propuesta ideal señalada por la OMS, debiendo proteger

contra los cuatro serotipos y proporcionando inmunidad duradera sin la presencia de efectos adversos graves. (6)

Según Shea BJ, existen 4 serotipos diferentes del virus del dengue (DENV1, DENV2, DENV3, DENV4), dichos serotipos pueden causar: fiebre, fiebre hemorrágica y síndrome de shock; de ellos, la fiebre por dengue es la más común y solo en casos graves se presenta los otros cuadros mencionados. La severidad de la enfermedad se ha relacionado de acuerdo al serotipo, debido a que una reinfección con un distinto serotipo al que estuvo presente en una primera infección, conllevará a desencadenar fiebre hemorrágica. En una infección secundaria, el gradiente de severidad de los serotipos difiere y se considera en este orden, desde más severidad a menos severidad: encabezado por DENV2, luego DENV3, seguido de DENV1 y finalmente por DENV4. (33)

Según Godói IP, et al, señala que la vacuna que contiene los cuatro serotipos del virus Dengue (CYD-TDV), mostró una eficacia frente a todos los serotipos (54%) en niños de 9 a más años de edad; principalmente en DENV 4 (77%) y DENV 3 (75%), siendo menos efectivo para DENV 1 (50%) y DENV 2 (34%). Además, señala que la eficacia es mayor (75%) en niños con seropositividad antes de la vacunación, mientras que en los casos de pacientes seronegativos es efectivo solamente frente a DENV 4. La vacuna presentó mayor eficacia para la prevención de casos sintomáticos en un 71%, que asintomáticos, lo cual representó un 34%. (34)

Según Agarwal R, et al, indica que en relación a la seguridad reportada existe una frecuencia mayor de reacciones locales o sistémicas con la vacuna CYD-TDV en comparación a placebo, siendo las más comunes entre estas: dolor debido a la reacción del lugar de la inyección, cefalea y malestar general. Sin embargo, señala que no se ha reportado diferencias entre vacuna y placebo en la discontinuación por seguridad ni en la presencia de eventos adversos severos. En el seguimiento a corto plazo, el cual fue 25 meses después de la vacunación, mostró un menor riesgo de hospitalizaciones por dengue y por dengue severo. Este menor riesgo no se mantuvo en el seguimiento a largo plazo hasta 4 años; con excepción del grupo niños de 9 a más edad, quienes presentaron menor riesgo de hospitalizaciones por dengue a los 3 años después de la vacunación. (35)

Actualmente se trabajan distintas opciones de vacunas, desde vivas atenuadas, inactivadas, de subunidades recombinantes y vacunas de ácido nucleico. (7,8)

Dentro de las vacunas con virus vivo atenuado encontramos a la CYD-TDV, una vacuna tetravalente recombinante de virus vivo quimérico desarrollada por Sanofi Pasteur y conocida como Dengvaxia®, que ha sido liberada para su comercialización en Brasil. Para evaluar su eficacia contra el dengue sintomático confirmado virológicamente, se llevaron a cabo ensayos clínicos gemelos de fase III en Asia (9) y América Latina (10), utilizando un esquema de tres dosis administradas en los intervalos de 0, 6 y 12 meses. Sin embargo, su uso es permitido con estrictas restricciones sobre la edad y el estado serológico de los receptores. (11)

Por otro lado, la vacuna Tetravax (TV003/TV005) difiere significativamente de CYD-TDV en términos de estructura de partículas virales, presentando proteínas no estructurales de tipo salvaje en las Tetravax y en la CYD-TDV no; en infectividad, a diferencia del CYD-TDV, la vacuna Tetravax no activa la cascada inmune tras una segunda dosificación e en inmunogenicidad, ya que la vacuna Tetravax va dirigida a la activación de los epítomos CD8. (12,13) TAK-003, también conocida como DENVax, es una vacuna viva atenuada quimérica tetravalente que actualmente se encuentra en la fase III de investigaciones clínicas. La base de esta vacuna es una cepa DENV2 debilitada (PDK-53) que contiene las partes prM/E de todos los serotipos de dengue. (14)

Un ejemplo de una vacuna inactivada es la vacuna tetravalente de virus inactivado con formalina purificada (TDENV PIV) que contiene cuatro serotipos de dengue no activos, que se encuentra actualmente en ensayos clínicos. La TDENV PIV/AS03B también se está investigando en un estudio clínico con varios regímenes de dosificación. Las vacunas inactivadas son más seguras que las vacunas vivas atenuadas ya que no hay riesgo de reactivación y se regula mejor el equilibrio inmunológico. (15).

En cuanto D1ME100 y la vacuna tetravalente contra el dengue (TVDV). En la fase inicial de inmunización, D1ME100 se demostró ser segura y tolerable, pero su inmunogenicidad producida fue débil y no se detectó una respuesta de anticuerpos neutralizantes en aquellos que recibieron dosis bajas de

inmunización. (16,17) Por otro lado, la TVDV generó una sólida respuesta de células T IFN específica de DENV en el 79 % de los receptores de la dosis de vacunación más alta, pero su inmunogenicidad es motivo de preocupación. A pesar de su falta de inmunogenicidad, la TVDV ha demostrado ser estable, fácil de hacer, económica y de producción a gran escala. (18,19)

Un objetivo importante de la vacunación son los viajeros a destinos turísticos de países donde el dengue es endémico, ya que se ha informado un aumento de casos de hospitalización por dengue en los últimos diez años, teniendo una incidencia de alrededor de 5%. (20) Actualmente la única vacuna autorizada para viajeros es la CYD-TDV, sin embargo, es solo para los seropositivos y su esquema de aplicación dificulta su uso en el contexto de un viaje. (21,22)

Wasudeo et al, en 2021 publicó una revisión sistemática y metaanálisis sobre la eficacia de la vacuna tetravalente (Dengvaxia) contra el dengue en personas de 2 a 45 años, incluyendo once estudios en su análisis, el cálculo se realizó a partir del riesgo relativo y se reportó una eficacia del 58% (IC 95% 46% - 67%), sin embargo, se presentó heterogeneidad sustancial en el análisis, por lo que concluyo en que se precisaban aún más estudios para una generalización del resultado. (23)

Da Silveira et al, en 2019 publicó una revisión sistemática y metaanálisis sobre la eficacia de la vacuna CYD-TDV, incluyendo siete ensayos clínicos de personas entre 2 y 45 años. Se reportó una eficacia del 44% (IC 95% 25% - 59%) con una alta tasa de heterogeneidad, al estratificar el análisis por serotipos se homogeneizo a excepción del DENV 2 demostrando poca eficacia en comparación a otras vacunas, ya que la mayoría de personas vacunadas tenían inmunidad previa para al menos un serotipo. (24)

Capeding et al, en 2014 publicó los resultados del ensayo clínico fase III, multicéntrico en el que participaron niños de entre 2 y 14 años, mostró una eficacia general de la vacuna CYD - TDV del 56,5 % después de tres inyecciones, que aumentó al 80,8 % para la eficacia contra el dengue grave, según la definición del comité independiente de seguimiento de datos. Los informes de ensayos clínicos hasta el momento, que incluyeron 25 meses de

vigilancia activa en el ensayo de eficacia, no han mostrado problemas de seguridad sustanciales asociados con esta vacuna. (9)

Lanata et al, en 2012 publicó los resultados de un ensayo clínico fase II en Piura, una zona endémica. Se evaluó la eficacia de la vacuna tetravalente (CYD-TDV) en niños de 2 a 11 años con antecedentes de vacunación contra la fiebre amarilla. En la comparación contra placebo o vacuna antineumocócica se observó un aumento significativo en los niveles de anticuerpos neutralizantes específicos, el 94% de las vacunas fueron seropositivas a los 4 serotipos. No se observaron efectos adversos graves tras la vacunación. Concluyendo en un buen perfil de seguridad y respuesta en esta población. (25)

2. ENUNCIADO DEL PROBLEMA:

¿Son eficaces las vacunas contra el dengue en América Latina?

3. OBJETIVOS:

3.1. OBJETIVO GENERAL:

- Determinar la eficacia de las vacunas contra el dengue en América Latina.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Verificar la eficacia de las vacunas, de virus vivos atenuados, inactivados, de subunidades recombinantes y de ácido nucleico.
- Verificar la eficacia clínica de las vacunas sobre los serotipos 1,2,3 y 4 del DENV.
- Verificar la seguridad de las vacunas contra el dengue.

4. HIPÓTESIS:

- **Hipótesis nula (H0):** Las vacunas contra el dengue no son eficaces en América Latina.
- **Hipótesis alterna (H1):** Las vacunas contra el dengue sí son eficaces en América Latina.

5. MATERIAL Y MÉTODOS:

5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO:

Revisión sistemática y metaanálisis.

- Una revisión sistemática es un estudio científico, donde se recopila información sobre un tema a través de una minuciosa búsqueda de literatura generada por investigaciones con el fin de brindar una síntesis imparcial y completa de los estudios más relevantes en un solo documento; para dicha búsqueda se utilizan métodos sistemáticos y explícitos, que se eligen con el fin de minimizar sesgos, aportando así resultados más fiables a partir de los cuales se puedan extraer conclusiones y tomar decisiones. Su valor en la toma de decisiones es reconocido ampliamente por consumidores, investigadores, pacientes y clínicos.
- El metaanálisis, consiste en una técnica estadística a través de herramientas para sintetizar la evidencia procedente de estudios disponibles sobre un tema de interés o pregunta de investigación concreta en el marco de una revisión sistemática previa, llegando así a una estimación global de un efecto, explorar la heterogeneidad entre estudios e investigar el impacto del sesgo de publicación. El objetivo que tiene el metaanálisis es resolver si existe un efecto, si este es positivo o negativo, es decir, si es favorable o desfavorable y cuantificarlo en una cifra. Idealmente estos estudios deberían ser, en exclusivo, ensayos clínicos aleatorizados para disminuir el riesgo de la aparición de sesgos.

5.2. POBLACIÓN, MUESTRA Y MUESTREO:

5.2.1. Población:

Investigaciones publicadas en Pubmed, Scopus, Cochrane y Web Of Science, que evalúen la eficacia de la vacuna contra el dengue, independientemente del serotipo, en América Latina, de los últimos años, en idiomas inglés o español y que sean de acceso libre o de pago.

a) Criterios de inclusión:

- Ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) en fase II o superior que evalúen la eficacia de la vacunación contra el dengue, de los últimos años, en idioma inglés o español.
- Los estudios deben involucrar un control o placebo, sin restricción de edad o sexo.
- Los estudios deben tener como desenlace los informes de incidencia de casos de dengue entre sus grupos, confirmada serológicamente o letalidad.

b) Criterios de exclusión:

- ECAs en fases iniciales, estudios observacionales, resúmenes, cartas al editor, serie de casos.
- Estudios sin concluir o sin resultados publicados.
- Estudios no disponibles en inglés o español.

5.2.2. Muestra y muestreo:

a) **Unidad de análisis:** Artículos originales primarios que describan la eficacia de la vacunación contra el dengue en población latinoamericana.

b) **Tamaño muestral:** No es aplicable por ser un estudio secundario.

5.3. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

A continuación, se evidencia en la Tabla N° 01:

Tabla N° 01. Definición operacional de variables:

| VARIABLE | TIPO | ESCALA | INDICE |
|---|--------------|-----------|---|
| VARIABLE INDEPENDIENTE | | | |
| Vacuna | | | |
| Vacunación para dengue | Cualitativa | Nominal | 0. Si 1. No |
| Vacuna recibida | Cualitativa | Nominal | 0. Dengvaxia 1. Tetravax 2. Denvax 3. Tetravalente |
| VARIABLE DEPENDIENTE | | | |
| EFICACIA | | | |
| Incidencia (Seropositividad) | Cuantitativa | Intervalo | DM, DME |
| COVARIABLES | | | |
| Edad | Cuantitativa | De razón | 2, 3, ..., 100 años |
| Sexo | Cualitativa | Nominal | 0. Masculino 1. Femenino |
| Serotipo de dengue | Cualitativa | Nominal | 0. DENV 1 1. DENV 2 2. DENV 3 3. DENV 4 |

5.4. PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

La presente investigación siguió las normas PRISMA, antes de iniciar las búsquedas bibliográficas, se estableció el protocolo de investigación.

- **Pregunta de revisión:**

El problema de la revisión fue guiado mediante la estrategia PICO (Population– Intervention– Comparison – Outcome). (ver Anexo 01)

- **Búsqueda de estudios:**

Se llevó a cabo la búsqueda utilizando algoritmos diseñados específicamente para este propósito. Estos algoritmos se utilizaron para buscar información en bases de datos de bibliografía médica populares, como Pubmed, Scopus, Cochrane y Web of Science. (ver Anexo 02)

- **Selección de estudios:**

Se emplearon algoritmos de búsqueda específicos para cada base de datos a fin de recopilar la bibliografía. Posteriormente, se llevó a cabo un proceso de filtración de acuerdo a los criterios de selección establecidos. Los estudios que cumplieron con los requisitos para la revisión también se utilizaron para ampliar la bibliografía disponible para el análisis.

Para la selección de los artículos se utilizó el software Rayyan QCRI. El proceso fue independiente para el investigador y su colaborador. En una primera fase, se incluyeron los estudios que cumplieron con los criterios de selección previamente establecidos y estos fueron seleccionados por el investigador principal. En una segunda fase, se revisaron en texto completo los estudios seleccionados anteriormente.

Al finalizar estos procesos, se llegó a un acuerdo para incluir los estudios en el análisis. Todo este proceso se llevó a cabo en el marco de las normas PRISMA para revisiones sistemáticas. (26)

- **Extracción de datos individuales:**

El equipo investigador utilizó formularios previamente diseñados y validados para extraer datos de los artículos seleccionados. Estos formularios incluyeron metadatos como el título, primer autor, año de publicación, diseño del estudio, país, características de la

población, número de pacientes incluidos, tratamiento recibido, dosis, tiempo de administración y los resultados a estudiar. El proceso de extracción y selección de datos se llevó a cabo de forma individual y se colocaron en tablas de Microsoft Excel. Posteriormente, se verificaron los datos para evitar errores mediante una verificación cruzada. (ver Anexo 03)

- **Sesgos:**

El equipo de investigación revisará cuidadosamente cada artículo seleccionado y evaluará su calidad metodológica utilizando la escala a de Risk Of Bias 2.0 (ROB2), se realizará de manera individual por cada miembro del equipo. (27)

5.5. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

Los resultados necesarios para el análisis de los estudios fueron obtenidos y presentados en forma de tabla, utilizando medidas como el riesgo relativo (RR), la diferencia de medias (DM) o la diferencia de medias estandarizada (DME) y se aplicó un intervalo de confianza del 95% en variables continuas o dicotómicas según correspondía. La heterogeneidad de los estudios se evaluó mediante el Q-Test y la estadística I². Si el valor de p obtenido en el Q-Test fue ≤ 0.1 y la estadística I² fue mayor del 30%, se consideró que existía heterogeneidad. Si se identificó heterogeneidad sustancial, se exploraron las fuentes de variabilidad del efecto a través del análisis de subgrupos, análisis de sensibilidad o métodos gráficos. Si la heterogeneidad clínica y metodológica fue significativa, se agruparon las medidas del efecto mediante un modelo de efectos aleatorios; de lo contrario, se utilizó un modelo de efectos fijos. Si los datos fueron suficientemente similares, se realizó un metaanálisis. El software RevMan 5.4 se utilizó para procesar los datos.

5.6. ASPECTOS ÉTICOS:

Esta investigación se desarrolló sin vulnerar a una población, debido a que se usaron estudios ya publicados. La información obtenida de la investigación se presentó sin incurrir en el plagio ni la falsificación.

6. RESULTADOS

6.1. DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS:

La selección de artículos fue guiada con el diagrama de flujo PRISMA (ver figura N° 01). La búsqueda bibliográfica avanzada fue realizada con el algoritmo adaptado para las bases de datos de Pubmed, SCOPUS, Web of Science, Cochrane y Literatura gris donde se obtuvo un total de 1499 artículos, se eliminaron 355 artículos duplicados, resultando en 1144 artículos en total que fueron revisados por títulos y resumen; excluyéndose 1071 artículos que no cumplían con los criterios de selección. Los 73 artículos resultantes se revisaron a texto completo y solo 5 fueron los que respondían a la pregunta PICO y cumplían los criterios de selección para esta revisión (ver Anexo 03).

6.2. RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS:

Los estudios se evaluaron con la herramienta de la Colaboración Cochrane (software RevMan 5.4), se observó un alto riesgo de sesgo en cuanto al conflicto de intereses, el aparatado de generación de secuencia aleatoria para la selección de pacientes no estuvo claro en la mayoría de estudios, al igual que el cegamiento en los estudios de Biswal y Villar; el resto de apartados de evaluación tuvieron un riesgo bajo de sesgo. En general el riesgo de sesgo en los estudios analizados es bajo. (ver Figura N° 02 y Figura N° 03)

6.3. EFECTIVIDAD DE LA VACUNA CONTRA EL DENGUE EN AMÉRICA LATINA:

El análisis incluyó a una población total de 41984 personas, con edades de entre 2 a 16 años. El análisis reveló heterogeneidad en el resultado ($I^2 = 90\%$, $p < 0.0001$), por lo que se aplicó el modelo de

efectos aleatorios. El RR combinado fue 0.36 (IC 95% 0.31 – 0.40 $p < 0.05$), sugiriendo un efecto protector de la vacuna sobre el grupo control, con un efecto estadísticamente significativo. Estimando la eficacia de la vacuna en un 64% con un rango del 60 % al 69%. (ver Figura N° 04).

6.4. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD:

Se realizó la exclusión de cada artículo y se calculó la heterogeneidad y el tamaño del efecto, encontrándose una fluctuación para el RR agrupado entre 0.34 y 0.41 con el límite inferior del IC al 95% constantemente menor a 1 y el límite superior menor a 1. La significancia estadística fue constante con un valor de $p < 0.05$, sugiriendo estabilidad en los datos del meta análisis. Al procesar los datos con un modelo de efectos fijos el RR obtenido es de 0.45 (IC 95% 0.26 – 0.78) y no difiere en gran manera con el resultado por efectos aleatorios.

7. DISCUSIÓN:

Este estudio examinó el impacto de la vacuna contra el virus de dengue en población latinoamericana en cuanto al resultado de eficacia. Se incluyeron cinco estudios tipo ensayo clínico, publicados por: Biswal, Dayan, Lanata, Villar 2013 y Villar 2015. Inicialmente se evaluó la eficacia de la vacuna ante todos los serotipos, de manera agrupada, aunque se propuso el análisis específico por cada serotipo viral, solo el estudio de Villar 2015 exponía resultados separados para cada serotipo (10). Este análisis se basa en vacunas tetravalentes, cuatro estudios emplearon la vacuna CYD-TDV y solo uno la TAK-003.

La eficacia de las vacunas expuestas en nuestra revisión es considerable, sin embargo, se debe tener en cuenta que la mayoría de participantes vacunados eran previamente inmunes, con una seropositividad que varía desde el 30 % al 78%. Según Guad, en la población estudiada se observa un aumento de la eficacia en los niños de 9 años, en comparación a los de entre 2 a 5 años,

sugiriendo que la mayor eficacia estaría influenciada por la adquisición de inmunidad activa al encontrarse en una zona endémica. (28)

A pesar del resultado favorecedor en nuestra revisión, a diferencia de la eficacia agrupada del 44% expuesta en el meta análisis de Da Silveira et al. es importante mencionar que los grupos de participantes latinoamericanos al ser mayores en cuanto a edad, tienen la ventaja de la seropositividad previa. Al ser la vacunación una estrategia preventiva, deberían realizarse estudios en población más joven en la que se evalúe la eficacia independientemente de la seropositividad previa. (24)

En relación al sexo de los pacientes incluidos en las variables, se buscó dicha información tras la realización de una adecuada búsqueda en el presente trabajo, sin embargo, no se encontró a detalle dicha información ya que los artículos seleccionados para este estudio, no brindaron dichos datos a detalle.

En los estudios incluidos en esta revisión no se evidenciaron casos nuevos inmediatos de dengue tras la administración de la vacuna en personas previamente seronegativas. Sin embargo, la respuesta inmune producida por CYD – TDV no es homogénea entre los serotipos de dengue, pudiendo producir personas más susceptibles a uno o más serotipos, resultando en casos más graves tras exponerse al serotipo en cuestión en una infección inicial. (29)

Al trasladar los resultados sobre nuestra realidad, la vacunación en zonas endémicas resultaría provechosa, debido al alto estado de seropositividad en la población. Por el contrario, en países no endémicos o extranjeros que ingresen por primera vez a países endémicos tendrían la desventaja de la poca eficacia, probabilidad de complicaciones por otros serotipos y largos esquemas de vacunación (13).

La principal limitación del estudio es la ausencia de evidencia de eficacia por cada serotipo del virus. Otra limitante fue el periodo de seguimiento, siendo bastante corto tras la exposición a la última dosis de la vacuna.

Se considera que a pesar de que la financiación de los estudios incluidos en esta revisión es principalmente por compañías farmacéuticas, lo cual se evidencia en la selección de los artículos en estudio, se muestra una buena calidad metodológica de cada uno de ellos, lo cual los hace una fuente robusta de información para la revisión (10,25,30,31,32).

Los estudios realizados fueron en pacientes con seropositividad previa, nos alienta a realizar estudios sobre población más joven y en principio seronegativa para así poder obtener una evidencia mucho más clara de la eficacia de las vacunas contra el dengue, sin embargo, llevado a nuestra realidad, la vacunación para el dengue resulta en una manera atractiva de reducir la incidencia de casos, los cuales recientemente se incrementaron alarmantemente tras los estragos del cambio climático.

8. CONCLUSIONES:

- Las vacunas tetravalentes (CYD-TDV y TAK-003) tienen un 64 % de eficacia, con un rango del 60 % al 69%, sin embargo, es necesario considerar que la aplicación de las vacunas sobre población seronegativa es fundamental para determinar una eficacia más sólida.
- La vacuna que contiene los cuatro serotipos del virus Dengue (CYD-TDV), mostró una eficacia frente a todos los serotipos (54%) en niños de 9 a más años de edad; principalmente en DENV 4 y DENV 3, siendo menos efectivo para DENV 1 y DENV 2.
- En cuanto a la seguridad de las vacunas se encontró que puede generar leves reacciones locales o sistémicas, siendo entre las más frecuentes: dolor debido a la reacción del lugar de la inyección, cefalea y malestar general, los cuales son de corta duración y fácil manejo; sin embargo, no se reportaron mayores eventos adversos severos.

9. RECOMENDACIONES:

- Debido a la imprevisibilidad, magnitud y frecuencia de los brotes de la enfermedad, que pueden abrumar a los sistemas de atención de la salud,

es urgente la necesidad de investigar la eficacia de la vacuna contra el dengue, sobre todo en zonas endémicas como América Latina. Por lo que se propone recopilar la evidencia científica de ensayos clínicos aleatorizados en fase II o superior, a fin de analizar los resultados y dar respuesta a si las propuestas actuales de vacunación contra el dengue son eficaces en nuestro medio.

- Realizar estudios sobre población inicialmente seronegativa y con un periodo de seguimiento más amplio.
- Destacar los resultados de inmunogenicidad específicamente por serotipo viral en la mayoría de estudios a realizarse.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1) Stanaway JD, Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Coffeng LE, Brady OJ, et al. The Global Burden of Dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Infect Dis.* junio de 2016;16(6):712-23.

2) Boletines epidemiológicos [Internet]. CDC MINSA. [citado 7 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/publicaciones/boletines-epidemiologicos/>

3) Messina JP, Brady OJ, Golding N, Kraemer MUG, Wint GRW, Ray SE, et al. The current and future global distribution and population at risk of dengue. *Nat Microbiol.* septiembre de 2019;4(9):1508-15.

4) Norshidah H, Vignesh R, Lai NS. Updates on Dengue Vaccine and Antiviral: Where Are We Heading? *Molecules.* 9 de noviembre de 2021;26(22):6768.

5) World Health Organization: Handbook for clinical... - Google Académico [Internet]. [citado 7 de diciembre de 2022]. Disponible en: https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Handbook+for+Clinical+Management+of+Dengue&publication_year=2012&

- 6) World Health Organization: Global strategy for dengue... - Google Académico [Internet]. [citado 19 de abril de 2023]. Disponible en: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Global+strategy+for+dengue+prevention+and+control+2012%E2%80%932020&publication_year=2012&
- 7) McArthur MA, Sztein MB, Edelman R. Dengue vaccines: recent developments, ongoing challenges and current candidates. *Expert Rev Vaccines*. agosto de 2013;12(8):933-53.
- 8) Wellekens K, Betrains A, De Munter P, Peetermans W. Dengue: current state one year before WHO 2010-2020 goals. *Acta Clin Belg*. abril de 2022;77(2):436-44.
- 9) Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SRS, Ismail HIHJM, Chotpitayasunondh T, Chua MN, et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 11 de octubre de 2014;384(9951):1358-65.
- 10) 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. *N Engl J Med*. 8 de enero de 2015;372(2):113-23.
- 11) Tully D, Griffiths CL. Dengvaxia: the world's first vaccine for prevention of secondary dengue. *Ther Adv Vaccines Immunother*. 2021;9:25151355211015840.
- 12) Kirkpatrick BD, Durbin AP, Pierce KK, Carmolli MP, Tibery CM, Grier PL, et al. Robust and Balanced Immune Responses to All 4 Dengue Virus Serotypes Following Administration of a Single Dose of a Live Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine to Healthy, Flavivirus-Naive Adults. *J Infect Dis*. 1 de septiembre de 2015;212(5):702-10
- 13) Russell KL, Rupp RE, Morales-Ramirez JO, Diaz-Perez C, Andrews CP, Lee AW, et al. A phase I randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of a live-attenuated quadrivalent dengue vaccine in flavivirus-naïve and flavivirus-experienced healthy adults. *Hum Vaccin Immunother*. 2022; 18(5):2046960.

- 14) Sirivichayakul C, Barranco-Santana EA, Esquilin-Rivera I, Oh HML, Raanan M, Sariol CA, et al. Safety and Immunogenicity of a Tetravalent Dengue Vaccine Candidate in Healthy Children and Adults in Dengue-Endemic Regions: A Randomized, Placebo-Controlled Phase 2 Study. *J Infect Dis.* 15 de mayo de 2016;213(10):1562-72.
- 15) Schmidt AC, Lin L, Martinez LJ, Ruck RC, Eckels KH, Collard A, et al. Phase 1 Randomized Study of a Tetravalent Dengue Purified Inactivated Vaccine in Healthy Adults in the United States. *Am J Trop Med Hyg.* junio de 2017;96(6):1325-37.
- 16) Kochel TJ, Raviprakash K, Hayes CG, Watts DM, Russell KL, Gozalo AS, et al. A dengue virus serotype-1 DNA vaccine induces virus neutralizing antibodies and provides protection from viral challenge in Aotus monkeys. *Vaccine.* 15 de julio de 2000;18(27):3166-73.
- 17) Maves RC, Oré RMC, Porter KR, Kochel TJ. Immunogenicity and protective efficacy of a psoralen-inactivated dengue-1 virus vaccine candidate in Aotus nancymae monkeys. *Vaccine.* 24 de marzo de 2011;29(15):2691-6.
- 18) Beckett CG, Tjaden J, Burgess T, Danko JR, Tamminga C, Simmons M, et al. Evaluation of a prototype dengue-1 DNA vaccine in a Phase 1 clinical trial. *Vaccine.* 29 de enero de 2011;29(5):960-8.
- 19) Danko JR, Kochel T, Teneza-Mora N, Luke TC, Raviprakash K, Sun P, et al. Safety and Immunogenicity of a Tetravalent Dengue DNA Vaccine Administered with a Cationic Lipid-Based Adjuvant in a Phase 1 Clinical Trial. *Am J Trop Med Hyg.* marzo de 2018;98(3):849-56.
- 20) Leder K, Torresi J, Libman MD, Cramer JP, Castelli F, Schlagenhaut P, et al. GeoSentinel surveillance of illness in returned travelers, 2007-2011. *Ann Intern Med.* 19 de marzo de 2013;158(6):456-68.
- 21) Wilder-Smith A. Serostatus-dependent performance of the first licensed dengue vaccine: implications for travellers. *J Travel Med.* 1 de agosto de 2018;25(1).

- 22) Durbin AP, Gubler DJ. What is the prospect of a safe and effective dengue vaccine for travellers? *J Travel Med.* 2 de septiembre de 2019;26(6):tay153.
- 23) Khobragade AW, Kadam DD. Efficacy of Tetravalent Dengue Vaccine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Indian J Community Med Off Publ Indian Assoc Prev Soc Med.* 2021;46(2):191-4.
- 24) Da Silveira LTC, Tura B, Santos M. Systematic review of dengue vaccine efficacy. *BMC Infect Dis.* 28 de agosto de 2019;19:750.
- 25) Lanata CF, Andrade T, Gil AI, Terrones C, Valladolid O, Zambrano B, et al. Immunogenicity and safety of tetravalent dengue vaccine in 2-11 year-olds previously vaccinated against yellow fever: randomized, controlled, phase II study in Piura, Peru. *Vaccine.* 7 de septiembre de 2012;30(41):5935-41.
- 26) Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol.* 1 de septiembre de 2021;74(9):790-9.
- 27) Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- 28) Guad RM, Carandang RR, Solidum JN, et al. Different domains of dengue research in the Philippines: A systematic review and meta-analysis of questionnaire-based studies. *PLoS One.* 2021;16(12):e0261412. Published 2021 Dec 20. doi:10.1371/journal.pone.0261412
- 29) Piassi I, Lovato L, De Araújo V, Bonoto B, Godman B, Guerra A. Vacuna contra el dengue CYD-TDV: revisión sistemática y metanálisis de eficacia, inmunogenicidad y seguridad. (2017) *Revista de investigación de eficacia comparada.* DOI: 10.2217/cer-2016-0045
- 30) Villar LÁ, Rivera-Medina DM, Arredondo-García JL, Boaz M, Starr-Spires L, Thakur M, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant tetravalent dengue vaccine in 9-16 year olds: a randomized, controlled, phase II trial in Latin America. *Pediatr Infect Dis J.* octubre de 2013;32(10):1102-9.

- 31) Biswal S, Borja-Tabora C, Martinez 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. *Lancet*. 2 de mayo de 2020;395(10234):1423-33.
- 32) Dayan GH, Langevin E, Gilbert PB, Wu Y, Moodie Z, Forrat R, et al. Assessment of the long-term efficacy of a dengue vaccine against symptomatic, virologically-confirmed dengue disease by baseline dengue serostatus. *Vaccine*. 23 de abril de 2020;38(19):3531-6.
- 33) Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
- 34) Godói IP, Lemos LLP, de Araújo VE, Bonoto BC, Godman B, Guerra Júnior AA. CYD-TDV dengue vaccine: systematic review and meta-analysis of efficacy, immunogenicity and safety. *J Comp Eff Res*. 2017;6(2):165-80.
- 35) Agarwal R, Wahid MH, Yausep OE, Angel SH, Lokeswara AW. The Immunogenicity and Safety of CYD-Tetravalent Dengue Vaccine (CYD-TDV) in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Acta Medica Indones*. 2017;49(1):24-33

11. ANEXOS

ANEXO 01

Planteamiento del problema con la estrategia PICO

| P | I | C | O |
|---|--|---|--|
| Personas de américa latina que participaron en los ensayos clínicos según los criterios de selección de los mismos. | Administración de alguna vacuna contra el dengue, en los esquemas y parámetros establecidos en cada estudio. | Grupo control que recibió un placebo u otra vacuna, según lo reportado en cada estudio. | Incidencia de casos de dengue serológicamente confirmados. |

ANEXO 02

Términos para la estrategia de búsqueda

| |
|--|
| PUBMED |
| ((vaccines [Mesh] or vaccin*[tw] or immunization [Mesh] or immuniz*[tw] or immunis*[tw]) and (Dengue [Mesh] or Dengue[tw])) or "Dengue Vaccine"[Mesh]) Filtro de ensayo clínico. |
| SCOPUS |
| TITLE-ABS-KEY ("Dengue vaccine") AND (LIMIT-TO (AFFILCOUNTRY , "Brazil") OR LIMIT-TO (AFFILCOUNTRY , "Cuba") OR LIMIT-TO (AFFILCOUNTRY , "Colombia") OR LIMIT-TO (AFFILCOUNTRY , "Puerto Rico") OR LIMIT-TO (AFFILCOUNTRY , "Uruguay") OR LIMIT-TO (AFFILCOUNTRY , "Nicaragua") OR LIMIT-TO (AFFILCOUNTRY , "Peru") OR LIMIT-TO (AFFILCOUNTRY , "Argentina") OR LIMIT-TO (AFFILCOUNTRY , "Panama") OR LIMIT-TO (AFFILCOUNTRY , "Dominican Republic") OR LIMIT-TO (AFFILCOUNTRY , "Honduras") OR LIMIT-TO (AFFILCOUNTRY , "Venezuela") OR LIMIT-TO (AFFILCOUNTRY , "Costa Rica") OR LIMIT-TO (AFFILCOUNTRY , "Paraguay") OR LIMIT-TO (AFFILCOUNTRY , "Ecuador") OR LIMIT-TO (AFFILCOUNTRY , "Chile") OR LIMIT-TO (AFFILCOUNTRY , "Guatemala")) |
| WEB OF SCIENCE |
| #1 ALL= (vaccines OR vaccin OR Immunization OR Immuniz OR immunis) #2 ALL = (Dengue OR Dengue vaccine) #3 ALL = #1 AND #2 Filtro de países de América Latina y tipo artículo. |
| COCHRANE |
| Dengue vaccine |

ANEXO 03

Características de los estudios incluidos

| AUTOR | AÑO | PAÍS | FASE | MUESTRA | VACUNA ADMINISTRADA | AÑOS DE EDAD | TIEMPO DE SEGUIMIENTO | INTERVENCIÓN | CONTROL | INTERVENCIÓN CON DENGUE | CONTROL CON DENGUE |
|---------------|------|--|------|---------|---------------------|--------------|--------------------------------------|--------------|---------|-------------------------|--------------------|
| Villar et al. | 2015 | Colombia, Brasil, México, Honduras y Puerto Rico. | III | 20.869 | CYD-TDV | 9 a 16 | 25 meses desde la primera dosis | 13920 | 6949 | 280 | 388 |
| Dayan et al. | 2013 | Brasil | III | 150 | CYD-TDV | 2 a 14 | 6 meses desde la tercera dosis | 100 | 50 | 31 | 15 |
| Villar et al. | 2013 | Colombia, México, Honduras y Puerto Rico. | II | 600 | CYD-TDV | 9 a 16 | 6 meses desde la tercera dosis | 401 | 199 | 43 | 29 |
| Lanata et al. | 2012 | Perú | II | 298 | CYD-TDV | 2 a 11 | 1 mes después de la tercera dosis | 199 | 99 | 1 | 3 |
| Biswal et al. | 2020 | Brasil, Colombia, República Dominicana, Nicaragua, Panamá. | III | 20067 | TAK-003 | 4 a 16 | 18 meses después de la segunda dosis | 13380 | 6687 | 61 | 149 |

CYD-TDV y TAK-003: Vacunas tetravalentes para dengue.

FIGURA N° 01. Diagrama de flujo prisma para la selección de estudios

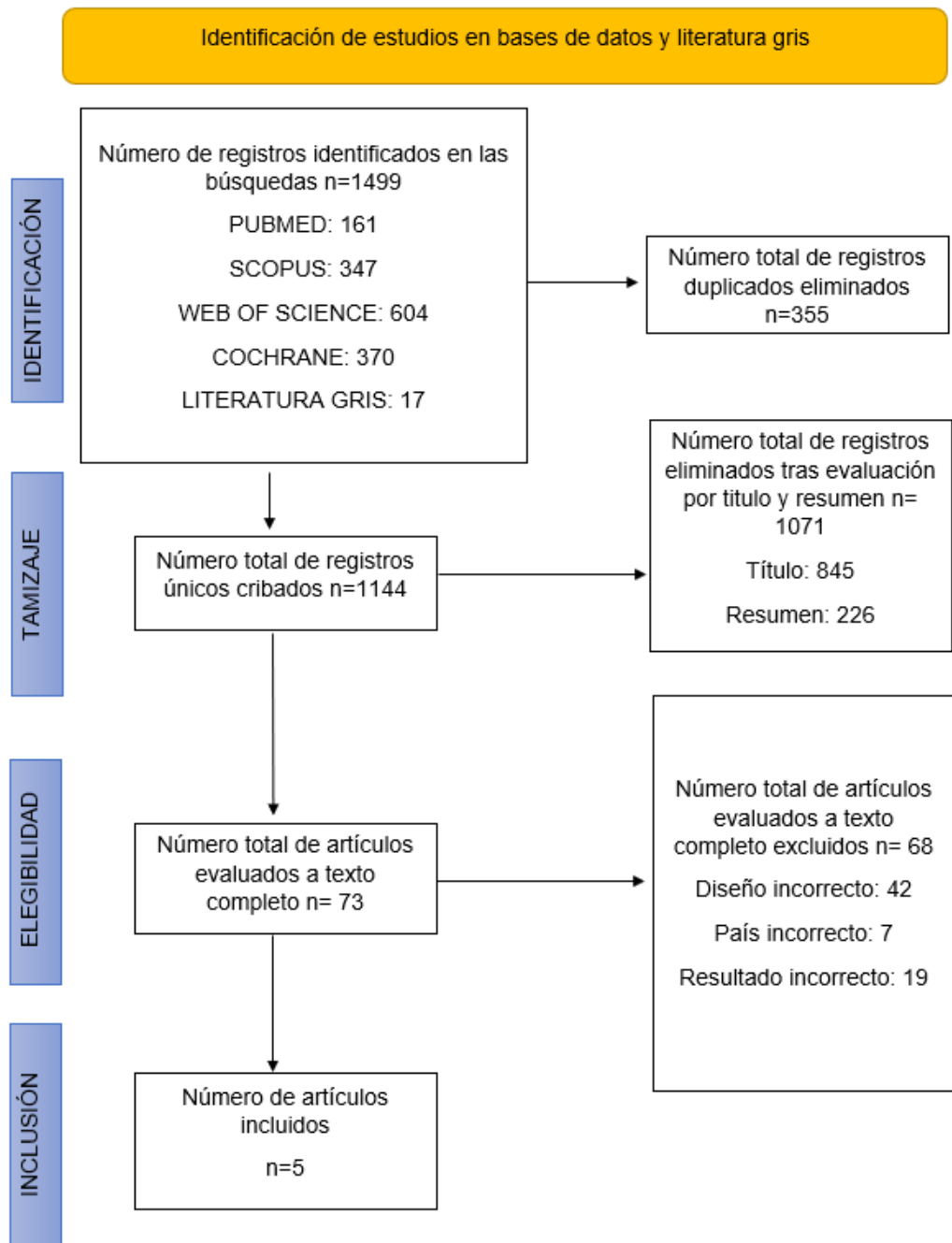


Figura N° 02 Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

| | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|-------------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|
| BISWAL 2020 | + | + | ? | + | + | + | - |
| DAYAN 2013 | ? | + | + | + | + | + | - |
| LANATA 2012 | ? | + | + | + | + | + | - |
| VILLAR 2013 | ? | + | - | + | + | + | - |
| VILLAR 2015 | ? | + | ? | + | + | + | - |

Figura N° 03. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

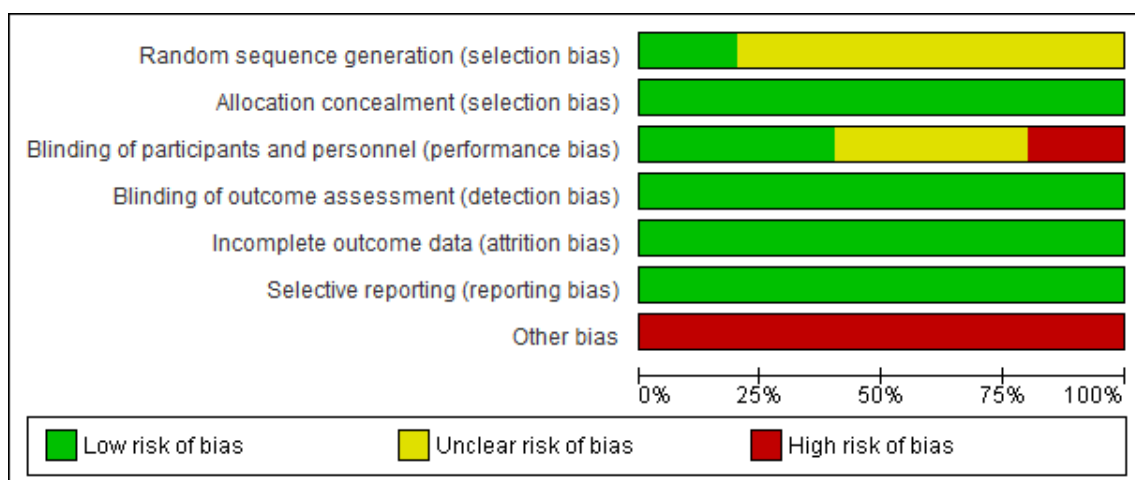


Figura N° 04. Eficacia de la vacuna contra el dengue en América Latina

