UNIVERSIDAD PERUANA DE CIENCIAS APLICADAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA ACADÉMICO DE MEDICINA

Eficacia y seguridad de las vacunas contra el dengue: CYD- TDV, TDV y TV 003: Revisión sistemática

Tesis

Para optar el título profesional de Médico Cirujano

AUTOR

Cervantes Zegarra, Wendy Maria Katuska (0000-0003-1942-9045)

Clendenes Salazar, Cecilia Alejandra (0000-0002-2965-3182)

ASESOR DE TESIS

Tejada Caminiti, Romina Arely (0000-0003-4420-5289)

Lima, 30 Octubre de 2019

Con mucho amor a nuestros padres, docentes y amigos. Esto es posible gracias a ustedes.

AGRADECIMIENTOS

A la epidemióloga, Romina A. Tejada por su gran colaboración.

RESUMEN

Objetivo: Revisar y sintetizar la literatura de la eficacia y seguridad de las vacunas existentes contra el virus del dengue.

Metología: Se realizó una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados que valoren la seguridad y eficacia de las vacunas contra el dengue. Se incluyeron los ensayos clínicos de las vacunas CYD-TDV, TV 003 y TDV para determinar la eficacia, como seroconversión según el número de dosis, casos de dengue luego de la vacuna y número de hospitalizaciones. La búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos de Medline, Cochrane library, LILACS, EMBASE y literatura gris. La selección de artículos y la extracción de datos se realizó por dos autores de manera independiente. Se usaron las medidas de resumen para eficacia y seguridad como riesgo relativo (RR) o reducción del riesgo relativo (RRR) según el análisis por intención a tratar (ITT) y por protocolo (PP), y para inmunogenicidad, diferencia de medias.

Resultados: Se incluyeron seis estudios, de los cuales cuatro eran sobre CYD-TDV y dos de TDV. La eficacia de CYD-TDV por ITT varió de 54,8% a 64,7%. La eficacia de TDV por ITT fue de 56% en el grupo que recibió dos dosis, 83% en el grupo que recibió una dosis y de 69% en el grupo que recibió una dosis más refuerzo.

Conclusión: Las vacunas CYD-TDV y TDV presentan eficacia moderada. Se debe considerar la eficacia según seroprevalencia previa a la vacunación y los serotipos circulantes en zonas endémicas.

Palabras clave: Dengue, Virus del dengue, Vacunas contra el dengue, Eficacia, Seguridad.

ABSTRACT

Objective: To assess and synthesize the literature about the effectiveness and safety of the vaccines against the dengue virus.

Methods: A systematic review of randomized clinical trials assessing the safety and efficacy of dengue vaccines was conducted. All clinical trials of CYD-TDV, TV 003 and TDV vaccines to determine efficacy, such as seroconversion according to the number of doses, dengue cases after the vaccine and number of hospitalizations, were included. The search was carried out in the databases of Medline, Cochrane library, LILACS, EMBASE and gray literature. The data extraction was carried out by two authors independently. We present summary measures that were used for efficacy and safety, such as relative risk (RR) or relative risk reduction (RRR) according to the intention-to-treat (ITT) and per protocol (PP) analysis, and for immunogenicity difference of means.

Results: Six studies were included, four about CYD-TDV and two about TDV. The efficacy of CYD-TDV by ITT varies from 54.8% to 64.7%. The efficacy of TDV by ITT was 56% in the group that received two doses, 83% in the group that received a dose and 69% in the group that received a dose more reinforcement.

Conclusion: The CYD-TDV and TDV vaccines have moderate efficacy. Efficacy according to seroprevalence prior to vaccination and circulating serotypes in endemic areas should be considered.

Keywords: Dengue, dengue virus, dengue vaccines, efficacy, safety.

TABLA DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN	8
MATERIALES Y MÉTODOS	10
PREGUNTA PICO	10
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	10
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	10
SELECCIÓN DE ESTUDIOS	10
EXTRACCIÓN DE DATOS	11
EVALUACIÓN DE RIESGO DE SESGO	11
SÍNTESIS DE DATOS	11
ÉTICA.....	12
RESULTADOS	13
DISCUSIÓN	16
CONCLUSIONES	18
REFERENCIAS	19

INDICE DE TABLAS

TABLA 0-1 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS EXPERIMENTALES INCLUIDOS SOBRE LA VACUNACIÓN CONTRA DENGUE.	24
TABLA 0-2 DESENLACES PRINCIPALES DE EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNACIÓN CONTRA DENGUE SEGÚN ANÁLISIS POR INTENCIÓN A TRATAR.	27

INDICE DE FIGURAS

FIGURA 1 FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	23
FIGURA 2 VALORACIÓN DEL RIESGO DE SESGO DE ESTUDIOS INCLUIDOS.	30

APENDICE

APENDICE 1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	31
APENDICE 2 SELECCIÓN DE ESTUDIOS	33

INTRODUCCIÓN

El dengue es una enfermedad infecciosa vírica cuyo principal vector es el mosquito hembra *Aedes aegypti*, el cual se encuentra en zonas urbanas y se reproduce en recipientes con agua (1). Existen cuatro serotipos de dengue DEN 1, DEN 2, DEN 3 y DEN 4. La primoinfección de un serotipo provoca la inmunidad ante este. Sin embargo, se ha evidenciado que una nueva infección por otro serotipo podría resultar en dengue grave (2).

La incidencia de la infección por dengue está aumentando en zonas tropicales y subtropicales a nivel mundial; principalmente en Asia, América Latina y África (3). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), ocurren 390 millones de infecciones por el virus del dengue cada año; valor que podría ser mucho mayor, debido a que los casos no son siempre notificados o son mal clasificados (4). En América, según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), a la semana epidemiológica 22 del 2019, se habían reportado 1 191 815 casos de dengue, los cuales incluyen los casos confirmados, sin signos de alarma, casos severos y muertes (5). En el Perú, a la semana epidemiológica 28 del 2019, el número de casos confirmados fue de 7 689, siendo las regiones con mayor número de casos, en orden decreciente: Loreto, Jaén, Madre de Dios, Lambayeque, San Martín, La Libertad y Tumbes (6).

Las medidas principales para contrarrestar el aumento de los casos de dengue van dirigidas a erradicar el vector *Aedes aegypti* (7). Sin embargo, se sabe que es necesario ampliar las medidas de prevención que no se enfoquen únicamente en la erradicación del mosquito, ya que no se ha obtenido el resultado esperado(4).

Una estrategia de prevención que se ha desarrollado en los últimos años es la vacuna contra los cuatro serotipos del dengue (1). Es así que desde el 2016, la vacuna tetravalente CYD-TDV o Dengvaxia®, de la compañía Sanofi Pasteur, se encuentra disponible en el mercado y cuenta con una eficacia aproximada del 54% (8,9). Asimismo, existen otras dos vacunas tetravalentes vivas atenuadas, TDV de la compañía farmacéutica Takeda de Japón y TV 003 de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los Estados Unidos, que actualmente está trabajando con el Instituto Butantan de Brasil (10, 11). Se están desarrollando los ensayos clínicos de fase 3 de estas dos últimas vacunas para estudiar a profundidad su eficacia y seguridad (12,13).

Por lo mencionado anteriormente, el objetivo del presente estudio fue revisar y sintetizar la literatura acerca de la eficacia y seguridad de las distintas vacunas existentes contra el virus del dengue. La población incluida son personas, sin restricción de edad, a las que se le haya aplicado una o más dosis de las vacunas contra el dengue o placebo. La búsqueda se inició en Julio del 2017 y finalizó en Agosto del 2019. Para el caso de la CYD-TDV se hizo solo la revisión de ensayos clínicos de fase 3, ya que otras revisiones sistemáticas combinan ensayos clínicos de

fase 2 y 3, pudiendo llevar a resultados inexactos debido a la alta heterogeneidad. En el caso de las vacunas TDV y TV003 se utilizaron ensayos clínicos de fase 2, ya que los de fase 3 aún no finalizan y se espera que sus resultados sean publicados posteriormente. Por otro lado, buscamos analizar la eficacia según seroprevalencia basal a la exposición del virus del dengue ya que se ha demostrado que en personas seronegativas previas a la aplicación de la vacuna CYD-TDV, la eficacia es menor y aumenta el riesgo de hospitalización por dengue (25).

MATERIALES Y MÉTODOS

Pregunta PICO

Esta revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo las indicaciones del Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones (14). La población son las personas, sin restricción de edad, a las que se le haya aplicado una o más dosis de las vacunas contra el dengue o placebo. Consideramos como intervención, la aplicación de una o más dosis de alguna vacuna contra el dengue (CYD-TDV, TDV y TV003). El comparador fue la administración de placebo. Finalmente, los desenlaces (Outcome) considerados fueron la eficacia, medida con la seroconversión, casos de dengue y hospitalizaciones por dengue; y seguridad, medida como eventos adversos y eventos adversos serios, los cuales tuvieron un seguimiento de hasta 25 meses. Para el diseño de estudio, se incluyeron solo ensayos clínicos aleatorizados.

Estrategia de búsqueda

Se llevó a cabo una estrategia de búsqueda exhaustiva desde julio del 2017 hasta enero del 2018, que luego fue actualizada hasta el 21 de agosto del 2019. Se revisó las siguientes bases de datos: Medline (PubMed), Cochrane library, LILACS y EMBASE (Ovid). Además, en la búsqueda de literatura gris se revisó los registros de ensayos clínicos de Estados Unidos (clinicaltrial.gov) y Europa (clinicaltrialsregister.eu). Por último, se revisó los resúmenes presentados en dos conferencias internacionales de enfermedades infecciosas, el IDWeek de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) y Tropmed de la American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). También se realizó una revisión de las referencias de los artículos seleccionados. Se envió un correo electrónico a los autores cuyos artículos presentaban datos incompletos como inmunogenicidad y eficacia.

En la búsqueda se incluyeron términos libres, así como descriptores en salud (MeSH), como se puede ver en el apéndice I ; no hubo restricción de idioma.

Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los ensayos clínicos de las vacunas CYD-TDV, TV 003 y TDV que contengan suficiente información para determinar la eficacia, como seroconversión según el número de dosis, casos de dengue luego de la vacuna y número de hospitalizaciones. Priorizamos ensayos clínicos en fase 3 para CYD-TDV y en fase 2 para TV 003 y TDV, ya que son los que se encuentran disponibles en la actualidad.

No se eligieron otros diseños de estudios, ni ensayos clínicos en que los participantes presenten alguna forma de inmunosupresión, ni mujeres gestantes. No presentamos limitaciones respecto la edad de los participantes, aspectos geográficos y de raza.

Selección de estudios

Para la administración de artículos se utilizó el gestor de información Zotero 5.0, el cual permite importar datos desde las bases previamente mencionadas y eliminar estudios duplicados. Se

identificaron 3490 artículos según la estrategia de búsqueda aplicada, de los cuales 731 se eliminaron por ser duplicados. La selección de estudios se realizó por dos personas independientemente en dos fases: primero a título y resumen, teniendo en cuenta los criterios de inclusión, de los cuales 2733 artículos fueron eliminados. Finalmente, se realizó la búsqueda a texto completo, quedando con 6 artículos para la revisión sistemática. Las discrepancias se resolvieron con la intervención de un tercer revisor.

Extracción de datos

Las características de los estudios que se incluyeron fueron el tamaño de la muestra, grupo de edad y seroprevalencia basal. Además, se consideró el país donde se llevó a cabo el ensayo clínico y la fase, el tiempo de seguimiento y el número de dosis de vacuna y placebo. Finalmente, se recogió información de eficacia, como seroconversión según el número de dosis, casos de dengue luego de la vacuna y número de hospitalizaciones. La seroconversión se dio por los títulos de media geométrica (GMT), el cual un título mayor de 10L/dl refiere positividad. Por otro lado, la información de seguridad fue según eventos adversos serios. La extracción de datos se realizó por dos revisores de manera independiente y las discrepancias se resolvieron por un tercer revisor.

Evaluación de riesgo de sesgo

Para la evaluación del riesgo de sesgo se utilizó la herramienta propuesta por el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones (14). La herramienta de la Colaboración Cochrane incluye siete dominios, los cuales son: aleatorización, ocultamiento de la asignación, cegamiento de los participantes y del personal, cegamiento de los evaluadores del resultado, datos de resultados incompletos, notificación selectiva de los resultados y otras fuentes de sesgo. Cada dominio se puede clasificar en riesgo alto, bajo o incierto. Se clasificó globalmente a un artículo como alto riesgo, si éste presentaba un dominio con alto riesgo o dos dominios con riesgo incierto. Para el presente análisis consideramos riesgo incierto si el estudio había sido financiado por la industria farmacéutica o si no presentaba los datos de manera diferenciada por seropositividad previa.

Síntesis de datos

Para el presente estudio debido a la alta heterogeneidad entre vacunas y el escaso número de estudios por tipo de vacuna, no fue posible realizar un meta-análisis. Por cada estudio presentamos las medidas de resumen que se usó para medir eficacia como casos de dengue confirmado y hospitalizaciones por dengue se utilizó riesgo relativo (RR), según el análisis por intención a tratar (ITT) y por protocolo (PP), y para inmunogenicidad, diferencia de medias. Para seguridad se utilizó riesgo relativo (RR).

En el análisis PP, sólo se incluyen a pacientes que hayan recibido dosis completas de la vacuna según el esquema establecido (15). En el caso del ITT, se evalúa según la aleatorización, independientemente de si recibió las dosis completas (16).

El presente reporte se elaboró teniendo en consideración las recomendaciones del Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (17).

Ética

El comité de ética de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas exoneró el presente trabajo, por ser una revisión sistemática. (N° de registro: FCS/193-09-19).

RESULTADOS

Selección de estudios

Se identificaron 3 490 artículos con la estrategia de búsqueda, se eliminaron 731 duplicados y se excluyeron 2 759 luego de revisar el título y resumen. Veintiseis artículos quedaron para ser evaluados a texto completo, y se excluyeron 20 estudios. Los artículos no incluidos fueron eliminados por no cumplir con los criterios de inclusión, ser otras vacunas a las mencionadas, otras fases, entre otros. (apéndice 2), por lo que quedaron seis en la síntesis cualitativa (Figura 1) (18-23).

Características de los estudios incluidos

Entre las principales características de los estudios seleccionados, se observa que la edad de la población de los estudios variaba desde un año y medio de edad hasta los 60 años. Además, de los seis estudios, se observó que cuatro son CYD-TDV en fase 3, los cuales evaluaron la misma intervención, tres dosis al 0, 6 y 12 meses (18,19,22,23). De ellos, Torresi et al., divide cuatro lotes de la vacuna CYD-TDV, tres en fase 3 y uno en fase 2 (22). Los dos ensayos clínicos restantes son de la vacuna TDV en fase 2, los cuales evaluaron diversos esquemas de vacunación (20,21). La mayoría de estudios tuvo dos grupos, con excepción de Saez et al., quienes prueban tres esquemas de vacunación (Grupo 1: 2 dosis de TDV y a los 12 meses placebo; Grupo 2: una dosis de TDV y dos dosis de placebo a los 3 y 12 meses; Grupo 3: una dosis de TDV, placebo a los 3 meses y refuerzo de TDV a los 12 meses) y un grupo control (3 dosis de placebo) (20).

Los estudios midieron eficacia según los casos de dengue confirmados por reacción en cadena de polimerasa (PCR) o ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), y según las hospitalizaciones por dengue. Solo tres estudios reportaron datos de eficacia (18,20,23). La inmunogenicidad fue determinada en todos los estudios por la media geométrica de títulos (GMT) de los anticuerpos neutralizantes para cada serotipo en específico. Como método se utilizó la prueba de neutralización de la reducción de placa (PRNT₅₀), donde un título ≥ 10 l/dil refiere seropositividad. Por último, los eventos adversos que midieron todos los estudios incluyen los efectos adversos locales solicitados, sistémicos solicitados, no solicitados y severos. Para la revisión se evaluó los eventos adversos severos, reportados en los seis estudios (Tabla 1).

Eficacia

Dos estudios (18,23) reportan datos de la eficacia de CYD-TDV. Capeding et al., presenta en el análisis PP una eficacia de 56,5%, mientras que por ITT es de 54,8% para infección por cualquier serotipo. Así mismo, la eficacia por PP para el serotipo 1 es de 50,0%, para el serotipo 2 es de 35,0%, para el serotipo 3 es de 78,4% y para el serotipo 4 es de 75,3% (18). De manera similar, Villar et al., reportan según en el análisis PP una eficacia de 60,8% y por ITT de 64,7%. En este ensayo clínico,

la eficacia por PP para el serotipo 1 fue de 50,3%, para serotipo 2 de 42,3%, para el serotipo 3 de 74,0% y para el serotipo 4 de 77,7%. Además, Villar et al., indican que la eficacia fue de 83,7% en niños que eran seropositivos a Dengue previo a la vacunación y 43,2% en niños que eran seronegativos al inicio (23). Como se observa en ambos estudios, la eficacia fue mayor para el serotipo 4 y 3; y menor para el serotipo 1 y 2. Esta vacuna fue más efectiva en personas que presentaban anticuerpos contra dengue antes de la vacuna (seropositividad previa), que en los seronegativos (18,23).

La eficacia de TDV se reportó en el ensayo clínico de Saez et al., donde la vacuna presenta una eficacia por ITT de 56% en el grupo que recibió dos dosis, 83% en el grupo que recibió una dosis y de 69% en el grupo que recibió una dosis más refuerzo (Tabla 2) (20). No fue posible realizar un meta-análisis debido al escaso número de reportes por cada vacuna.

Inmunogenicidad

La inmunogenicidad fue reportada en cinco estudios (19,20,21,22,23). Los títulos presentados variaron en gran proporción entre los diferentes estudios para la vacuna CYD-TDV ; así mismo, entre ésta y TDV (Tabla 2). La vacuna CYD-TDV, en tres ensayos clínicos, presentó títulos mayores en el grupo que recibió la vacuna pero que tenían seropositividad previa frente a los seronegativos previo a la vacunación (19,22,23). El estudio de Hss et al., dividió para el reporte dos grupos de estudio según edad (de 2 a 5 años y de 6 a 11 años), siendo mayor los títulos a mayor edad, luego de la segunda y tercera dosis (19). Torresi et al., reportan que la seropositividad fue mayor para DENV1, DENV3 y DENV4, pero no para DENV2 (22). Mientras que Villar et al., reportan un incremento de GMT para todos los serotipos, siendo mayor para DEN2, dentro de los que recibieron la vacuna (23).

La inmunogenicidad de la vacuna TDV en el estudio de Saez et al., presentó títulos mayores para DENV2 y los menores en DENV4 (Tabla 2). Los grupos que recibieron dos dosis y una dosis de TDV, presentaron una ligera diferencia de títulos. No obstante, el grupo que recibió una dosis de TDV y a los 12 meses un refuerzo, presentaron mayor seropositividad entre los cuatro grupos, donde los seronegativos basales también presentaron mayor seropositividad para los cuatro serotipos después de la vacunación (20). Por otro lado, Sirivichayakul et al., reportan que la seropositividad fue mayor en DENV1 y DENV2 luego de la primera dosis de TDV (21). El grupo de edad de la población variaba desde el año y medio hasta los 45 años; no obstante, el grupo de niños de un año y medio a 11 años presentaron mayor seropositividad para los cuatro serotipos. La proporción de seropositividad a todos los serotipos se incrementó a 59% en aquellos seronegativos al inicio; mientras que en los seropositivos previo a la vacunación a al menos un serotipo, la seropositividad a los cuatro serotipos se incrementó de 63% a 89% (21). Finalmente, los autores reportan que tanto el grupo placebo como el grupo intervención presentaron incremento de los valores GMT; y que los valores de GMT difieren de manera importante según seropositividad basal (Tabla 2).

Efectos adversos severos

Respecto a los efectos adversos severos, los artículos para la vacuna CYD-TDV reportaron que los que recibieron placebo sufrieron más efectos adversos severos (4,4 a 11,8%) que los que se vacunaron (4,1 a 5,5%) (18,19,23). Los efectos adversos severos en la vacuna TDV se presentaron más en los vacunados (3,6%) que en los no vacunados (0,9%) (21). No se reportó casos de muerte por vacuna (Tabla 2).

Valoración del riesgo de sesgo

Los estudios de Hss et al., y Torresi et al., tuvieron un resultado global de alto riesgo de sesgo debido a que ambos estudios no realizaron el cegamiento de los participantes y personal (19,22). Además, los seis estudios presentaron riesgo alto en el ítem de otros sesgos, debido a que trabajaron bajo el financiamiento de los proveedores de vacunas Sanofi y Takeda. Asimismo, no diferenciaron la eficacia según grupos de seroprevalencia inicial, siendo esto un factor que hoy en día se sabe que afecta a las personas seronegativas iniciales ya que la vacuna CYD-TDV brinda menor eficacia y mayor riesgo de dengue con signos de alarma en este grupo (Figura 2) (24).

DISCUSIÓN

La vacuna tetravalente, CYD-TDV o Dengvaxia®, es la única vacuna que ha sido lanzada al mercado en el año 2016 (8). En esta revisión sistemática se encontró que su eficacia por ITT en estudios fase 3 varía entre 54,8% y 64,7%, siendo mayor para el serotipo DEN4 y menor para DEN 2 (18, 23). Actualmente, se encuentran en fase 3 dos vacunas recombinantes, TV003 y TDV (12,13). La eficacia por ITT de la vacuna TDV, en estudios fase 2 disponibles, es de 56% en el grupo que recibió una dosis, 83% en el grupo que recibió dos dosis y 69% en el grupo que recibió una dosis más refuerzo al año (20). Los resultados de la vacuna TV003 en fase 2 están en proceso de publicación.

Esto indica que CYD-TDV presenta una eficacia de vacunación moderada, por lo que debería ser valorado al momento de decidir su inclusión en esquemas nacionales. Esta vacuna presenta una baja eficacia para DENV2, por lo que es importante tomar en cuenta la eficacia según los serotipos que circulan en el país en el cual será implementado. Por ejemplo, en Perú el serotipo más prevalente es DENV2, llevándonos a pensar si en realidad sería beneficioso su uso (5). Así mismo, Malisheni et al., refiere que debe reconsiderarse el uso de CYD-TDV en zonas endémicas donde existe una mayor circulación de éste serotipo (9).

Otro punto importante es que los ensayos clínicos solo reportan la seroprevalencia inicial previa a la exposición (vacuna o placebo) como una característica, mas no evalúan la eficacia según seroprevalencia inicial. Recientemente se ha reportado que existe mayor riesgo de hospitalización por dengue en pacientes vacunados con CYD-TDV que fueron seronegativos antes de la administración de la vacuna (24). En dicho sentido, a fines del 2017, la Food Drug Administration (FDA) de Filipinas ha suspendido la distribución y administración de esta vacuna en dicho país y actualmente se está valorando su continuidad (25). Asimismo, en la resolución directoral número 1592 del Ministerio de Salud del Perú indica que la vacuna CYD-TDV, de ser vendida, debe incluir en la ficha técnica que esta vacuna no debe ser administrada en personas seronegativas, personas que no vivan en zonas endémicas, o personas que viajen a una zona endémica siendo seronegativas (28).

La OMS indica que la administración de la vacuna en zonas de seroprevalencia de 70% a más sería muy efectiva y la desaconseja en casos de seroprevalencia <50% (3). No hay estudios sobre la aplicación de CYD-TDV en brotes de dengue; sin embargo, la OMS no considera que la aplicación de esta genere un impacto significativo para tal escenario (3). Esto probablemente se deba a que un brote tiene una duración menor que la aplicación de las tres dosis de la vacuna (12 meses). Por lo tanto, consideramos que es necesario reevaluar si se debe colocar a todas las personas que residan en una zona endémica de dengue, debido a que presenta mayor riesgo de dengue severo y hospitalización en personas seronegativas basales, como ya se mencionó anteriormente. Además, en vista de la evidencia reciente, se debe valorar si la implementación de exámenes diagnósticos de infección por dengue previo a la vacunación sería una estrategia efectiva y eficiente.

Existen otras revisiones en la literatura que evalúan eficacia, inmunogenicidad y seguridad de CYD-TDV (9,26,27). Malisheni et al., y Godoi et al., realizan un meta-análisis combinando estudios fase 2 y fase 3, lo cual podría no ser recomendado debido a elevada heterogeneidad metodológica (9,26). Agarwal et al., realiza una revisión en base a la inmunogenicidad de CYD-TDV, pero éste no sería el mejor enfoque, ya que se ha reportado que no habría correlación entre ambos. Es así que Villar et al., presenta GMT altos para DENV2, pero una eficacia de 42,3%; la más baja entre los cuatro serotipos (27).

Estas tres revisiones sistemáticas combinan resultados en niños independiente de la edad, pero actualmente se sabe que la edad podría ser un confusor (24). Las personas seropositivas previas a la vacunación presentan una mayor eficacia; pero esto puede influenciarse por la edad, ya que a mayor edad mayor exposición al dengue, por ende, mayor seropositividad basal y una mejor eficacia.

Actualmente no se ha encontrado una revisión sistemática que haga un análisis de las vacunas CYD-TDV, TDV y TV 003 en conjunto y las revisiones que existen en la literatura analizan desde la fase 1 hasta la fase 3 de la vacuna CYD-TDV. Consideramos que solo se debe analizar fase 3 debido a que mezclarlas conllevaría a una alta heterogeneidad metodológica. Además, con los estudios que han sido publicados recientemente buscamos explorar la relación riesgo-beneficio de utilizar la vacuna en personas seronegativas, debido a que podría traer más riesgo de casos severos.

Entre las limitaciones del presente estudio debemos considerar que existen pocos estudios publicados y que presentan una heterogeneidad considerable por lo que no es recomendable realizar un meta-análisis. Los ensayos clínicos deberían presentar la eficacia según seropositividad previa, lo cual ha sido señalado como un factor importante para eventos severos; sin embargo, esto no ocurre y representa por ello una limitación. Finalmente, la calidad de una revisión sistemática va a estar influenciada por los estudios que la componen. En nuestra valoración, todos los estudios tienen un valor de alto riesgo de sesgo en el dominio otros sesgos por no reportar resultados según seroprevalencia, como se ha mencionado previamente; además, dos estudios también tuvieron valoración de alto riesgo de sesgo en el criterio de cegamiento del participante.

CONCLUSIONES

En conclusión, existen diversas vacunas contra dengue, de ellas CYD-TDV se encuentra disponible en 11 países; y TDV y TV 003 se encuentran iniciando fase 3, por lo que consideramos relevante reevaluar nuestros resultados cuando estos estudios estén disponibles.

Se ha demostrado que CYD-TDV presenta una eficacia moderada y está condicionada a la seroprevalencia basal de dengue antes de la aplicación de la vacuna, ya que se han presentado casos de dengue severo en pacientes seronegativos iniciales (25). Por lo cual es necesario presentar resultados en base a la eficacia según seroprevalencia inicial. Es así que la OMS sugiere la aplicación de la vacuna CYD-YDV en zonas con una seroprevalencia basal mayor al 70%, y no menor a 50% (3). Asimismo, desaconseja su uso en situaciones de brote de dengue, probablemente porque este tiene una duración menor que la aplicación de las tres dosis completas de la vacuna (3).

Por último, se requieren más estudios y seguimiento para valorar la eficacia y seguridad de estas nuevas vacunas.

REFERENCIAS

1. Cabezas C, Fiestas V, García-Mendoza M, Palomino M, Mamani E, Donaires F. Dengue in Peru: a quarter century after its reemergence. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2015;32(1):146-56.
2. Guzman MG, Alvarez M, Halstead SB. Secondary infection as a risk factor for dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome: an historical perspective and role of antibody-dependent enhancement of infection. *Arch Virol*. 2013;158(7):1445-59.
3. Organización Mundial de la Salud. Dengue vaccine: WHO position paper – September 2018. *Weekly epidemiological record*. 2018;93(36):457-476.
4. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL et.al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*;496:504-507
5. Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud. Dengue: Datos, mapas y estadísticas [Internet]. 2019 [citado 18 de Agosto de 2019]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=dengue-2158&alias=49152-24-de-junio-de-2019-dengue-actualizacion-epidemiologica-2&Itemid=270&lang=es
6. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades: Resumen de las enfermedades o eventos bajo vigilancia epidemiológica en el Perú. *Boletín Epidemiológico del Perú*. 2019; 28 (28): 694-699
7. Rather IA, Parray HA, Lone JB, Paek WK, Lim J, Bajpai VK, et al. Prevention and Control Strategies to Counter Dengue Virus Infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:336.
8. Arredondo-García. Primera vacuna contra el dengue. *Rev Latinoam Infectol Pediátrica*. 2017;30(1):4-5.
9. Malisheni M, Khaiboullina SF, Rizvanov AA, Takah N, Murewanhema G, Bates M. Clinical Efficacy, Safety, and Immunogenicity of a Live Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine (CYD-TDV) in Children: A Systematic Review with Meta-analysis. *Front Immunol*

[Internet]. 2017 [citado 27 de agosto de 2017];8. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2017.00863/full>

10. Sáez-Llorens X, Tricou V, Yu D, Rivera L, Tuboi S, Garbes P, et al. Safety and immunogenicity of one versus two doses of Takeda's tetravalent dengue vaccine in children in Asia and Latin America: interim results from a phase 2, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(6):615-25.

11. Whitehead SS. Development of TV003/TV005, a single dose, highly immunogenic live attenuated dengue vaccine; what makes this vaccine different from the Sanofi-Pasteur CYDTM vaccine? *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(4):509-17.

12. National Institutes of Health. Dengue vaccine enters phase 3 trial in Brazil [Internet]. National Institutes of Health (NIH). 2016 [citado 27 de agosto de 2017]. Disponible en: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/dengue-vaccine-enters-phase-3-trial-brazil>

13. Takeda. Takeda Completes Enrollment of More Than 20,000 Children and Adolescents in Global Phase 3 Trial of Dengue Vaccine Candidate [Internet]. 2017 [citado 27 de agosto de 2017]. Disponible en: <https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2017/takeda-completes-enrollment-of-more-than-20000-children-and-adolescents-in-global-phase-3-trial-of-dengue-vaccine-candidate/>

14. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2011 [citado 12 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://handbook-5-1.cochrane.org/>

15. Latour-Pérez J, Rodríguez-Lescure Á. Lectura crítica de la literatura biomédica (i): cómo valorar el riesgo de sesgo de un estudio. *Rev Senol Patol Mamar* [Internet]. [citado 17 de octubre de 2017];34-8. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-senologia-patologia-mamaria-131-articulo-lectura-critica-literatura-biomedica-i--S0214158214000644>

16. Porta N, Bonet C, Cobo E. Discordance between reported intention-to-treat and per protocol analyses. *J Clin Epidemiol*. julio de 2007;60(7):663-9.

17. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. octubre de 2009;62(10):1006-12.
18. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SRS, Ismail HIJM, Chotpitayasunondh T, Chua MN, et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 11 de octubre de 2014;384(9951):1358-65.
19. Hss A-S, Koh M-T, Tan KK, Chan LG, Zhou L, Bouckennooghe A, et al. Safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 2-11 years in Malaysia: a randomized, placebo-controlled, Phase III study. *Vaccine*. 2 de diciembre de 2013;31(49):5814-21.
20. Saez-Llorens X, Tricou V, Yu D, Rivera L, Jimeno J, Villarreal AC, et al. Immunogenicity and safety of one versus two doses of tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 2-17 years in Asia and Latin America: 18-month interim data from a phase 2, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Infect Dis*. 6 de noviembre de 2017;
21. 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.
22. Torresi J, Heron LG, Qiao M, Marjason J, Chambonneau L, Bouckennooghe A, et al. Lot-to-lot consistency of a tetravalent dengue vaccine in healthy adults in Australia: a randomised study. *Vaccine*. 22 de septiembre de 2015;33(39):5127-34.
23. Villar L, Dayan GH, Arredondo-Garcia 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.
24. Ferguson NM, Rodriguez-Barraquer I, Dorigatti I, Mier-Y-Teran-Romero L, Laydon DJ, Cummings DAT. Benefits and risks of the Sanofi-Pasteur dengue vaccine: Modeling optimal deployment. *Science*. 2 de septiembre de 2016;353(6303):1033-6.

25. Food and Drug Administration. Suspension of sale/marketing/ distribution of Sanofi Pasteur, Inc.'s Tetravalent vaccine (live, attenuated) (Dengvaxia). Filipinas; 2017 dic.
26. Godoi IP, Lemos LLP, de Araujo VE, Bonoto BC, Godman B, Guerra Junior AA. CYD-TDV dengue vaccine: systematic review and meta-analysis of efficacy, immunogenicity and safety. J Comp Eff Res. marzo de 2017;6(2):165-80.
27. 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. enero de 2017;49(1):24-33.
28. Ministerio de Salud. Resolución Directoral. [Internet]. 2019 [citado 30 de Octubre de 2019]. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Alertas/2018/MODIFICACIONES_03-18_1592.pdf?fbclid=IwAR1fJVwBKVNTvNmniRA5K3m3J9Ppj9BzREV3z9Obuluxk9vitzg7qh7GX3s

ANEXOS

Figura 1 **Flujograma de selección de estudios.**

Tabla 0-1 Características de los estudios experimentales incluidos sobre la vacunación contra Dengue.

Autor	Fase	Población (total)	Seguimiento después de la última dosis de vacuna (meses)	País	Positividad a Dengue previa*	Vacuna y dosis (esquema)	Control y dosis (esquema)	Desenlaces		
								Eficacia	Inmunogenicidad	Seguridad
Capeding 2014	III	2-14 años (10275)	25 meses	Indonesia Malasia Filipinas Tailandia Vietnam	V: 68% P: 67%	CYD-TDV; 3 dosis: 0-6-12 meses	Placebo; 3 dosis: 0-6-12 meses	Caso confirmado por PCR; hospitalización y muerte por dengue	GMT por PRNT ₅₀	EA local solicitado, EA sistémico solicitado y EA severo
Hss 2013	III	2-11 años (250)	18 meses	Malasia	V: 55,8 %	CYD-TDV; 3 dosis: 0-6-12 meses	Placebo; 3 dosis: 0-6-12 meses	No evalúa	GMT por PRNT ₅₀	EA local solicitado, EA sistémico solicitado, EA no solicitado y EA severo
Saez 2017	II	2-17 años (1794)	18 meses	República Dominicana,	V: 55% P: 53%	TDV 0-3-12 meses	Placebo 0-3-12	Casos de dengue confirmados por PCR o	GMT por PRNT ₅₀	EA local solicitado, EA sistémico solicitado, EA

				Filipinas y Panamá		- 2d + 1 placebo - 1d +2 placebo - 1d+placebo +refuerzo		ELISA, hospitalización por dengue		no solicitado y EA severo
Sirivich ayakul 2016	II	1.5-45 años (360)	4 meses	Puerto Rico, Colombia, Singapur y Tailandia	V: 41,5% P:54,7%	TDV 0-3 meses	Placebo 0-3 meses	No evalúa	GMT por MNT ₅₀	EA local solicitado, EA sistémico solicitado, EA no solicitado y EA severo
Torresi 2015	III	18-60 años (712)	18 meses	Australia	V: 6,6% P: 8,8%	CYD-TDV; 3 dosis: 0-6-12 meses	Placebo; 3 dosis: 0-6-12 meses	No evalúa	GMT por PRNT ₅₀	EA local solicitado, EA sistémico solicitado, EA no solicitado y EA severo
Villar 2015	III	9-16 años (20869)	25 meses	Colombia, Brasil, México, Puerto Rico,	V: 80,6% P: 77%	CYD-TDV; 3 dosis: 0-6-12 meses	Placebo; 3 dosis: 0-6-12 meses	Casos de dengue confirmados por RT PCR o ELISA,	GMT por PRNT ₅₀	EA local solicitados, EA sistémico solicitado, EA no solicitado y EA severo

Hondur
as

hospitalizació
n por dengue

EA: Efectos adversos

*V: vacuna, P: placebo, GMT : media geométrica de títulos

Tabla 0-2Desenlaces principales de eficacia y seguridad de la vacunación contra Dengue según análisis por intención a tratar.

Estudio	Casos de dengue confirmado		Hospitalizaciones por dengue*		Inmunogenicidad (GMT)		Eventos adversos severos	
	Vacuna	Placebo	Vacuna	Placebo	Vacuna	Placebo	Vacuna	Placebo
Capeding 2014	286/6851	309/3424	40/6848	61/3424	NR	NR	355/6848	220/3424
Hss 2013	NR	NR	NR	NR	DEN1: 151 (121 - 188) DEN2: 180 (146 - 221) DEN3: 193 (161 - 231) DEN4: 114 (97 - 134)	DEN1: 18.9 (9.9 – 35.8) DEN2: 16.3 (9.59 – 27.7) DEN3: 16.3 (9.81 - 27) DEN4: 10.9 (7.34 – 16.2)	11/199	6/51
Saez 2017	1) 1d TDV: 4/200 2) 2d TDV: 3/398 3) 1d TDV y refuerzo al año: 14/998	9/198	1/200	1/198	1) 1d TDV DEN1: 476 (286-791) DEN2: 1212 (842-1744) DEN3: 286 (171-478) DEN4: 98 (65-150) 2) 2d TDV DEN1: 461 (329-647)	4) 2 placebos DEN1: 92 (49-173) DEN2: 177 (93-337) DEN3: 78 (44-137) DEN4:33 (21-52)	NR	NR

					DEN2: 1242 (947-1628)			
					DEN3: 298 (205-433)			
					DEN4: 102 (75-139)			
					3) 1d TDV + refuerzo año			
					DEN1: 1056 (804-1388)			
					DEN2: 1457 (1182-1796)			
					DEN3: 548 (411-730)			
					DEN4: 172 (133-222)			
Sirivichay akul 2016	NR	NR	NR	NR	NR	NR	9/249	1/111
Torresi† 2015	NR	NR	NR	NR	DEN1: 18.6 DEN2: 56.0 DEN3: 70.3 DEN4: 111.6	DEN1: 5 DEN2: 5 DEN3: 5 DEN4: 6.09	5%	1.8%
Villar 2015‡	277/13920	385/6949	17/139 20	43/69 49	DEN1: 395 (353–441) DEN2: 574 (528–624) DEN3: 508 (465–555) DEN4: 241 (226–258)	DEN1: 121 (101–145) DEN2: 129 (109–152) DEN3: 124 (105–147) DEN4: 44.3 (39–51)	Total: 565/13915 <28 días§: 81/13915	Total: 308/6939 <28 días §: 40/6939

NR: no reportado. GMT: media geométrica de títulos

*Hospitalizaciones que presentaron dengue con signos de alarma

†Análisis de GMT por protocolo, se obtuvo el promedio de los 3 lotes de Torresi

‡Eventos adversos severos totales y dentro de 28 días posteriores a la inyección.

§ Efecto adverso severo que ocurre dentro de los 28 días después de alguna inyección

Figura 2 Valoración del riesgo de sesgo de 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
Capeding 2014	+	+	+	+	+	+	-
Hss 2013	+	+	-	+	+	+	-
Saez 2017	+	+	+	+	+	+	-
Sirivichayakul 2015	+	+	+	+	+	+	-
Torresi 2015	+	+	-	+	+	+	-
Villar 2015	+	+	+	+	+	+	-

Apéndice 1 Estrategia de búsqueda

1. Términos libres y controlados de cada elemento:

Términos libres:

CYD-TDV

TDV

tetravalent vaccine

CYD-TDV vaccin

TV003

TV005

dengue vaccin

adverse effects

mortality

safety

immunogenicity

death

seroconversion

dengue virus

vacuna

dengue

dengue vaccine clinical trial

Términos Mesh:

“Dengue”[Mesh]

"Dengue Virus"[Mesh]

"Vaccines, Attenuated"[Mesh]

"Vaccines"[Mesh]

"Dengue Vaccines"[Mesh]

“Safety”[Mesh]

"Treatment Outcome"[Mesh]

"Immunogenicity, Vaccine"[Mesh]

"Long Term Adverse Effects"[Mesh]

"Death"[Mesh]

"Seroconversion"[Mesh]

"Mortality"[Mesh]

2. Base de datos:

Medline (Pubmed): 628

(((((("CYD-TDV" OR (CYD AND TDV) OR TDV OR (("Dengue"[Mesh] OR "Dengue Virus"[Mesh]) AND ("Vaccines, Attenuated"[Mesh] OR "Vaccines"[Mesh] OR "tetravalent vaccine")) OR "Dengue Vaccines"[Mesh] OR "CYD-TDV vaccine" [Supplementary Concept] OR TV003 OR TV005 OR "dengue vaccin")))) AND ((("Safety"[Mesh] OR "Treatment Outcome"[Mesh] OR "Immunogenicity, Vaccine"[Mesh] OR "adverse effects" [Subheading] OR "Long Term Adverse Effects"[Mesh] OR "Death"[Mesh] OR "Seroconversion"[Mesh] OR "Mortality"[Mesh] OR "mortality" [Subheading] OR mortality [Title/Abstract] OR safety [Title/Abstract] OR "adverse effects" [Title/Abstract] OR immunogenicity [Title/Abstract] OR death [Title/Abstract] OR Seroconversion [Title/Abstract])))

EMBASE (Ovid): 1836

(CYD OR (CYD AND TDV) OR TDV OR ((Dengue OR Dengue Virus) AND vaccin*) OR (CYD-TDV AND vaccine*) OR TV003 OR TV005 OR dengue vaccine) AND (mortality OR safety OR adverse effects OR immunogenicity OR death OR seroconversion)

LILACS: 154

vacuna* AND dengue

COCHRANE: 269

vaccine AND dengue

3. Literatura gris:

Tropmed: 267

Dengue vaccine clinical trial

IDSA: 261

Dengue vaccine. Desde 2014 al 2018

Clinical trial.gov: 52

Dengue vaccine, filtros: interventional studies. Phases 2, 3

Clinical Trial union europea: 23

Dengue AND vaccine

Apéndice 2 Selección de estudios

Motivos de exclusión

Autor	Motivo de exclusion
Capeding M.R. (2015)	Análisis agregado
Cortes M. (2018)	Otra vacuna
Dayan (2013)	Otras fases
Dubey (2016)	Otras fases
Durbin (2013)	Comentario
Gailhardou S. (2016)	Sub análisis
Gordon G.S. (2013)	Comentario
Guy B. (2017)	Resumen
Hadinegoro S.R. (2015)	Sub análisis
Hamdy R. F (2015)	Comentario
Jackson (2018)	Otra vacuna
McKibben L. (2013)	Comentario
Ochiai R.L. (2015)	Comentario
Osorio (2014)	Resumen
Thomas S.J. (2013)	Otra vacuna
Tricou V. (2017)	Comentario
Wallace D. (2016)	Comentario
Walsh M.C.R. (2018)	Otras fases
Watanaveeradej V. (2014)	Otra vacuna
Whitehead S.S. (2014)	Otra vacuna