

UNIVERSIDAD CATÓLICA REDEMPTORIS MATER

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**



**TESIS MONOGRÁFICA PARA OPTAR AL TÍTULO DE
DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA**

LINEA DE INVESTIGACIÓN: Infectología

**Experiencia del uso de la vacuna tetravalente contra el
virus del dengue en Asia y América Latina. Revisión
sistemática**

AUTORES

Aráuz- Aráuz, Pedro José
Bonilla-Oporta, Diedrich Raúl
Pineda-Velásquez, Giancarlo Abdiel

TUTORA CIENTÍFICA Y METODOLÓGICA

Dra. Ivonne Desireé Leytón Padilla
Máster en Salud Pública

REVISORES DE LA INVESTIGACIÓN

REVISOR DE CONTENIDO
Dr. René Alfonso Gutiérrez, MD, MSc
Epidemiólogo, Salubrista Público

REVISOR Y CORRECTOR DE ESTILO
Carlos Manuel Téllez, MSc.
Docente de Facultad de Ciencias Médicas, UNICA

Managua, Nicaragua
23 de Mayo de 2020

Dedicatoria

Me gustaría dedicar este trabajo primeramente a Dios, y a todos aquellos que estarían con nosotros de no ser por las aflicciones y enfermedades; a ellos, de quienes estoy seguro, estén donde estén, se sentirían orgullosos de nuestros logros. En especial, a mi padre, quien no pudo ser testigo de los resultados de su proyecto de vida, que no era otro que ver a sus hijos coronando sus carreras.

Giancarlos Abdiel Pineda Velásquez

A Dios forjador de mi camino, por darme la oportunidad de cumplir un sueño grandioso y ser mi guía en cada uno de mis pasos. Sin duda alguna a mi madre Josefa del Carmen Oporta Guerrero por darme la vida, amor, confianza y siempre creer en mí; a mi papá Roger Diedrich Bonilla, a mi tío Marcelino Amador por ser una figura alentadora en todo mi camino profesional, a mis hermanos Luz Marina, Axel Martín y Cataleya Donatina por ser parte de mi motivación; a mis abuelitos Fátima Pineda, Roger Bonilla y Lidia Dominga Guerrero; a mi tía Fabiola Oporta, por ser ejemplo de lucha y alegría.

Diedricht Raúl Bonilla Oporta

Dedico mi tesis a Dios por iluminarme, bendecirme y darme fortaleza: ¡Toda la gloria sea para el rey de nuestras vidas!; a mis padres Pedro y Sharlotte quienes confiaron en mí, que con su esfuerzo y esmero hicieron posible este sueño. A mis compañeros de estudio; a mis maestros y amigos por transmitir sus conocimientos en el desarrollo de este trabajo.

Pedro José Aráuz Aráuz

Agradecimientos

Me gustaría agradecer a todas las personas involucradas en mi formación como médico, a todos mis maestros, a mis compañeros en años superiores que me enseñaron mucho de lo que ahora sé y quienes me enseñaron a ofrecer la misma cortesía a los que me suceden.

Agradezco infinitamente a mi familia, a mi madre por su amor, perseverancia y preocupación en mi camino hacia la vida profesional. A mi padre, Dios guarde su alma, que todos los días de su vida trató de hacer de mí un buen hombre y siempre se mostró orgulloso de mis logros y avances. A mi hermano, quien siempre estuvo para apoyarme, para hacer en gran medida mi vida como estudiante más sencilla.

Toda mi gratitud al Dr. Jairo Campos Valerio y a la Dra. Ivonne Leytón, por su ayuda, gran amistad, gran paciencia y perseverancia. Sus consejos me ayudaron en mi crecimiento profesional y personal en el complicado mundo de la medicina e investigación. Agradezco su compañía desde los años tempranos de la carrera hasta la finalización de la misma.

Agradezco especialmente a mi compañera y amiga entrañable Karla Moncada quien considero piedra angular para mi desarrollo como médico y persona. Agradezco siempre que hayas cubierto mi espalda, que siempre te hayas preocupado por mi crecimiento no solo como médico, sino por tus recordatorios constantes del hombre que siempre he querido ser. Sin vos no estaría donde estoy ni sería quien soy. Me alegra de corazón y agradezco muchísimo la manera en que me has apoyado a ser mejor. No podría dar este paso adelante sin darte el crédito necesario, cada vida que he tocado, lleva un poco de tu influencia.

Ofrezco mi agradecimiento más sincero a todo el personal del Hospital César Amador Molina, mi lugar de internado, donde absolutamente todo el personal aportó acercándome al ideal de médico que siempre he querido ser. Agradezco especialmente a mi clave de turno, clave D, por enseñarme que siempre se puede contar con un amigo en los momentos más complicados. A todos ustedes, gracias. Desde el fondo de mi corazón, sepan que hoy en día puedo caminar con mi frente en alto, aportando tanto como puedo a la humanidad, no por mi esfuerzo, si no por el suyo.

Giancarlos Pineda

Agradecimientos

A Dios quien fue mi primer Maestro y guía en todo este camino, por darme salud, fuerza, sabiduría, entendimiento y paciencia, para lograr mi sueño.

A mi madre Josefa del Carmen Oporta Guerrero por ser un pilar fundamental en mi formación y dar todo para que sus hijos salgamos adelante.

A mi tío Marcelino Amador quien ha sido un excelente amigo que como persona excepcional me ha dado consejos que me han ayudado en mi crecimiento personal y me impulsan a seguir avanzando.

A Irela Fernanda López Flores por darme su tiempo, que es lo más valioso que tiene el ser humano, así como sus palabras de aliento y formar parte de este camino.

A la Dra. Alba Julia Úbeda quien me brindó sus conocimientos, cariño y amistad desinteresada.

A la familia Flores Gonzales, por brindarme su apoyo incondicional y abrirme las puertas de su hogar, su calor humano y darme un espacio más en su mesa.

Al maestro Aníbal Almanza, por apoyarme de manera incomparable en mi camino de formación.

A mis compañeros de internado quienes formaron parte de una nueva familia de trabajo, de quienes también aprendí mucho en este proceso de culminación.

A mi familia quienes dieron su granito de arena para que no me rindiera y así pudiera lograr este sueño, que también es un logro de ellos.

A los docentes que tuve en los hospitales y que me brindaron la oportunidad de dar mis primeros pasos como profesional.

A la Dra. Ivonne Dessireé Leytón, mi tutora, por su paciencia y apoyo durante nuestra Investigación.

Gracias ¡Dios les bendiga a todos!

Diedrich Raúl Bonilla Oporta

Agradecimientos

Agradezco a Dios por permitirme concluir esta etapa tan importante.

A mis padres, Pedro Aráuz y Sharlotte Aráuz, quienes son pilares fundamentales en mi vida. En reconocimiento a todo el sacrificio puesto y por apoyarme incondicionalmente en lo que me he propuesto, por haberme educado como la persona que soy, ustedes son parte de este sueño que hoy se hace realidad.

A mi familia por brindarme su amor, consejos, apoyarme y animarme durante todo este camino.

A mi novia Selena quien me apoyó y alentó a continuar todo el tiempo.

Agradezco a la Dra. Ivonne Leytón por su tiempo, conocimiento y paciencia en el desarrollo de este trabajo investigativo para concluirlo de manera exitosa.

A mis maestros, quienes compartieron conmigo sus conocimientos para convertirme en un profesional, por su tiempo, dedicación y por su pasión en la actividad docente.

A mis amigos y compañeros de estudio, especialmente a Diedricht y Giancarlos, quienes estuvieron desde el comienzo de este trabajo investigativo. Sin el equipo que formamos no habiéramos logrado esta meta. Gracias por su apoyo tanto moral como humano, el cual fue necesario en los momentos más difíciles de este trabajo y esta profesión.

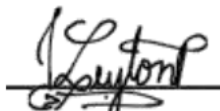
Pedro Aráuz Aráuz

Opinión de la tutora

Las enfermedades transmitidas por vectores representan un 17% de la carga mundial de las enfermedades infecciosas, según la OMS, entre estas patologías destaca la infección por el virus del dengue cuya incidencia ha aumentado en los últimos años a pesar de las campañas de prevención y control que desarrollan los sistemas de salud, por lo cual resulta necesario la implementación de estrategias que garanticen una protección específica a la población, principalmente en las regiones altamente endémicas donde circulan los 4 serotipos del virus.

La vacuna contra el virus del dengue constituye una alternativa novedosa en la lucha contra la infección, siendo la CYD-TDV (Dengvaxia®) la vacuna que ha logrado avanzar a la fase III de experimentación y ha sido aplicada en diversos países de Asia y América e incluso ya ha sido aprobada su comercialización en México; sin embargo, aún no ha logrado implementarse de forma masiva en los programas de inmunizaciones debido a controversias surgidas en algunos grupos poblacionales donde su eficacia fue cuestionada, es por esta razón que estudios como la presente revisión sistemática adquieren un gran valor científico ya que permiten sintetizar la información existente sobre el uso y aplicabilidad de la vacuna para esclarecer las dudas que se presentan en torno a su eficacia, seguridad y efectividad vacunal.

Felicito a los autores de esta revisión sistemática por la excelente labor investigativa que han realizado, sus conclusiones serán de utilidad para los profesionales de salud y tomadores de decisiones al momento de analizar la implementación de la vacuna en países endémicos como Nicaragua. Se insta a los autores a continuar desarrollando la investigación en el desempeño de sus funciones como médicos, ya que no cabe duda que serán profesionales de alta calidad.



Dra. Ivonne Leytón Padilla
MSc. Salud Pública

Resumen

Objetivo: Sintetizar la experiencia del uso de la vacuna tetravalente contra el virus del dengue en Asia y América Latina.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática de estudios que valoraron la seguridad y eficacia de la vacuna tetravalente contra el dengue CYD-TVD. Se incluyeron los ensayos clínicos, así como estudios de seguimiento e inmunogenicidad para determinar la seguridad, incidencia de reacciones adversas y hospitalizaciones por dengue luego de la vacuna. La búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos de PubMed, Science Direct, NCBI, ProQuest, TripDatabase y el registro de estudios clínicos tanto de EEUU y la Unión Europea. La selección de artículos y la extracción de datos se realizó por dos autores de manera independiente. Las discrepancias se resolvieron por un tercer revisor. Se reportó la eficacia y seguridad con riesgo relativo o reducción del RR para inmunogenicidad, promedios de títulos de anticuerpos e índice de seropositividad.

Resultados: Se revisaron estudios para eficacia de la vacuna los cuales reportan que la población seronegativa menor de nueve años varía entre 11.3% y 34.1%. En la población seropositiva se encontró eficacias que variaban entre el 50.8% y 70.1%. La población mayor o igual a los nueve años tuvo mejores resultados en cuanto a eficacia, con rangos entre el 20.5% y 52.5% en población seronegativa, mientras que la población seropositiva reportó cifras entre el 63.0% y 81.9% en el mismo grupo de edad.

Conclusión: La experiencia del uso de CYD-TDV en poblaciones de Asia y América Latina es prometedora generando respuestas inmunes adecuadas en las poblaciones estudiadas, siendo estas mejores en poblaciones seropositivas con edad mayor o igual a nueve años. Se observa esta tendencia de mayor efectividad en el mismo grupo de edad con la misma inmunogenicidad.

Palabras clave: Dengue, Virus del dengue, Vacuna contra el dengue, Eficacia, Seguridad, CYD-TDV, Dengvaxia, inmunogenicidad.

Información de contacto: gpineda2@unica.edu.ni, dbonilla2@unica.edu.ni, Parauz3@unica.edu.ni

Abstract:

Objective: To synthesize the experience tetravalent dengue vaccine in Asia and Latin America.

Methodology: A systematic review of studies assessing the safety and efficacy of CYD-TVD was carried out. Clinical trials of CYD-TDV were included as well as follow-up and immunogenicity studies to determine the efficacy, safety, incidence of adverse reactions and hospitalizations for dengue after use of the vaccine. The search was carried out in the following databases: PubMed, Science Direct, NCBI, ProQuest, TripDatabase and the register of clinical studies of both the USA and the European Union. The selection of articles and data extraction done by two authors independently. Discrepancies were resolved with the intervention of a third reviewer. Relative risk (RR) or reduction of the RR were used as the summary measures for efficacy and safety for the analysis on general efficacy, and for immunogenicity, GMT and index of seropositivity evaluated.

Results: Six studies were included on the vaccine's efficacy, which report an effectiveness among the seronegative population younger than nine years old that varies between 11.3 and 34.1%; in its seropositive counterpart, efficacy was found varying between 50.8 and 70.1%; the population older or equal to nine years old had better results regarding efficacy with ranges between 20.5% and 52.5% in seronegative population versus the range of 63.0% and 81.9% presented by the seropositive population within the same age group.

Conclusion: The experience of the use of the tetravalent dengue vaccine in populations of Asia and Latin America is promising, generating adequate immune responses in the studied populations, these being better in seropositive populations older or equal to nine years old. This trend continues with greater effectiveness in the same age group with the same immunogenicity.

Keywords: Dengue, Dengue virus, Dengue vaccine, Efficacy, Safety, CYD-TDV, Dengvaxia, immunogenicity.

Contact information: gpineda2@unica.edu.ni, dbonilla2@unica.edu.ni, Parauz3@unica.edu.ni

Glosario

ADN: ácido desoxirribonucleico

ARN: ácido ribonucleico

CYD TDV: vacuna tetravalente quimérica de fiebre amarilla contra el dengue/ chimeric yellow fever–dengue, tetravalent dengue vaccine

DENV: virus del dengue

DENV1: virus del dengue serotipo 1

DENV2: virus del dengue serotipo 2

DENV3: virus del dengue serotipo 3

DENV4: virus del dengue serotipo 4

DICC: dosis que infecta al 50% de los cultivos celulares

EA: evento adverso

GMT: títulos en promedio geométricos/ Geometric mean titre, promedio de títulos de anticuerpos en una población estudiada.

IgG: inmunoglobulina G

IgM: inmunoglobulina M

IC: intervalo de confianza

ITT: intención a tratar

mPP: por población modificado

OMS: Organización Mundial de la Salud

PP: por población

RR: riesgo relativo

RA: reacción adversa

VCD: dengue virológicamente confirmado

Índice

I. Introducción	1
II. Antecedentes	2
III. Justificación.....	4
IV. Planteamiento del problema o pregunta de investigación	5
V. Objetivos.....	6
5.1 Objetivo General	6
5.2 Objetivos Específicos.....	6
VI. Marco referencial.....	7
6.1 Seroprevalencia	9
6.2 Eficacia y seguridad vacunal.....	10
6.2.1 Eficacia vacunal	10
6.2.2 Efectividad vacunal	10
6.3 Características de la vacuna de dengue	12
6.4 Análisis de la evidencia de eficacia y seguridad de la vacuna de dengue CYD-TDV.....	13
6.4.1 Eficacia de la vacuna	13
6.4.2 Seguridad de la vacuna CYD-TDV	14
VII. Diseño metodológico	16
7.1 Tipo de estudio:	16
7.2 Criterios de elegibilidad:.....	16
7.2.1 Criterios de inclusión:	16
7.2.2 Criterios de exclusión:	16
Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA	17
7.3 Fuente de información	18
7.4 Técnica de obtención de información:	18
7.5 Estrategia de búsqueda bibliográfica	19
7.6 Periodo de búsqueda.....	20
7.7 Método de revisión bibliográfica.....	20
7.8 Proceso de extracción de datos	20
7.9 Análisis estadístico descriptivo	22
7.10 Control de sesgos entre los estudios.....	22
VIII. Consideraciones éticas.....	23
IX. Resultados de los estudios individuales.....	24

9.1 Características de los estudios incluidos.....	24
9.2 Eficacia.....	25
9.3 Inmunogenicidad.....	26
9.4 Reacciones adversas.....	28
X. Discusión.....	31
XI. Conclusiones.....	35
XII. Recomendaciones.....	36
XIII. Referencias bibliográficas.....	37
XIV. Anexos.....	45
Anexo N °1: Formulario de obtención de datos.....	46
Anexo N °2: Tabla de resumen de hallazgos 1.....	47
Anexo N °3: Tabla de resumen de hallazgos 2.....	50
Anexo N°4: Tabla de resumen de hallazgos de artículos excluidos.....	61
Anexo N°5: Tabla 1 estadísticas descriptivas.....	66
Gráfico: 1 Características generales de los artículos incluidos.....	67
Anexo N°6: Tabla 2 Resumen de eficacia vacunal según seroestatus.....	68
Gráfico 2: Eficacia vacunal en pacientes seropositivos.....	69
Gráfico 2.1: Efectividad vacunal en pacientes seronegativos.....	70
Anexo N°7: Tabla 3 Resumen de riesgo relativo de hospitalización.....	71
Gráfico 3: Riesgo relativo de hospitalización en población estudiada.....	72
Anexo N°8: Tabla 4 Resumen de inmunogenicidad en grupo vacunal.....	73
Gráfico 4: GMT por serotipo de dengue en grupo vacunal.....	75
Anexo N°10-: Tabla 5 Resumen de inmunogenicidad en grupo placebo.....	76
Gráfico 5: GMT por serotipo de dengue en grupo placebo.....	77
Anexo N°11: Tabla 6 resumen reacciones adversas del estudio de Park et al.....	78
Gráfico 6: Reacciones adversas generales según Park et al.....	79
Gráfico 6.1: Reacciones adversas locales según Park et al.....	80
Gráfico 6.2: Reacciones adversas sistémicas según Park et al.....	81
Anexo N°13: Tabla 7 Resumen de reacciones adversas en esquema estándar de vacunación.....	82
Gráfico 7: Reacciones adversas en grupo estándar de vacuna según Kirstein et al.....	83
Anexo N°14: Tabla 8 Resumen de reacciones adversas en esquema acortado de vacunación.....	84

Gráfico 8: Reacciones adversas en grupo acelerado de vacuna según Kirstein et al.	85
Anexo N°14: Análisis de seguridad y análisis de subgrupos de eventos de reactogenicidad.	86
Anexo N°15: Tabla resumen de reacciones adversos en participantes de 9 a 60 años de edad.	87
Anexo N°16: Lista de verificación de elementos que deben incluirse en informes de estudios de casos y controles	89
Anexo N°17: Lista de verificación de elementos que deben incluirse en informes de estudios transversales	92
ANEXO 18: Lista de verificación de los elementos que deben incluirse en los informes de los estudios de cohortes	95
Anexo 19: CONSORT 2010 lista de comprobación de la información que hay que incluir al comunicar un ensayo clínico aleatorizado	98

I. Introducción

Avila-Agüero et al, define al dengue y su situación de la siguiente manera:

El dengue es una enfermedad viral causada por cuatro serotipos de este virus, es transmitida por mosquitos del género *Aedes*. Es un grave problema de salud pública ya que en los últimos años ha aumentado su incidencia y se asocia a indicadores elevados de morbi-mortalidad en los países tropicales.

El dengue es endémico en más de 128 países incluyendo 40 países del continente americano. Centroamérica, en particular, experimenta una alta carga de morbilidad al reportar cerca de 8% de todos los casos del continente a pesar de sólo contar con 4% de la población continental. (2019, p.698)

Según el Ministerio de Salud de Nicaragua (2019), en Nicaragua se declaró una alerta epidemiológica debida al incremento de casos de dengue, los cuales se quintuplicaron en relación con las cifras del 2018.

Los programas de control de dengue han tenido limitaciones ya que involucran elementos complejos a nivel operacional, por las implicaciones de tipo biológico y sociocultural ya que se necesita de mayor participación de la comunidad y el fortalecimiento de la vigilancia epidemiológica de los sistemas de salud. (Hernández-Ávila y Santos-Preciado, 2016)

El dengue, como problema de salud pública, requiere del desarrollo de estrategias tanto de promoción, de prevención, en especial medidas de protección específica como la vacuna. Existen tipos de vacunas contra el dengue que se encuentran en desarrollo en el mundo: vivas atenuadas, inactivadas, subunidades recombinantes de ADN, en vectores virales, entre otras. Sin embargo, no se han obtenido resultados contundentes acerca de los beneficios que conlleva su uso. (Hernández-Ávila y Santos-Preciado, 2016). Por tanto, en la presente revisión sistemática se evaluó la experiencia del uso de la vacuna tetravalente contra el dengue en países de zonas tropicales.

II. Antecedentes

Silveira et al. (2019) en su trabajo titulado: Revisión sistemática de la eficacia de la vacuna contra el dengue, revisaron 7 ensayos clínicos con un total de 36,371 participantes entre las edades de 2 a 45 años usando un modelo de efecto aleatorio para determinar la eficacia de la vacuna, la cual fue estimada en 44 % con un rango entre el 25 y 59% con una alta heterogeneidad de 80.1%, aunque la mayoría de los individuos del estudio presentaban inmunidad previa al menos a un serotipo del virus. Al valorar el efecto de la sepositividad, tipo del virus y edad a través de la meta progresión se encontró una explicación de esta heterogeneidad, sin embargo, la información meta estratificada encontró que el serotipo cuatro contaba con heterogeneidad baja con 10.3% en contraste con el serotipo dos que muestra heterogeneidad significativa con un 64.5%. Por tanto el efecto de la vacuna demostró no ser uniforme por serotipos y este efecto se cree responsable por la heterogeneidad encontrada en el análisis. Al realizar un metaanálisis usando los estudios que contaban con datos de eficacia se encontró que en el grupo con la menor edad donde se aplicó la vacuna la eficacia era baja en un 37% y el rango de confianza era entre el 27 al 67%, demostrando que, en ese grupo de edad, la eficacia no era estadísticamente significativa.

En el documento titulado Reporte epidemiológico semanal (2016), la Organización Mundial de la Salud (OMS) aborda la eficacia de las vacunas contra el dengue abarcando una población de 21,144 pacientes entre las edades de 2 a 16 años en 10 países y 33 sitios, reportó que en el 60.3% de la población se aisló alguno de los serotipos del virus del dengue, 25 meses después de la aplicación de la primera dosis, se determinó que la vacuna fue más eficaz en los individuos seropositivos al inicio del ensayo que en los seronegativos, con una eficacia global del 78,2% y el 38,1% respectivamente en general. Al estratificar por grupos de edad, la eficacia fue menor en el grupo de edad de 2 a 5 años con 33.7% y superior en el grupo de 12 a 14 años (cuyo estudio fue conducido en Asia) con un 74.4% y en el grupo de edad de 12 a 16 años (perteneciente a América Latina) con el 67.6%

Cervantes y Clendenes (2019) realizaron el estudio Eficacia y seguridad de las vacunas contra el dengue: CYD- TDV, TDV y TV 003: Revisión sistemática, se incluyeron un total de 8 estudios con 34,260 participantes entre los 2 y 60 años. Aplicando un esquema de tres dosis a los 0, 6 y 12 meses se reporta una eficacia en análisis Por Población (PP) de 56.5%, mientras que por ITT (Intención a Tratar/Intention to treat) es de 54.8% para infección por cualquier serotipo. Al estratificar por serotipo se obtiene una eficacia por PP para el serotipo uno de 50.0%, para el serotipo dos de 35.0%, para serotipo tres de 78.4% y para serotipo cuatro de 75.3%. El estudio define eficacia como la ausencia de resultados adversos, luego de la aplicación de la vacuna y describe mejores resultados en pacientes previamente seropositivos antes del inicio del estudio con porcentaje en general de 83.7% en contraste al 43.2% en pacientes que eran previamente seronegativos antes de la aplicación de la vacuna. La inmunogenicidad de la vacuna demuestra que hay títulos mayores de DENV2 y menores de DENV4. Los grupos que recibieron una o dos dosis resultaron con poca diferencia, sin embargo, el grupo que recibió una dosis de la vacuna y un refuerzo de la vacuna doce meses después presentó mayor seropositividad de los cuatro serotipos tanto en individuos que eran seropositivos al inicio del estudio como los que eran seronegativos. Con este esquema de vacunación la seropositividad resultó en 59% del grupo de seronegativos y de entre 63 a 89% en los grupos previamente seropositivos. Se reporta un incremento en efectos adversos en uso de placebo en comparación con la vacuna, tampoco se presentaron muertes.

III. Justificación

El dengue es una enfermedad infecciosa, vectorial, transmitida por la picadura del mosquito del género *Aedes*, que se presenta con frecuencia en zonas tropicales y subtropicales. Según el ministerio de salud de Nicaragua en el año 2019 se observó un incremento de casos de dengue al comparar las cifras de este año con los datos del 2018, reportándose 10,596 casos, constituyó uno de los principales problemas de salud en el territorio nacional a pesar de las campañas de prevención que se realizan cada año en los diferentes niveles de atención en salud. (Ministerio de salud de Nicaragua, 2019)

Como parte de los esfuerzos científicos para la prevención de la enfermedad se han creado vacunas contra el dengue (vacunas tetravalente y trivalente); sin embargo, su uso es controversial ya que algunos estudios internacionales informan sobre beneficios y otros abordan los efectos colaterales que producen estas vacunas, por lo cual se recomienda valorar el riesgo-beneficio de su aplicación; debido a esta situación se propuso la realización de este estudio que tuvo como propósito determinar la experiencia del uso de las vacunas contra el dengue en Asia y América Latina presentando las principales ventajas, desventajas y limitantes para la implementación en los diferentes sistemas de salud, siendo la relevancia social el hecho de abordar una de las enfermedades más prevalentes en la población nicaragüense.

La utilidad práctica o la implicación práctica de este estudio fue generar un análisis sobre esta intervención de salud en las zonas tropicales donde se ha comprobado su utilización para el control de la infección por el virus del dengue; de esta manera se sentaron líneas de base científica que permitirán el diseño de estrategias de protección específica en el país. Esta información puede ser utilizada por los tomadores de decisiones del Ministerio de Salud y profesionales de la salud para valorar su aplicación en el territorio nacional, de esta manera se beneficiará a la población nicaragüense.

IV. Planteamiento del problema o pregunta de investigación

¿Cuál es la experiencia del uso de la vacuna tetravalente contra el virus del dengue en Asia y América Latina?

Dando origen a las denominadas variables PICO que se muestran a continuación:

PROBLEMA Dengue

INTERVENCIÓN Vacuna tetravalente contra el dengue

CONTROL _____

RESULTADOS Experiencia del uso de la vacuna tetravalente contra el dengue

V. Objetivos

5.1 Objetivo General

Sintetizar la experiencia del uso de la vacuna tetravalente contra el virus del dengue en Asia y América Latina.

5.2 Objetivos Específicos

1. Establecer el perfil epidemiológico de las personas a las que se le aplicó la vacuna tetravalente contra el virus del dengue, descrito en la literatura científica disponible y accesible.
2. Determinar la eficacia y seguridad de la vacuna tetravalente contra el virus del dengue reportada en la literatura científica disponible y accesible de los países ubicados en zonas tropicales
3. Analizar el grado de aceptación que ha tenido la vacuna tetravalente contra el virus del dengue en los países de Asia y América latina que la han implementado en sus programas de inmunización según lo descrito en la literatura científica disponible y accesible.

VI. Marco referencial

El dengue es una infección viral sistémica, transmitida por mosquitos. Su crecimiento implica un problema serio para Latinoamérica presentándose 1,118, 464 casos en el periodo comprendido de 2005-2014 (Ávila-Agüero et al., 2019); es una enfermedad endémica en ascenso, el incremento de los casos en dichas regiones además de su expansión a regiones nuevas lo convierte en una amenaza de salud pública.

El virus dengue es un miembro del género *Flavivirus* de la familia *Flaviviridae* y comprende cuatro diferentes serotipos transmitidos por la hembra del género *Aedes aegypti* mediante el ciclo de transmisión humano-mosquito-humano. Cabe resaltar, que el dengue es una de las patologías infecciosas con mayor impacto en la región y constituye un evento cuya vigilancia, prevención y control necesita especial interés en Salud Pública. (Reyes-Cadena, 2020, p.99)

Por otro lado, el comportamiento epidemiológico de la enfermedad en las últimas décadas ha sido ascendente, caracterizado por el aumento exponencial de las áreas endémicas en las diferentes décadas como lo son Asia y Latinoamérica. (Burgos et al, 2019).

Es importante observar el comportamiento cíclico, que caracterizado por picos epidémicos cada tres o cuatro años, relacionados con la reentrada de nuevos serotipos en diversos países de la región. Es por ello, que se toma en cuenta la triada ecológica de este agente infeccioso: la vía de transmisión y el huésped susceptible, así como las condiciones ambientales. (Hernández-Ávila y Santos-Preciado, 2016)

La enfermedad del dengue es endémica en el Caribe, América Central, América del Sur y México, donde el número de casos ha aumentado en los últimos decenios. Ese aumento se ha atribuido a diversos factores, entre ellos el deterioro del programa de erradicación del *A. aegypti*, el crecimiento demográfico, el aumento de la urbanización y los cambios climáticos en la última década. (Barba, 2014)

El dengue es una enfermedad infecciosa definida por Bloch (2015) como:

Una de las principales causas de muerte en países desarrollados o en vías de desarrollo. Las infecciones dan por resultado morbilidad y mortalidad importantes, sobre todo, en los muy jóvenes, los ancianos, los enfermos con alteraciones inmunitarias y los desposeídos, los cuales son más vulnerables a padecer enfermedades (p.188).

Barba, 2014 describe:

En la actualidad, se calcula que aproximadamente dos quintas partes de la población regional se encuentran en riesgo de adquirir esta infección. De acuerdo con datos epidemiológicos reportados en más de 100 países alrededor del mundo en los cuales se presenta transmisión endémica, la Organización Mundial de la Salud en el 2014 ha estimado que anualmente ocurren de 50 a 100 millones de infecciones; de éstas, 500,000 son del tipo grave cuya mortalidad estimada es de 2.5%, siendo la población de mayor riesgo los niños menores de 15 años de edad que representan el 95% de los casos. (p.85)

La complejidad del dengue debido al control vectorial y la necesidad de la implementación de una estrategia de gestión integrada, requiere el desarrollo de una vacuna segura y eficaz que permita reducir la morbi-mortalidad y lograr los objetivos que la OMS ha propuesto como son: la vigilancia epidemiológica y la preparación para brotes y epidemias, el manejo integrado de los vectores, uso de vacunas y gestión medio ambiental. (Organización Panamericana de la Salud, 2017).

La lucha contra el virus del dengue, en la actualidad, tiene dos pilares: la vigilancia entomológica, así como el diagnóstico oportuno y el tratamiento de complicaciones producidas por la enfermedad del Dengue. (OMS, 2018)

Dado que en la actualidad existe tratamiento curativo de la enfermedad, se ha avanzado en el desarrollo de algunas vacunas, siendo la CYD-TDV la vacuna que ha alcanzado la fase 3 de los ensayos clínicos, este es un inmunobiológico vivo atenuado quimérico, que contiene genes estructurales del virus del dengue insertados en un esqueleto de la cepa 17D de la vacuna de fiebre amarilla, desarrollada por Sanofi-Pasteur. (Tejada et al. 2018)

6.1 Seroprevalencia

La enfermedad por el virus del dengue es ocasionada por un virus ARN (ácido ribonucleico) de la familia *Flavivirus*, del cual existen cuatro serotipos estrechamente relacionados (DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4) cada uno de los cuales puede producir la enfermedad, exhibiendo características antigénicas y serológicas diferentes y además pueden presentar variantes genéticas (genotipos) dentro de un mismo serotipo relacionadas con la virulencia y la procedencia geográfica de la cepa. (Gotera et al., 2019, p.730)

La infección por uno de los serotipos no genera inmunidad protectora a largo plazo contra los demás serotipos y una infección secundaria tiene más probabilidades de evolucionar a dengue grave. (OMS, 2020)

En la actualidad, no existe tratamiento específico contra el dengue; sin embargo, en estudios recientes se ha demostrado la eficacia de una vacuna tetravalente como forma de prevenir el dengue grave y de reducir las hospitalizaciones. (Tejada et al., 2018)

La determinación de la seroprevalencia de IgG e IgM es de gran utilidad en salud pública, especialmente si se consideran los resultados de estudios recientes sobre la vacuna tetravalente, los cuales demuestran que hay mejor respuesta (mayor eficacia) en las poblaciones con mayor seroprevalencia. Con esta vacuna se podría reducir la incidencia de la infección sintomática, la hospitalización y los casos de dengue grave. Además, que los resultados obtenidos permiten conocer la circulación y persistencia de actividad epidémica. (Gotera et al., 2019)

6.2 Eficacia y seguridad vacunal

Los términos efectividad vacunal e impacto de una vacuna son ampliamente usados en la literatura para evaluar la protección post-licencia, sin embargo, sus significados no siempre están claramente definidos. (Giglio et al., 2018)

6.2.1 Eficacia vacunal

La OMS define la eficacia vacunal como el porcentaje de reducción de la incidencia de la enfermedad en los sujetos vacunados respecto a un grupo que no recibe la vacuna en estudio. (Giglio et al., 2018)

Ambos grupos son seguidos en el tiempo y se cuantifica el número de casos de la enfermedad que aparece en cada grupo, para valorar los resultados se comprueba si la tasa de incidencia de la enfermedad en los sujetos vacunados es inferior al número de eventos en los sujetos no vacunados, estimando el riesgo relativo (RR) como medida de eficacia. (Giglio et al., 2018)

6.2.2 Efectividad vacunal

La efectividad vacunal es la capacidad de una vacuna de proteger contra enfermedades cuando se aplica en condiciones reales o habituales de la práctica clínica diaria o de los programas de salud pública, su evaluación sólo debería hacerse cuando la vacuna haya demostrado previamente en un ensayo clínico controlado que es eficaz. (Giglio et al, 2018)

La protección directa de la vacuna se define como la inmunidad activa específica que se desarrolla en las personas vacunadas que las hace menos susceptibles a contraer la enfermedad en caso de exposición al agente infeccioso frente al que se vacuna, es decir, es la protección proporcionada por la vacuna en la población vacunada. (Giglio et al, 2018)

6.2.3 Seguridad de las vacunas

Las vacunas constituyen un apartado especial dentro de los fármacos: a diferencia de los demás, se administran a personas sanas para evitar enfermedades y por ello es necesario que las mismas no causen más daños de los que podría ocasionar la propia enfermedad; es decir, el beneficio obtenido debe ser mayor al riesgo de presentar una reacción adversa asociada a su administración. (Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría, 2019)

Las reacciones adversas o eventos adversos son tan antiguos como los primeros remedios utilizados en el tratamiento de las enfermedades. Ningún producto biológico o farmacéutico desarrollado hasta ahora es 100 % seguro y 100 % eficaz. (CAV-AEP, 2019)

Se considera evento adverso (EA) a cualquier incidente médico asociado a la administración de una sustancia medicamentosa o droga (por ej. una vacuna) de manera temporal, sin que exista necesariamente una relación causal entre ambos. (CAV-AEP, 2019)

Una reacción adversa (RA) medicamentosa es cualquier efecto nocivo, no deseado y no intencional de una droga, que se presenta cuando la misma se utiliza a dosis normalmente usadas en los seres humanos para la profilaxis, diagnóstico, tratamiento de una enfermedad o para la modificación de una función fisiológica. (CAV-AEP, 2019)

Por tanto, se definió la seguridad vacunal, para los fines y propósitos de este estudio, como la ausencia de reacciones adversas fatales en las poblaciones estudiadas, siempre y cuando los beneficios de la vacuna sean bien consignados. (CAV-AEP, 2019)

6.3 Características de la vacuna de dengue

Elaborada con tecnología de ADN recombinante incluye los cuatro serotipos (1, 2,3 y 4) Cada dosis contiene 4.5-6.0 log¹⁰ DICC (Dosis que infecta al 50% de los cultivos celulares) para cada serotipo. (Reyes-Cadena, 2020)

La vacuna fue diseñada utilizando el esqueleto de la vacuna contra la fiebre amarilla YF-17D, debido a su atenuación, a la inducción rápida y duradera de inmunidad e insertando las proteínas E de los cuatro serotipos de DENV que dio como resultado una vacuna quimérica y tetravalente. (OMS, 2016)

Esquema de vacunación:

Tres dosis con intervalo de 6 meses entre cada una (0-6-12 meses)

Dosis: 0.5 mL, vía subcutánea, región deltoidea del brazo izquierdo.

El régimen para niños y adultos es el mismo, insertados en cepa 17 D de la vacuna de fiebre amarilla. Tiene un estabilizador, sin adyuvantes ni conservantes, el diluyente depende de la presentación, cloruro de sodio al 0.4% o al 0.9%. (Reyes-Cadena, 2020)

La vacuna funciona como una infección natural semejante a una primera o segunda infección de acuerdo con la inmunidad del huésped. La vacuna podrá ser favorable en áreas donde la trasmisión del virus es alta, pero en las zonas de baja trasmisión puede existir riesgo de hospitalización. (Reyes-Cadena, 2020)

La vacuna protege en el 80.3% de las hospitalizaciones en población general. De acuerdo con la edad, en individuos de 9 años o más la eficacia en prevención de hospitalizaciones fue de 80.8%. (Hernández-Ávila y Santos-Preciado, 2016)

Cuando las personas seronegativas se vacunan adquieren una protección transitoria, que decae y aumenta el riesgo de enfermedad grave cuando se enfrenta a una infección primaria; en los individuos que ya tuvieron dengue la vacunación funciona como refuerzo de la inmunidad. (Reyes-Cadena, 2020)

La vacuna no es eficaz en el 100% de los casos porque tiene relación con la inmunidad previa de dengue, con los serotipos de virus circulantes y con la edad del individuo a vacunar por lo que las estrategias de control ambiental para el vector deberán continuar y reforzarse. (Reyes-Cadena, 2020)

6.4 Análisis de la evidencia de eficacia y seguridad de la vacuna de dengue CYD-TDV

La evidencia científica relevante acumulada sobre eficacia y seguridad de la vacuna CYD-TDV es resultado de tres ensayos clínicos controlados, publicados de 2012 a 2015 en prestigiosas revistas científicas, realizados en Tailandia de manera aislada, cinco países de Asia (Indonesia, Malasia, Filipinas, Tailandia y Vietnam) y cinco de América Latina (Brasil, Colombia, Honduras, México y Puerto Rico). (Hernández-Ávila y Santos-Preciado, 2016)

6.4.1 Eficacia de la vacuna

Los ensayos clínicos fueron diseñados para comparar contra placebo, la eficacia y seguridad de tres dosis de la vacuna (CYD-TDY) administradas en intervalos de seis meses, para prevenir dengue sintomático virológicamente confirmado, que ocurriera entre los meses 13 y 25 después de la tercera dosis de la vacuna. (Hernández-Ávila, 2016)

En el primer estudio clínico multicéntrico fase 3, CYD14, en Asia se estimó una eficacia media de 56.5% mientras que en el estudio clínico multicéntrico fase 3, CYD15, en América Latina, la eficacia estimada fue 60.8%. En los estudios de Asia y América Latina se estimaron eficacias medias de 78.4% y 74% para el DENV3 y de 75.3 y 78% para el DENV4, respectivamente. En contraste, la eficacia contra el DENV 1 fue de 50% en Asia, y de 50.3% en América Latina; para el DENV 2 fue únicamente de 35% en Asia y de 42.3% en América Latina. (Hernández-Ávila, 2016)

Actualmente ha sido aprobada una vacuna contra los 4 serotipos del virus de Dengue (CYD-TDV) Dengvaxia, que ha mostrado una eficacia en la prevención de la enfermedad del dengue y sus complicaciones en un 64.7%. La vacuna funciona como una infección natural semejante a una primera o segunda infección de acuerdo con la inmunidad del huésped (Hernández-Ávila, 2016).

6.4.2 Seguridad de la vacuna CYD-TDV

Los ensayos clínicos controlados sugieren que la frecuencia de reacciones secundarias atribuibles a la vacuna durante los primeros 12 a 25 meses de seguimiento no difiere entre grupo vacunal y grupo placebo, por lo tanto, se considera una vacuna segura a este tiempo de seguimiento. (Scott, 2016)

La eficacia protectora de CYD-TDV contra infección de dengue virológicamente confirmada (VCD) fue investigada en ensayos multinacionales ciegos, controlados con placebo en niños y adolescentes sanos de 2 a 14 años y 9 a 16 años viviendo en regiones endémicas de Asia (n = 10,275 aleatorizado) y América Latina (n = 20.869). (Scott, 2016)

Los datos de eficacia protectora de un ensayo de fase 3 realizado en Tailandia, están respaldados por los resultados de un solo centro en una población de 3673 pacientes mostrando una eficacia por protocolo (PP) de 30.2% para todos los serotipos de DENV con un intervalo de confianza IC del 95%, (-13,4 a 56,6; p = 0,034). (Scott, 2016)

Entre los puntos secundarios se abordaron la eficacia de la vacuna contra cualquier serotipo luego de la primera inyección es decir entre el mes 0 y el 25. La eficacia protectora para cada serotipo se abordó entre el mes 13 y el 25, en un análisis por población modificado (mPP) es decir, niños que recibieron las tres dosis, independientemente de las desviaciones del protocolo. (Scott, 2016)

En los análisis primarios en la población PP, la pro eficacia terapéutica del mes 13 al 25 después de tres dosis de CYD-TDV fue de 56.5% y 60.8%, se mantuvo la eficacia de la vacuna durante el período de vigilancia activa de 25 meses en ambos ensayos. (Scott, 2016)

En el análisis ITT agrupados pre especificados (0–25 meses de actividad-período de vigilancia) se reportó que la CYD-TDV presenta mayor eficacia contra DENV3 y serotipos DENV4 que en contra los serotipos DENV1 y DENV2, estos datos son consistentes con los resultados de ITT y los análisis de mPP en los ensayos individuales. (Scott, 2016)

En 2017 se anunció que la vacuna CYD-TDV tenía riesgos para personas que no habían estado previamente expuestas al dengue, como consecuencia algunos países procedieron a ajustar sus esquemas de vacunación, sin embargo, en Filipinas la población, la cual tenía un índice de aceptación de las vacunas del 93% en 2015, cayó significativamente a 32% en 2018. De igual manera la percepción pública de efectividad de las vacunas bajó de un 82% en 2015 a sólo un 22% en 2018. (Larson et al, 2018) En un estudio realizado en Brasil, zona endémica de dengue se encontró que 7.3% de la población no usaría la vacuna incluso si esta fuera libre de costo, sin embargo, el restante de la población pagaría por la vacuna para ellos y sus familias, siendo esto el promedio a pagar de U\$36.04 por el esquema completo o U\$12.01 por dosis. (Godói et al, 2017)

VII. Diseño metodológico

7.1 Tipo de estudio:

Revisión sistemática de tipo intervención de enfoque cualitativo.

Se considera una revisión sistemática de tipo intervención debido a que se estudia una intervención de protección específica como es la vacuna contra el virus del dengue, es de enfoque cualitativo porque solamente se realizó una síntesis de información recopilada de artículos primarios, no se llevó a cabo metaanálisis de los datos.

7.2 Criterios de elegibilidad:

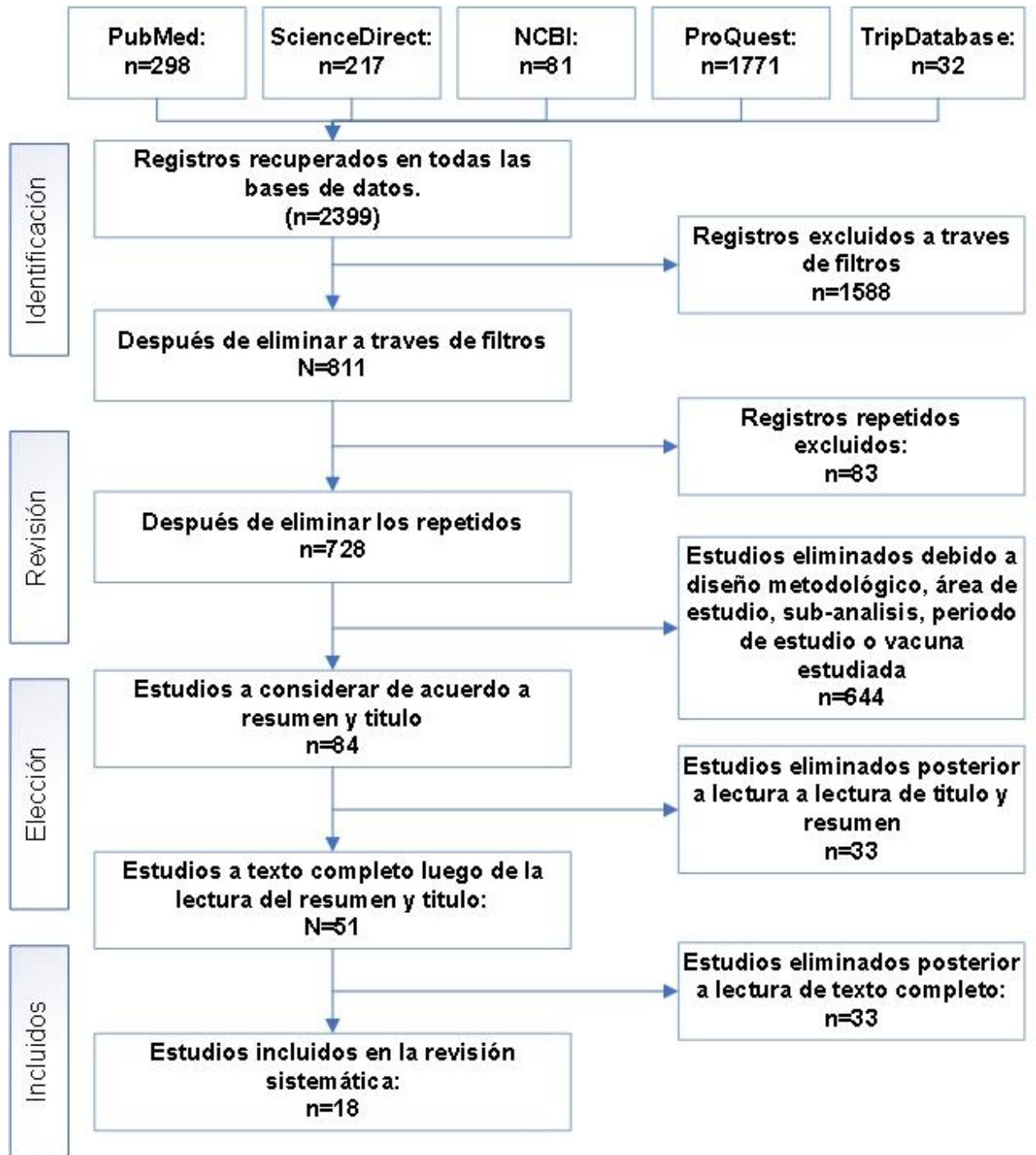
7.2.1 Criterios de inclusión:

1. Publicaciones científicas en idioma español e inglés.
2. Publicaciones científicas de acceso libre y gratuito.
3. Publicaciones científicas que aborden el uso de las vacunas en Asia y América Latina.
4. Publicaciones científicas realizadas entre los años 2015 y 2020.
5. Investigaciones o publicaciones extraídas de revistas científicas adecuadamente indexadas.
6. Investigaciones de tipo: observacional descriptivo y analítico, ensayos clínicos.
7. Investigaciones con más de 100 participantes.
8. Estudios que tengan un nivel confianza mayor o igual al 95%.

7.2.2 Criterios de exclusión:

1. Investigaciones tipo: revisiones sistemáticas y de enfoque cualitativo.
2. Investigaciones realizadas fuera de Asia y América latina.
3. Investigaciones con una cantidad menor a 100 participantes.
4. Estudios con un nivel de confianza menor al 95% y de calidad metodológica cuestionable.

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA



7.3 Fuente de información

Artículos primarios incluidos en este documento

7.4 Técnica de obtención de información:

Los estudios primarios fueron extraídos de los siguientes sitios web:

PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

Science Direct: <https://www.sciencedirect.com/>

Google Scholar: <https://www.Scholar.Google.com>

National Center for Biotechnology Information: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>

ProQuest: <https://www.proquest.com>

Se consultaron las siguientes bases de datos:

Registro de estudios clínicos de la Unión Europea:

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>

US National Library of Medicine clinical trial index:

<https://clinicaltrials.gov/>

TripDatabase: <https://www.tripdatabase.com/>

Se consultó también:

Journal of Clinical Epidemiology: www.jclinepi.com

New England Journal of Medicine: <https://www.nejm.org/>

Springer: <https://www.springer.com>

Cell: <https://www.Cell.com>

Biblioteca Digital de la OPS: <https://iris.paho.org/>

Revista Cubana de Pediatría: <http://www.revpediatria.sld.cu/>

Medigraphic: <https://www.medigraphic.com/>

Acta pediátrica de México: <https://ojs.actapediatrica.org.mx/>

The Lancet: <https://www.thelancet.com/>

International Journal of Infectious Disease: <https://www.ijidonline.com/>

Nature: <https://www.nature.com/>

7.5 Estrategia de búsqueda bibliográfica

Se llevó a cabo una estrategia de búsqueda exhaustiva, en los siguientes sitios de internet: MEDLINE (PubMed), Science Direct, Google Scholar, NCBI, ProQuest y TripDatabase.

Además, en la búsqueda de literatura gris se revisaron los registros de ensayos clínicos de Estados Unidos (clinicaltrial.gov) y Europa (clinicaltrialsregister.eu).

En la búsqueda se incluyeron los siguientes tesauros correspondientes a los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) y a los Medical Subject Headings (MeSH): "CYD-TDV", "Dengvaxia", "TDV", "Tetravalent Vaccine", "Dengue Vaccine", "Inmunogenicity", "Dengue Virus", "Vacuna", "Dengue", "Seguridad", "Eficacia", "Dengue Vaccine Clinical Trial".

Como estrategias de búsqueda se utilizaron los operadores booleanos AND, OR, NOT y los paréntesis ya que la cadena de búsqueda incluyó más de 3 tesauros. La cadena de búsqueda que se aplicó fue la siguiente:

```
(((((("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] 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])))
```

7.6 Periodo de búsqueda

Se realizó la búsqueda de los artículos primarios del 1 de Julio de 2020 al 30 de Julio de 2020. No se estableció contacto con ningún investigador de los estudios primarios.

7.7 Método de revisión bibliográfica

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 2399 artículos según la estrategia de búsqueda aplicada, se aplicaron filtros de búsqueda reduciendo la cantidad a 811 artículos, de los cuales 83 se eliminaron por ser duplicados. La selección de estudios se realizó por dos personas de forma independiente y en dos fases: primero revisando el título y resumen, teniendo en cuenta los criterios de inclusión. Finalmente, se realizó la búsqueda a texto completo, quedando 18 artículos para la revisión sistemática. Las discrepancias se resolvieron con la intervención de un tercer revisor. Al final se valoró la calidad metodológica con las escalas CONSORT y STROBE según corresponda a cada diseño de estudio. Se le asignó un punto a cada criterio de las listas de verificación que fue cumplido en los artículos primarios, los criterios que no se cumplieron no obtuvieron puntaje, luego se realizó la sumatoria de los puntos y se incluyeron aquellos estudios que obtuvieron un puntaje mayor a 10 puntos.

7.8 Proceso de extracción de datos

Los artículos que se incluyeron en la presente revisión sistemática fueron analizados y la información fue organizada en tablas de resumen que contenían la siguiente información: tipo de publicación, año de publicación, país donde se realizó la investigación e idioma de publicación. Se registró la información de eficacia, como seroconversión según el número de dosis, casos de dengue luego de la vacuna y número de hospitalizaciones en los estudios donde estuvieron disponibles dichos datos. Por otro lado, la información de seguridad fue registrada 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.

Las diferentes tablas de resumen de hallazgos se pueden encontrar en la sección de anexos. A continuación, se describen los esquemas que encabezaban las tablas de resumen de hallazgos.

Tabla de resumen de hallazgos 1

Número de Artículo (ID)	Autores	Tipo de Publicación	Año de publicación	País de Publicación	Idioma de publicación	Publicado en
-------------------------	---------	---------------------	--------------------	---------------------	-----------------------	--------------

Tabla de resumen de hallazgos 2

Número de Artículo (ID)	Diseño de investigación	Periodo de muestra	Variables estudiadas	Principales resultados	Conclusiones del estudio	Puntaje STROBE	Puntaje CONSORT
-------------------------	-------------------------	--------------------	----------------------	------------------------	--------------------------	----------------	-----------------

Tabla de resumen de artículos excluidos

Numero de Artículo	Autor (es)	Título de investigación	la Criterio que no cumple	Publicado en
--------------------	------------	-------------------------	---------------------------	--------------

7.9 Análisis estadístico descriptivo

Los resultados fueron organizados en tablas de frecuencias absolutas y relativas, donde se presentaron las eficacias en pacientes seropositivos y seronegativos en grupos de edad (menores a nueve años y mayores o iguales a nueve años) acorde a lo reportado en los artículos primarios, además se registró el riesgo relativo de hospitalización por dengue, GMT e índice de seropositividad, las cuales se pueden encontrar en anexos.

7.10 Control de sesgos entre los estudios

Se controló sesgo de selección al aplicar a la revisión y extracción de datos usando criterios de selección y exclusión para la evaluación de los mismos.

Se controló el sesgo de publicación al incluir estudios que abordan tanto eficacia y seguridad como complicaciones a mediano y largo plazo, riesgo de hospitalización y complicaciones, incluidos resultados tanto favorables como negativos.

Se controló el sesgo de medición al incluir estudios que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, con validez metodológica, capaces de ser reproducidos y con un nivel de confianza mayor al 95%.

Los estudios seleccionaron a su muestra aleatoriamente, utilizaron también criterios de inclusión y exclusión y un nivel de confianza mayor al 95%. Existen pequeñas disparidades entre los grupos de estudio en diferentes centros, aunque estas son negligibles y se desconoce la causa.

Ningún estudio hace distinción de efectividad, inmunogenicidad, ni seguridad de acuerdo al sexo. Cabe destacar que en general los estudios evitaron incluir mujeres en edad reproductiva, con potencial de embarazo y con comorbilidades que podrían sesgar resultados de seguridad.

Se hace constar que algunos autores de los estudios incluidos realizaron estudios de seguimiento en años posteriores con poblaciones diferentes a las que ya tenían aplicación previa de la vacuna. 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.

VIII. Consideraciones éticas

En la presente investigación se contemplaron los principios bioéticos fundamentales establecidos en la declaración Helsinki: principio de beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia. El interés científico está enfocado principalmente en brindar evidencia acerca de los usos y beneficios que trae la vacuna a la población expuesta al virus del dengue. No se incluyeron artículos donde se comprometió la integridad física y moral de los participantes. Este estudio se realizó con fines académicos como parte del proceso de culminación de estudios para optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía, los resultados y análisis de los datos, así como los comentarios son propios de los autores y no representan la ideología de la Universidad Católica Redemptoris

IX. Resultados de los estudios individuales

9.1 Características de los estudios incluidos

Entre las principales características de los estudios seleccionados, se observó que la edad de la población de los estudios variaba desde los dos años de edad hasta los sesenta años; abarcando 17 países de Asia y América Latina. En estos estudios se evaluó la misma intervención, con un esquema de tres dosis de 0.5ml subcutánea en región deltoidea izquierda a los 0, 6 y 12 meses y en algunos casos esquemas acortados de tres dosis a 0, 2 y 6 meses. Se analizaron un total de 18 estudios entre analíticos, descriptivos y ensayos clínicos. La población total de los estudios fue de 41,868 pacientes, los cuales no fueron estratificados de acuerdo al sexo.

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. 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/del refiere seropositividad.

Los eventos adversos que midieron todos los estudios incluyen los efectos adversos locales previstos, sistémicos previstos, no previstos y severos. Se evaluaron los eventos adversos severos y reacciones adversas tanto locales como sistémicas.

9.2 Eficacia

Seis estudios reportaron datos de la eficacia de CYD-TDV, Dayan et al. (2020), presentó en el análisis una eficacia de 56,4 % en pacientes menores de 9 años seropositivos, mientras que en los pacientes seronegativos de la misma edad se mostró un 29 % de eficacia para infecciones por cualquier serotipo serológicamente confirmado. Además, demostró eficacia de 63% en el grupo mayor o igual a 9 años seropositivos y 20.5% en pacientes seronegativos mayores o iguales a 9 años de edad.

Así mismo, Dayan et al. (2020), expresa en otro análisis de efectividad, que al mes 25 de la primera dosis se presentó una eficacia del 65.3% en pacientes menores de 9 años seropositivos y en pacientes menores de 9 años seronegativos la eficacia fue de 11.3%. En el grupo de pacientes mayores o iguales a 9 años, los pacientes seropositivos presentaron una efectividad de 75.2% mientras que en los seronegativos fue de 33.6%.

De manera similar, Dorigatti et al. (2018), reportó una eficacia de 57,5% en poblaciones menores de 9 años seropositivas y de 32.5% en las seronegativas. En cuanto a las poblaciones mayores o iguales de 9 años, se reportó eficacia del 72.8% en seropositivos y 39.2% en seronegativos.

Del mismo modo, Yang et al. (2018), informó en un análisis de eficacia de acuerdo a inmunidad de base y reporta una eficacia en el grupo de edad menor a 9 años de un 50.8% en seropositivos y 34.1% en seronegativos, para el grupo de edad mayores o iguales a 9 años, en los pacientes seropositivos la eficacia fue de 77.0% y 29.1% en seronegativos.

Sridhar et al. (2018), dio a conocer una eficacia en grupos de edad menores a 9 años tanto seropositivos de 70.0% y en seronegativos un 28.0%. A la vez presentó eficacia en el grupo de edad mayores o iguales de 9 años de 77.0% en seropositivos y 18.0% en población seronegativa.

En un estudio elaborado por Hadinegoro et al. (2015), se expresó una eficacia en menores de 9 años seropositivos de 70.1% en contraste al 14.4% en seronegativos. Así mismo en el grupo de edad mayor o igual a los 9 años la eficacia en seropositivos es de 81.9% y 52.5% en seronegativos.

Un solo estudio discute la disminución del riesgo relativo de hospitalización por dengue, comparando poblaciones de 2 a 16 años monotípicas, es decir, que han tenido una sola infección por dengue antes y multitípicas (aquellos que han tenido dos o más infecciones). Díaz-Granados et al. (2020), reportó una incidencia anual de hospitalización por dengue en pacientes monotípicos en el grupo vacuna de 0.3 en contraste a la incidencia anual de hospitalización de grupo placebo la cual fue 1.3. Lo cual se traduce a una reducción de RR de 75.3%, se mostró también una incidencia anual para hospitalización por dengue en pacientes multitípicos en el grupo de vacuna de <0.1 y 0.2 en grupo placebo, resultando en una reducción del riesgo relativo de 81.2%.

Reynales et al. (2020), en un análisis secundario de los datos de un ensayo clínico en Colombia presenta una eficacia general, es decir en contra de dengue virológicamente confirmado causado por cualquiera de los 4 serotipos; expresa una eficacia de 75.3% en pacientes previamente seropositivos y 48.7% en previamente seronegativos.

9.3 Inmunogenicidad

La inmunogenicidad fue reportada en 3 estudios. Los títulos presentados variaron en gran proporción entre los diferentes estudios para la vacuna CYD-TDV. El estudio de Kirstein et al. (2018), dividió para el reporte dos grupos de estudio uno que sigue el esquema estándar de vacunación (Dosis a los 0,6 y 12 meses) y otro con un esquema acortado (Dosis a los 0,2 y 6 meses) ambos medidos 28 días después de la tercera dosis, siendo mayor los títulos de anticuerpos ante todos los serotipos en el esquema acortado.

La inmunogenicidad de la vacuna TDV en el estudio de Tran et al. (2019) conducido en Singapur, presentó títulos de anticuerpos en mayor cantidad para DENV3 y DENV4 con GMT 10.3 y 16.1 respectivamente; expresó títulos menores en DENV1 con 5.86 y

DENV2 con 12.0 en grupo de vacunas en pacientes menores de 9 años, en contraste al grupo placebo del mismo rango de edad que reporta GMT de 5.0 para DENV 1 y DENV4 manifestando también GMT de 5.16 para DENV2 y 5.15 para DENV3.

En el mismo estudio, en el rango de edad mayor o igual a 9 años el grupo de vacunas presento GMT para DENV1 de 11.3, siguiendo DENV2 con 20.5, DENV3 presento 18.1 y 23.8 en DENV4. En comparación con el grupo de control que muestra GMT de 8.12 para DENV1, 8.57 en DENV2, 7.95 como resultado para DENV3 y 6.15 con respecto a DENV4.

En un estudio de seguimiento realizado por Park et al. (2020) en Singapur, de 5 a 6 años posterior al estudio previamente descrito se encontraron GMT en grupo vacunas en general fue para DENV1 el 37.7, seguido de DENV2 con 56.2, mostrando en DENV3, 105 y DENV4 expresando 123. En cuanto al seguimiento del grupo control se expresó un GMT de 18.1 en relación a DENV1, 21.5 para DENV2, 24.1 reportado en DENV3 y 39.8 presentado en DENV4.

En otro estudio por Tran et al. (2019) en Vietnam, se mostraron títulos de anticuerpos bastante elevados para el grupo de pacientes mayores o iguales de nueve años que recibieron la vacuna, con 125 y 224 para DENV1 y DENV2 respectivamente; además de presentar títulos elevados, aunque bastante menores en comparación a los otros serotipos, de 78.7 en DENV3 y 45.8 con respecto a DENV4. Esto se contrasta con los hallazgos encontrados en el grupo de control del mismo rango de edad expresando GMT de 77.7 en cuanto a DENV1, 173 para DENV2, 43.9 relacionado a DENV3 y 39.5 con respecto a DENV4.

Para el rango de edad menor de nueve años en el mismo estudio, el grupo vacunal presento GMT de 26.1 en relación a DENV1, DENV3 y DENV4, además DENV2 muestra 30.1. En cambio, el grupo placebo mostro GMT de 11.9 para DENV1, 14.8 en relación a DENV2, 8.87 en cuanto a DENV3 y 8.36 en DENV4.

9.4 Reacciones adversas

Dos estudios reportaron datos del riesgo relativo de hospitalización por dengue posterior a la aplicación de CYD-TDV. Sridhar et al. (2018), reportó un RR (Riesgo Relativo) de hospitalización en pacientes seropositivos menores a nueve años de 0.53 y de 2.24 en pacientes seronegativos, en ese mismo grupo de edad. En cuanto a los pacientes mayores o iguales de 9 años los pacientes seropositivos presentaron un RR de 0.21 en contraste al 1.46 del grupo seronegativo.

El estudio de Arredondo-García et al. (2018) que valoró el riesgo relativo al cuarto año post aplicación de la vacuna, expresó un RR de 0.36 en pacientes seropositivos menores a 9 años y 1.70 en pacientes seronegativos del mismo grupo de edad. Además, exhibió en pacientes seropositivos mayores o iguales a los 9 años un RR de 0.24 y en pacientes seronegativos también mayores o iguales a 9 años un RR de 0.94

Respecto a los efectos adversos, un artículo redactado por Kirstein et al. (2018) comparó las reacciones adversas y eventos adversos de pacientes que recibieron la vacuna en esquema de vacunación estándar (0,6 y 12 meses) versus esquema de vacunación acortado (0,2 y 6 meses) después de cada dosis. Para el grupo que recibió el esquema estándar se encontró una incidencia de reacciones adversas solicitadas de cualquier tipo de 63.6% para la primera dosis la cual baja a 39.6% para la tercera dosis. En cuanto a eventos adversos no previstos para la primera dosis mostró un 28.3% mientras que para la tercera dosis fue 19.4%. Esto se contrasta con el grupo que recibió el esquema acordado de vacunación donde las reacciones solicitadas fueron ligeramente más altas con 64.7% para la primera dosis y 43.9% en la tercera dosis aplicada. Sin embargo, los eventos adversos no serios no previstos fueron ligeramente menores presentado un 26.7% al momento de la primera dosis y 15.5% a la tercera dosis. Este estudio no reporta RA ni AE serios, tampoco muertes.

De manera similar, Park et al. (2020), comparó las reacciones tanto en sitio de inyección como sistémicas para grupos que recibieron la vacuna y en grupos que recibieron placebo. Se mostró que las reacciones en sitio de inyección fueron más comunes en el grupo de la vacuna con una incidencia general de 33%, donde la

reacción más común fue el dolor, también con 33% de incidencia, seguida de eritema con 1.1%. Esto se contrasta con la incidencia en el grupo de placebo con 25% siendo la única reacción el dolor. Las reacciones sistémicas en el grupo de vacunas también presentaron una mayor incidencia general de 38.6%, la reacción más común en este grupo fue la cefalea con 26.1%, seguida de mialgia la cual se presentó en el 23.9%, astenia en el 17.0%, malestar general en el 12.5% y la reacción sistémica menos común fue la fiebre, la cual fue presentada solo por el 2.6% de pacientes en este grupo. Las reacciones sistémicas también fueron menos comunes en el grupo placebo donde ningún paciente presentó fiebre y cuya reacción más común fue la mialgia con un 25.0%, seguida de astenia en un 14.3% de los pacientes y por último malestar general y cefalea ambas con un 10.7%

Así mismo, Villar et al. (2015), realizó un análisis de seguridad de la vacuna a los 28 días posteriores a cualquier inyección tanto en grupos en los que se aplicó la vacuna como en los que se aplicó placebo. Ambos grupos tuvieron una incidencia relativamente baja de eventos adversos graves con un 0.6% de los pacientes presentando este tipo de reacción en ambos grupos. En los eventos no graves no solicitados en general, la incidencia es bastante similar, ligeramente más alta en el grupo vacunal con un 44.6% versus el 44.0% del grupo control.

Algunos reportaron eventos adversos en el sitio de inyección, las reacciones solicitadas fueron más comunes en el grupo vacunal con un 50.8% en comparación al grupo placebo el cual reporta 42.4%, en cuanto a las reacciones no solicitadas no serias en sitio de inyección el grupo vacunal mostró un 0.7% en contraste al 0.5% presentado por el grupo placebo. En cuanto a las reacciones sistémicas el grupo placebo en esta ocasión mostró una incidencia de reacciones solicitadas ligeramente mayor al grupo vacunal con 69.5% comparado con 68.4%, al estratificar los eventos y reacciones adversas no solicitados sistémicas el grupo vacunal reportó un 0.5% y un 44.4% respectivamente. Esto se comparó con los resultados en el grupo placebo en el que un 0.3% de los pacientes mostró algún tipo de reacción adversa no sería no solicitada y un 43.7% de eventos adversos no serios no solicitados.

Gailhardou et al. (2016), realizó un análisis de seguridad tomando en cuenta las reacciones adversas que afectaron a las poblaciones del estudio entre los 9 a 60 años tanto en grupo vacunal como en grupo placebo.

En cuanto a desórdenes generales y condiciones en sitio de inyección el 2.8% de los pacientes en el grupo de vacunas presentaron algún tipo de reacción. La reacción más común fue el hematoma en el lugar de la inyección presentándose en 1.1% de los pacientes, seguido del prurito con incidencia de 0.7%, dolor mostrándose en 0.3%, induración con 0.2%, la reacción menos común fue hemorragia en sitio de inyección con menos del 0.1% de los pacientes presentando esta reacción. (Gailhardou et al.2016)

En el grupo placebo se presentó una incidencia de reacciones del 0.8%, la reacción más común fue el hematoma en lugar de inyección con 0.4%, seguido de prurito, dolor y hemorragia en sitio de inyección con 0.1%, la reacción menos común fue la induración del sitio de inyección con menos del 0.1% en este grupo. Los desórdenes gastrointestinales los cuales comprenden náusea, vómitos y diarrea fueron más comunes en el grupo vacunal con 0.7% en contraste al 0.3% presentado por el grupo placebo. El grupo de vacunas presentó una incidencia de trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos los cuales comprenden dolor orofaríngeo, tos y rinorrea de 0.5%, el grupo placebo no presentó este tipo de trastornos. (Gailhardou et al.2016),

En cuanto a trastornos del sistema nervioso, el único hallazgo fue mareo el cual fue reportado en el 0.2% del grupo vacunal y menos del 0.1% del grupo placebo. Los trastornos de piel y tejido subcutáneo fueron prácticamente inexistentes en el grupo de placebo con menos del 0.1% de incidencia poco significativos en grupo vacunal presentándose en el 0.1% de los casos. (Gailhardou et al.2016),

Para los trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo el grupo vacunal presentó artralgia y dolor de cuello en el 0.1% de los casos.

Los últimos trastornos analizados fueron los trastornos de la sangre y del sistema linfático donde 0.1% de los pacientes en el grupo de vacunas presentó linfadenopatía, el grupo placebo no presentó trastornos de este tipo. (Gailhardou et al.2016).

X. Discusión

La vacuna tetravalente, CYD-TDV o Dengvaxia®, es una de las pocas vacunas contra el dengue desarrolladas en la actualidad que ha sido probada de manera meticulosa en la última década en zonas endémicas de dengue, especialmente Asia y América Latina. En esta revisión se encontró una efectividad de la vacuna entre el 50.8% y el 70.1% en población menor a nueve años seropositiva, en la población del mismo grupo de edad que era seronegativa al inicio de los estudios se observó una eficacia entre 11.3% y 34.1%. También se revisó el grupo de edad mayor o igual a nueve años en el cual se demostró una eficacia entre 63.0% y 81.9% en pacientes seropositivos, en pacientes previamente seronegativos se encontró una eficacia entre 18.0% y 52.5%. Se refleja en este estudio que al estratificar los pacientes seropositivos en monotípicos y multítipicos, la vacuna goza de mayor efectividad en poblaciones multítipicas, es decir que han enfermado de dengue más de una vez y por tanto tienen títulos de anticuerpos en sangre de más de un serotipo del virus del dengue.

Lo anterior indica que CYD-TDV presenta una eficacia de vacunación moderada, por lo que debería ser valorada al momento de decidir su inclusión en esquemas nacionales, tomando en cuenta que su eficacia es mejor en pacientes previamente seropositivos que son mayores o iguales de 9 años y que su escenario ideal es el uso en pacientes multítipicos. La OMS (2018) recomienda que, si los países están sopesando la inclusión de la vacuna como parte del programa de control del dengue, se recomienda la estrategia de vacunación precedida de tamizaje.

Esta vacuna genera mayor cantidad de anticuerpos neutralizantes para DENV4 y DENV2 donde la población general que recibió el esquema regular de vacunación, es decir, dosis al mes 0,6 y 12, presentó GMT, es decir un promedio de anticuerpos en la población estudiada, entre 51.2 y 66.8 lo que se traduce a que más del 84% de la población estudiada presentó seropositividad para estos dos serotipos. En cuanto a los dos restantes DENV 3 se mostró prometedor con GMT de 45.7 relacionándose a

una seropositividad del 85.1%, DENV1 fue el serotipo con la respuesta más pobre generando GMT de 14.8 produciendo seropositividad solo en 52.7% de los casos.

Existe la alternativa de usar un esquema acelerado de la vacuna CYD-TDV el cual recomienda dosis en los meses 0,2 y 6 respectivamente, este tipo de esquema fue más efectivo contra DENV3 mostrando GMT de 59.3 es decir que muestra seropositividad en 90.7% de la población estudiada, seguido de DENV2 con GMT de 59.9 interpretado como un 88.0% de seropositividad. Este esquema muestra también alta eficacia en contra de DENV4 presentando GMT 83.1 traducido a un 86%, sin embargo, la respuesta ante DENV1 fue relativamente pobre, revelando GMT de 15.9 relacionado a un 56.5% de seropositividad en la población general. Al estratificar por edad, los títulos de anticuerpos y seropositividad fueron siempre mayores en población con edad superior o igual a nueve años independientemente del centro del estudio. Además, al comparar el grupo de vacunas versus el grupo placebo, el grupo que recibió la vacuna independientemente del esquema, edad o centro de estudio, siempre tuvo GMT e índice de seropositividad mayor. Además, solo un estudio realizó seguimiento a los 5 años posterior a la aplicación de vacunas mostrando que los títulos fueron mayores a través del tiempo en grupo de vacunas en comparación de grupo placebo.

Por tanto, es importante tomar en cuenta la eficacia según los serotipos que circulan en las zonas en las que se considere el uso de la vacuna, así como los cambios de serotipos a través del tiempo o temporada. Valorando cual esquema conviene más para la población diana, en cuanto al tiempo y respuesta inmune esperada.

Este producto biológico está autorizado en varios países donde el dengue es endémico; en casi todos ellos, está indicado para las personas de 9 a 45 años. El otorgamiento de la licencia a la CYD-TDV se basó principalmente en dos ensayos clínicos paralelos de la fase III, conocidos como CYD14 y CYD15, que incluyeron más de 30 000 niños de 10 países de Asia y América Latina donde el dengue es endémico. (OMS, 2018)

Se discute RR en dos estudios y reducción del mismo en uno. Se ha reportado un riesgo relativo de hospitalización posterior a la vacunación estratificado entre los grupos de edad menores a 9 años, así como en mayores o iguales de 9 años, al mismo tiempo cada grupo dividido en pacientes seropositivos y seronegativos. Los datos en esta revisión muestran que el RR de hospitalización es menor en pacientes seropositivos independientemente de la edad reportando un RR de 0.53 en el grupo menor de 9 años y 0.21 en el grupo mayor o igual a 9 años. Esto se contrasta con el incremento relevante de RR en los grupos seronegativos, con 2.24 en el grupo de pacientes menores a 9 años y RR de 1.46 en los mayores o iguales de 9 años.

De la misma manera en un seguimiento posterior a 4 años se reportaron resultados consistentes con los hallazgos anteriores en los cuales se reporta RR de 0.36 en población seropositiva menor a 9 años y RR de 1.70 en seronegativa. Cuando se compara al grupo mayor o igual de 9 años se encuentra RR de 0.24 en seropositivos y 0.94 en población seronegativa lo cual muestra una mejora marginal al cuarto año en comparación al estudio original. Por lo cual se determina que la vacuna es más segura en poblaciones seropositivas en general y presenta mejores resultados tanto a corto y largo plazo en poblaciones mayores a 9 años.

En poblaciones de 2 a 16 años en las cuales se calculó la reducción de RR de hospitalización, se encontró una incidencia anual de hospitalización de 0.3 en grupo monotípico vacunal versus el 1.3 del grupo placebo traduciéndose en una reducción del riesgo relativo del 75.3%. Al tomar en cuenta la población multitépica vacunal se encontró una incidencia anual de hospitalización menor al 0.1 y de 0.2 en el grupo placebo, reportando una reducción de RR del 81.2%. Esto continúa apoyando los datos que la vacuna es más efectiva en poblaciones multitépicas que en monotípicas y su mejor comportamiento es más favorable en el grupo vacunal en comparación con el grupo placebo.

No hay estudios sobre la aplicación de CYD-TDV en brotes de dengue y la OMS no considera que la aplicación de esta genere un impacto significativo para tal escenario (OMS, 2018) debido a que el esquema estándar tiene una duración de 12 meses se considera difícil la obtención de una respuesta inmunológica rápida; no obstante, con la implementación del esquema acelerado para CYD-TDV la recomendación de la OMS debe ser revalorada.

Se describen diversas reacciones tanto en sitio de inyección como sistémicas ante la vacuna, las cuales incluyen, pero no se limitan a: dolor, eritema e inflamación en cuanto a reacciones en sitio de inyección. Además de fiebre, cefalea, malestar general, mialgia y astenia en relación a las reacciones sistémicas. Sin embargo, algunas de estas reacciones también suceden en grupos que recibieron placebo.

Al revisar la seguridad de la vacuna, se debe de destacar que no se presentó ninguna muerte asociada a la vacuna en las poblaciones estudiadas. En cuanto a los eventos adversos serios se presentaron en un 0.6% de la población tanto en grupo placebo como en grupo vacunal. El resto de reacciones fueron no serias, ya sea locales o sistémicas siendo estas más comunes en las poblaciones en las que se aplicó la vacuna en esquema estándar en comparación al uso de placebo. Según la OMS, el grado de aceptación de las medidas de prevención contra el dengue, especialmente la vacuna es más alta en poblaciones que poseen mayor conocimiento de la enfermedad, así como poblaciones más afectadas por la misma. El nivel de evidencia de esta revisión se considera moderado porque la mayoría de los artículos son observacionales analíticos.

XI. Conclusiones

1. La experiencia del uso de la vacuna tetravalente contra el dengue en poblaciones de Asia y América Latina es prometedora y genera respuestas inmunes adecuadas en las poblaciones estudiadas. Se observó mejores resultados en poblaciones seropositivas con edad mayor o igual de nueve años. Si continúa esta tendencia con una mayor efectividad en el mismo grupo de edad con la misma inmunogenicidad, se presentaría el escenario ideal de uso en poblaciones que han enfermado de dengue más de una vez.

2. En cuanto al perfil epidemiológico, las poblaciones incluidas en el estudio fueron siempre de zonas endémicas de la enfermedad en países de Asia y América Latina, variando en edad de entre 2 a 60 años. Los estudios dividen sus resultados estratificando a los participantes en dos grupos de edad, uno mayor o igual a nueve años y otro menor a los 9 años, también se tomó en cuenta la inmunogenicidad al inicio de los estudios separando a los pacientes en grupos seropositivos y seronegativos.

3. 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 en poblaciones previamente seronegativas el riesgo relativo de eventos y reacciones adversas es significativamente mayor. Tomando en cuenta las condiciones recomendadas para el uso de la vacuna, se demuestra que es eficaz y segura, siempre y cuando las edades de las poblaciones seropositivas sean mayores o iguales a los nueve años.

4. Asimismo, la vacuna ha sido probada en múltiples países de Asia y América Latina en varios escenarios, la CYD-TDV fue bien tolerada en las poblaciones estudiadas, mostró una eficacia moderada en población seropositiva mayor o igual a 9 años con un rango entre 63% y 81.9% con un promedio de 74.48%, así como seguridad y reducción de hospitalización por dengue. Las poblaciones mostraron tan buen grado de aceptación a la vacuna que participaron en estudios de seguimiento y dosis de refuerzo de la misma.

XII. Recomendaciones

Tomando en cuenta la experiencia en el uso de la vacuna tetravalente en Asia y América Latina, con altos porcentajes de eficacia y seguridad, en las poblaciones vacunadas en zonas endémicas se realizan las siguientes recomendaciones:

Al Ministerio de Salud de Nicaragua:

1. Realizar ensayos clínicos controlados en poblaciones de alta endemicidad para valorar su uso en el esquema nacional de vacunación o en jornadas especiales de vacunación.
2. Fortalecer la red de diagnóstico serológico de dengue con el fin de determinar el momento adecuado del uso de la vacuna.
3. Diseñar estudios de costo-efectividad de la vacuna tetravalente contra el virus del dengue.

A los profesionales de Salud:

1. Aplicar la vacuna exclusivamente a poblaciones con una edad superior a los 9 años con estatus seropositivo.
2. Ante la dificultad de diagnóstico serológico de dengue en esta región, la vacuna se debe aplicar al momento del alta en casos altamente sospechosos de dengue por clínica.

A la Universidad Católica Redemptoris Mater:

1. Fortalecer las asignaturas de Epidemiología, Bioestadística e Inmunología, dándole prioridad al estudio de esta temática.
2. Considerar la inclusión de la asignatura Medicina tropical para incentivar el estudio de este tipo de patologías y generar posibles intervenciones en salud enfocadas en el manejo y control de estas enfermedades.

XIII. Referencias bibliográficas

- Arredondo-García, J. (2017). Primera Vacuna contra el dengue. *Revista Latinoamericana De Infectología Pediátrica*, 30(1), enero-marzo, 4-5. <https://www.medigraphic.com/pdfs/infectologia/lip-2017/lip171a.pdf>
- Arredondo-García, J., Hadinegoro, S., Reynales, H., Chua, M., Rivera, D., Chotpitayasunondh, T., Tran, N., Deseda, C., Wirawan, D., Cortés Supelano, M., Frago, C., Langevin, E., Coronel, D., Laot, T., Perroud, A., Sanchez, L., Bonaparte, M., Limkittikul, K., Chansinghakul, D., CYD-TDV Dengue Vaccine Study Group. (2018). Four-year safety follow-up of the tetravalent dengue vaccine efficacy randomized controlled trials in Asia and Latin America. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 24(7), 755-763. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.018>
- Ávila-Agüero, M., Camacho-Badilla, K., Brea-Del-Castillo, J., Cerezo, L., Dueñas, L., Luque, M. y Rocha, C. (2019). Epidemiología del dengue en Centroamérica y República Dominicana. *Revista Chilena De Infectología*, 36(6), 698-706. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182019000600698>
- Barba, J. (2014). Dengue. Problema que preocupa y ocupa a la salud pública. *Revista Latinoamericana De Patologías Clínicas Med Lab*, 61(2), 84-101. <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2014/pt142c.pdf>
- Biswal, S., Reynales, H., Saez-Llorens, X., Lopez, P., Borja-Tabora, C., Kosalaraksa, P. y Wallace, D. (2019). Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents. *New England Journal of Medicine*, 381(21), 2009-2019. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903869>

Bloch, K. (2015). Enfermedades infecciosas, 7. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1584§ionid=103054155>

Burgos, B., Loaiza, G., Solórzano, M. y Vasconez, L. (2019). Fisiopatología del dengue. *Revista Científica Mundo De La Investigación Y El Conocimiento*, 3(3), 622-642. [https://doi.org/10.26820/recimundo/3.\(3.Esp\).noviembre.2019.622-642](https://doi.org/10.26820/recimundo/3.(3.Esp).noviembre.2019.622-642).

Cervantes, W., y Clendenes, C. (2019.). Eficacia y seguridad de las vacunas contra el dengue: CYD- TDV, TDV y TV 003: Revisión sistemática. <https://repositorioacademico.upc.edu.pe/handle/10757/648786>

Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP) (2019). Seguridad de las vacunas. Contraindicaciones y precauciones. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; enero 2019. <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-3>

Dayan, G., Langevin, E., Forrat, R., Zambrano, B., Noriega, F., Frago, C., Bouckennooghe, A., Machabert, T., Savarino, S. y Diaz-Granados, C. (2020). Efficacy after 1 and 2 doses of CYD-TDV in dengue endemic areas by dengue serostatus. *Vaccine*. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.07.056>

Dayan, G., Langevin, E., Gilbert, P., Wu, Y., Moodie, Z., Forrat, R., Price, B., Frago, C., Bouckennooghe, A., Cortes, M., Noriega, F., y Diaz-Granados, C (2020). Assessment of the long-term efficacy of a dengue vaccine against symptomatic, virologically-confirmed dengue disease by baseline dengue serostatus. *Vaccine*, 38(19), 3531-3536. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.03.029>

Díaz Granados, C. Langevin, E., Bonaparte, M., Sridhar, S., Machabert, T., Dayan, G., Forrat, R. y Savarino, S. (2020). CYD-TDV dengue vaccine performance by baseline immune profile (monotypic/multitypic) in dengue seropositive

individuals. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa304>

Dorigatti, I., Donnelly, C., Laydon, D., Small, R., Jackson, N., Coudeville, L. y Ferguson, N. (2018). Refined efficacy estimates of the Sanofi Pasteur dengue vaccine CYD-TDV using machine learning. *Nature Communications*, 9(1), 3644. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06006-6>

Fundación IO (2020). Dengue. Disponible en: <https://bit.ly/314xRxh>

Gailhardou, S., Skipetrova, A., Dayan, G., Jezowski, J., Saville, M., Van der Vliet, D., y Wartel, T. (2016). Safety Overview of a Recombinant Live-Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine: Pooled Analysis of Data from 18 Clinical Trials. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 10(7), e0004821. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004821>

Giglio, N., Bakir, J. y Gentile, A. (2018). Eficacia, efectividad e impacto en vacunas: ¿es lo mismo?. *Hospital De Niños Ricardo Gutiérrez*, 60(268), 34-41.. <http://revistapediatria.com.ar/wp-content/uploads/2018/05/268-07-Eficacio-Giglio.pdf>

Godói, I., Santos, A., Reis, E., Lemos, L., Brandão, C., Alvares, J., Acurcio, F. Godman, B. y Guerra, A. (2017). Consumer Willingness to Pay for Dengue Vaccine (CYD-TDV, Dengvaxia®) in Brazil; Implications for Future Pricing Considerations. *Frontiers in Pharmacology*, 8, 41. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00041>

Gotera, J., Valero, N., Avila, A., Bermudez, V., Chacin, M. y Linares, J. (2019). Seroprevalencia de la infección por dengue en pacientes del centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas Dr. Félix Gómez, Venezuela. *Archivos Venezolanos De Farmacología Y Terapéutica*, 38(6), 729-733. http://190.169.30.98/ojs/index.php/rev_aavft/article/view/17608

- Guy, B., Briand, O., Lang, J., Saville, M. y Jackson, N. (2015). Development of the Sanofi Pasteur tetravalent dengue vaccine: One more step forward. *Vaccine*, 33(50), 7100-7111. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.09.108>
- Guy, B., Noriega, F., Ochiai, R. L., L'azou, M., Delore, V., Skipetrova, A., Verdier, F., Coudeville, L., Savarino, S. y Jackson, N. (2017). A recombinant live attenuated tetravalent vaccine for the prevention of dengue. *Expert Review of Vaccines*, 16(7), 1-13. <https://doi.org/10.1080/14760584.2017.1335201>
- Hadinegoro, S., Arredondo-García, J. Capeding, M. R., Deseda, C., Chotpitayasunondh, T., Dietze, R. y Saville, M. (2015). Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease. *New England Journal of Medicine*, 373(13), 1195-1206. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1506223>
- Hernández-Ávila, M., y Santos-Preciado, J. (2016). Análisis de la evidencia sobre eficacia y seguridad de la vacuna de dengue CYD-TDV y su potencial registro e implementación en el Programa de Vacunación Universal de México. *Salud Pública De México*, 58(2), 71-83. <http://dx.doi.org/10.21149/spm.v58i1.7670>
- Khetarpal, N., y Khanna, I. (2016). Dengue Fever: Causes, Complications, and Vaccine Strategies. [Fiebre del dengue: Causas, complicaciones y estrategias de vacunación.] *Journal of Immunology Research*, 2016, 1-14. <https://doi.org/10.1155/2016/6803098>
- Kirstein, J., Douglas, W., Thakur, M., Boaz, M., Papa, T., Skipetrova, A., y Plennevaux, E. (2018). Immunogenicity of the CYD tetravalent dengue vaccine using an accelerated schedule: Randomised phase II study in US adults. *BMC Infectious Diseases*, 18(1), 475. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3389-x>

Larson, H., Hartigan-Go, K., y de Figueiredo, A. (2019). Vaccine confidence plummets in the Philippines following dengue vaccine scare: Why it matters to pandemic preparedness. *Human Vaccines y Immunotherapeutics*, 15(3), 625-627. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1522468>

López-Gatell, H., Alpuche-Aranda, C., Santos-Preciado, J., y Hernández-Ávila, M. (2016). Dengue vaccine: Local decisions, global consequences. *Bulletin of the World Health Organization*, 94(11), 850-855. <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.15.168765>

Ministerio de Salud de Nicaragua (2019). Mapa salud de Nicaragua. <http://mapasalud.minsa.gob.ni/>

Munar, B., Parra, J., y Panduro, M. (2019). Amplificación de la infección dependiente de anticuerpos en la inmunopatogénesis del dengue grave, implicaciones para el desarrollo y uso de las vacunas. *Acta Biológica Colombiana*, 24(3), 439-451. <https://doi.org/10.15446/abc.v24n3.79410> .

Organización Mundial de la Salud (2020). Dengue y dengue grave. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>

Organización Mundial de la Salud. Dengue vaccine: WHO position paper – July 2016. *Weekly epidemiological record*. 2016;91:349-364. https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/who_pp_dengue_july_2016_ES.pdf

Organización Mundial de la Salud. Dengue vaccine: WHO position paper – September 2018. *Weekly epidemiological record*. 2018;93(36):457-476. https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/PP_dengue_2018_S_P.pdf

Organización Panamericana de la Salud (2017). Estrategia de Gestión Integrada para la prevención y control del dengue en la Región de las Américas. Washington, D.C.:OPS;2017. <https://bit.ly/2TiSNNJ>

Park, J., Archuleta, S., Oh, M.- Shek, L. Jin, J., Bonaparte, M., Fargo, C., y Bouckenoghe, A. (2020). Immunogenicity and safety of a dengue vaccine given as a booster in Singapore: A randomized Phase II, placebo-controlled trial evaluating its effects 5-6 years after completion of the primary series. *Human Vaccines y Immunotherapeutics*, 16(3), 523-529. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1661204>

Reyes-Cadena, A. (2020). Vacuna de dengue. *Acta Pediátrica De México*, 41(2), 99-104. <https://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2020/apm202f.pdf>

Reynales, H., Carrasquilla, G., Zambrano, B., Cortés S, Machabert, T., Jing, J., Pallardy, S., Haney, O., Faccini, M., Quintero, J., y Noriega, F. (2020). Secondary Analysis of the Efficacy and Safety Trial Data of the Tetravalent Dengue Vaccine in Children and Adolescents in Colombia. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 39(4), e30-e36. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002580>

Schulz, K., Altman, D., & Moher, D. (2010). CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*, 340(mar23 1), c332-c332. <https://doi.org/10.1136/bmj.c332>

Scott, L. (2016). Tetravalent Dengue Vaccine: A Review in the Prevention of Dengue Disease. *Drugs*, 76(13), 1301-1312. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0626-8>

Silva, A. y Harris, E. (2017). Which Dengue Vaccine Approach Is the Most Promising, and Should We Be Concerned about Enhanced Disease after Vaccination? *Cold*

Spring Harbor Perspectives in Biology, 10(6).
<https://dx.doi.org/10.1101%2Fcshperspect.a029371>

Silveira, L. Tura, B., y Santos, M. (2019). Systematic review of dengue vaccine efficacy. *BMC Infectious Diseases*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4369-5>

Sridhar, S., Luedtke, A., Langevin, E., Zhu, M., Bonaparte, M., Machabert, T., Diaz Granados, C. (2018). Effect of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy. *New England Journal of Medicine*, 379(4), 327-340.
<https://doi.org/10.1056/nejmoa1800820>

STROBE. (2009) Herramienta de verificación STROBE. Consultado el 05 de Agosto de 2020, de <https://www.strobe-statement.org/index.php?id=available-checklists>

Tejada, R., Anaya, E., y Huaman, K. (2018). Eficacia y seguridad de la vacuna contra el dengue. *Serie De Revision Rapida*, 1, 1-21.
<https://repositorio.ins.gob.pe/handle/INS/1069?show=full>

Thomas, S. y Yoon, I.-K. (2019). A review of Dengvaxia®: Development to deployment. *Human Vaccines y Immunotherapeutics*, 15(10), 2295-2314.
<https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1658503>

Tran, N. H., Chansinghakul, D., Chong, C. Y., Low, C. Y., Shek, L. P., Luong, C. Q., Fargo, C., Wartel, T. A., Sun, S., Skipetrova, A., & Bouckennooghe, A. (2019). Long-term immunogenicity and safety of tetravalent dengue vaccine (CYD-TDV) in healthy populations in Singapore and Vietnam: 4-year follow-up of randomized, controlled, phase II trials. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 15(10), 2315-2327.
<https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1578595>

Villar, L, Rivera-Medina, D., Arredondo-García, J., Boaz, M., Starr-Spires, L., Thakur, M. y Dayan, G. (2013). Safety and Immunogenicity of a Recombinant Tetravalent Dengue Vaccine in 9–16 Year Olds. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 32(10), 1102-1109. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31829b8022>

Yang, Y., Meng, Y., Halloran, M., y Longini, I. (2018). Dependency of Vaccine Efficacy on Preexposure and Age: A Closer Look at a Tetravalent Dengue Vaccine. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 66(2), 178-184. <https://doi.org/10.1093/cid/cix766>

XIV. Anexos

Anexo N °1: Formulario de obtención de datos

ID: ____

Título del estudio: _____

Autores: _____ Año de publicación: _____

Número de participantes: _____ Tipo de estudio: _____

Intervención aplicada: _____

Resultados		
Eficacia	Efectos Adversos	Seguridad

Anexo N^o2: Tabla de resumen de hallazgos 1

Numero de Artículo (ID)	Autores	Tipo de Publicación	Año de publicación	País de Origen	Idioma de publicación	Publicado en
1	Guy et al.	Artículo de revista académica	2017	Puerto Rico	Inglés	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28590795/
2	Thomas et al.	Artículo de revista académica	2019	Puerto Rico	Inglés	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31589551/
3	Hernandez-Avila et al.	Artículo de revista académica	2016	México	Español	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26879510/
4	Dayan et al.	Artículo de revista académica	2020	Puerto Rico	Inglés	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X20303844
5	Diaz-Granados et al.	Artículo de revista académica	2020	Puerto Rico	Inglés	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32198515/
6	Yang et al.	Artículo de revista académica	2018	Puerto Rico	Inglés	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29020332/
7	Guy et al.	Artículo de revista académica	2015	Puerto Rico	Inglés	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26475445/
8	Shidhar et al.	Artículo de revista académica	2018	Puerto Rico	Inglés	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29897841/

9	Dayan et al.	Artículo de revista académica	2020	Puerto Rico	Inglés	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32773243/
10	Hadinegoro et al.	Artículo de revista académica	2015	Puerto Rico	Inglés	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26214039/
11	Villar et al,	Artículo de revista académica	2015	Puerto Rico	Inglés	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25365753/
12	Arredondo-García et al.	Artículo de revista académica	2018	Puerto Rico	Inglés	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29408333/
13	Park et al.	Artículo de revista académica	2020	Puerto Rico	Inglés	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31464558/
14	Sáez-Llorens et al.	Artículo de revista académica	2018	Puerto Rico	Inglés	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29122463/
15	Kirstein et al.	Artículo de revista académica	2018	Puerto Rico	Inglés	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30241510/
16	Tran et al.	Artículo de revista académica	2019	Puerto Rico	Inglés	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30724660/
17	Dorigatti et al.	Artículo de revista académica	2018	Puerto Rico	Inglés	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30194294/
18.	Gailhardou et al	Artículo de revista académica	2016	Puerto Rico	Inglés	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27414655/

19.	Reynales et al.	Artículo de revista académica	2020	Puerto Rico	Inglés	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32040014/
20.	Scott	Artículo de revista académica	2016	Puerto Rico	Inglés	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27506852/

Anexo N^o3: Tabla de resumen de hallazgos 2

Numero de Artículo (ID)	Diseño de investigación	Periodo de muestra	Variables estudiadas	Principales resultados	Conclusiones del estudio	Puntaje STROBE	Puntaje CONSORT
1.	Cohorte	2011-2012	País, edad, diseño.	El porcentaje de pacientes entre 2 y 60 años que reportaron reacciones adversas fue muy bajo, solo 0.3% de los pacientes se excluyeron por motivos de seguridad.	Al final del desarrollo de los estudios clínicos se ha demostrado de manera consistente que la vacuna es segura y eficaz en grupos de edad mayor a 9 años.	20/22	N/A
2.	Cohorte	2000-2018	Propósito, diseño del estudio, hallazgos, impacto.	La seguridad aguda de la vacuna es comparable a la de la vacuna de la fiebre amarilla.	La mayor presencia de anticuerpos al mes número 13 está relacionada a menor riesgo de dengue sintomático de cualquier tipo.	19/22	N/A
3.	Descriptivo	2012-2015	Eficacia general, riesgo relativo de hospitalización por dengue confirmado.	Existe la probabilidad de mayor frecuencia de hospitalización por dengue	Seguridad adecuada de la vacuna en los primeros 25 meses. La evidencia muestra mayor eficacia	19/22	N/A

				varios años después.	contra DENV3 y 4, menor para DENV1 y no protección por DENV2.		
4.	Cohorte	No especificado	Eficacia de la vacuna, serotipo del virus, seroestatu s.	El estudio muestra protección sintomática a contra el dengue en menores de 9 años previamente seropositivos con 39.3%.	CYD-TDV mostro eficacia a largo plazo en percipientes seropositivos mayores a 9 años con evidencia de persistencia hasta seis años luego de la primera dosis.	20/22	N/A
5.	Casos/control	No especificado	Grupo de edad, base de referencia a estatus del dengue, grupo de vacuna, grupo control.	Los títulos de anticuerpos neutralizantes fueron más altos en pacientes multitipicos en contraste a los monotípicos, aunque los monotípicos tuvieron un incremento en la titulación de anticuerpos.	CYD-TDV está asociado a protección significativa contra dengue sintomático y hospitalización por dengue. La magnitud del efecto de la vacuna es consistente con los reportes de mejor actividad con seropositividad.	19/22	N/A

6.	Casos control	No especificado	Grupo de edad, eficacia de vacuna en seropositivos, eficacia de vacunas en seronegativas	Se realizaron curvas de supervivencia para ambos grupos y se muestra un buen efecto en población seropositiva. El incremento de edad no parece estar asociado con curvas de supervivencia más separadas para Denv2.	Se estimó una mayor diferencia entre los grupos seropositivos y seronegativos de edad mayor a 9 años con un 73.4% vs 34.6% y 80.6% vs 23.6% para mayores de 12 años.	20/22	N/A
7.	Observación Analítica , casos y controles	No especificado	Hospitalización y dengue severo en pacientes seropositivos, Hospitalización y enfermedad severa en pacientes seronegativos.	En todos los grupos de edad la duración de fiebre, síntomas y hospitalización no fue diferente entre los grupos de control y vacunas. Sin embargo, existe riesgo más alto de trombocitopenia severa y	Los hallazgos apoyan la hipótesis que, ante la ausencia de exposición previa al dengue, la vacuna imita parcialmente a una infección primaria e incrementa el riesgo de dengue severo en infecciones subsecuentes similares a la asociación	20/22	N/A

				riesgo de fuga de plasma en el grupo vacuna.	epidemiológica de una segunda infección natural de dengue.		
8.	Observacional Analítico, cohorte	No especificado	Título de anticuerpos promedio según serotipo, relación promedio de títulos de anticuerpos, número de participantes a evaluar.	La eficacia de la vacuna en el grupo de edad mayor a 9 años entre la dosis 1 y dos y entre la dosis 2 y 3 fue mayor al 75% en un periodo de 6 meses desde la primera vacuna.	Las estimaciones de la eficacia de la vacuna después de las dosis 1 y 2 fueron similares a las observadas después de la dosis 3 en participantes seropositivos de 9 años o más. En los participantes seropositivos de 6 a 8 años, la vacuna demostró ser eficaz a partir de la segunda dosis.	20/22	N/A
9.	Observacional Analítico	No especificado	Edad, casos de dengue grupo control, incidencia anual grupo control. Casos de dengue grupo de control,	El riesgo relativo de dengue virológicamente confirmado fue de 1.04 en CYD14 y 0.53 en CYD15 para hospitaliza	Aunque la mayor incidencia inexplicable de hospitalización por dengue en el tercer año entre los niños menores de 9 años debe vigilarse	20/22	N/A

			incidencia anual del grupo de control.	ciones y efectos adversos severos.	cuidadosamente durante el seguimiento a largo plazo, el riesgo entre los niños de 2 a 16 años de edad era menor en el grupo de la vacuna que en el grupo de control.		
10.	Observacional Descriptivo	No especificado	Edad, Sexo, seguridad inmunogenicidad, grupo de vacunas, grupo de control	La vacuna CYD-TDV tenía una eficacia del 60,8% contra la DVC sintomático o después de un programa de vacunación de tres dosis en niños de entre 9 y 16 años También se encontró eficacia específica del serotipo contra los cuatro serotipos, incluyendo el serotipo 2.	La vacuna contra el dengue CYD-TDV fue eficaz contra el DCV y el DCV grave y dio lugar a menos hospitalizaciones por DCV en cinco países de América Latina donde el dengue es endémico.	21/22	N/A

11.	Observaciona l Descriptivo	No se especifica	Edad, Disponibili dad. Duración de datos de seguimient o	Los resultados mostraron que el perfil general de reactogeni cidad y seguridad de la vacuna CYD-TDV, incluyendo reacciones solicitadas , eventos adversos no solicitados , fue satisfactori a y comparabl e a la del placebo en todos los grupos de edad.	El perfil de seguridad no se vio influenciado por el estado serológico de referencia del dengue ni por las dosis sucesivas de la vacuna CYD-TDV. Además, los EA reportados fueron transitorios y principalment e de leve a moderado.	20/22	N/A
12.	Estudio aleatorio	2011-2013	Edad, Origen racial, Estado de seropositivi dad.	Los anticuerpo s del dengue y los porcentaje s de seropositiv os de Los participant es aumentaro n para todos los serotipos después de la tercera	La vacuna viva atenuada contra el CYD-TDV administrada en un esquema comprimido en un entorno no endémico puede provocar respuestas de anticuerpos similares a las del esquema	N/A	25/25

				La dosis de CYD-TDV.	CYD-TDV autorizado		
13.	Ensayo Clínico	2009-2010, 2016-2017	Edad, síntomas, severidad, porcentaje del grupo de vacunas, porcentaje del grupo de placebo.	Aumentaron en todos los serotipos en 1,74 a 3,58 veces después de la dosis de refuerzo, mientras que en el grupo de placebo no se observaron aumentos perceptibles.	La media geométrica de los anticuerpos neutralizadores del dengue, para cada uno de los cuatro serotipos de dengue fueron evaluados en sueros recolectados antes y 28 días después de las inyecciones de refuerzo.	N/A	25/25
14.	Observación Analítica	No se especificó	Inmunogenicidad, Protección Eficacia, Reactogenicidad, Seguridad	Eficacia protectora contra VCD en el individuo respectivo de ensayos fue 60,8 y 56,5% el cual, durante la fase de vigilancia activa de 25 meses, CYD-TDV también proporcionó eficacia	Se recomendó que los países con alta endemicidad de dengue se debe considerar la posibilidad de introducir CYD-TDV como parte de una estrategia de prevención de enfermedades para reducir	21/22	N/A

				protectora contra VCD, dengue severo.	la carga de morbilidad.		
15.	Ensayo Clínico	No se identificó	Punto en el tiempo, titulación media de anticuerpo para el grupo de la vacuna, titulación media de anticuerpo para grupo placebo menor a 9 años, titulación media de anticuerpo para grupo placebo mayor a 9 años.	Se observaron reacciones adversas tras la administración de CYD-TDV en 6,3% (IC 95% 2,9-11,5) de los participantes de <9 años, comparado con el 4,5% (IC 95% 3,1-6,2) en el grupo de edad ≥9. Hubo tres casos de dengue durante los cuatro años de seguimiento, todos los cuales ocurrieron en el grupo de la vacuna; de estos, dos fueron confirmados.	Se demostró que el largo plazo Inmunogenicidad, fue bien tolerado durante cuatro años después de la tercera dosis de la vacuna.	N/A	25/25

16.	Estudio observacional analítico -	No especificado	Porcentaje de caso de seroestatus conocidos, porcentaje de seroestatus desconocidos, Edad, Género, país	El 3,6% (155/4251) de los sujetos con un estado serológico de referencia conocido y el 4% (1242/29.527) de los sujetos con base desconocida serostatus fueron casos; la diferencia entre estas proporciones es no es estadísticamente significativo.	La importancia y la consistencia de la tendencia de la edad en la vacuna Y la eficacia entre los sujetos seronegativos de referencia fue confirmada por los resultados de la regresión lineal ponderada de la vacuna.	21/22	N/A
17.	Ensayo clínico	No especificado	Gravedad, estudiada, resultado	Del año 1 al año 4, 233 y 228 participantes tuvieron al menos un episodio de hospitalización. DCV en los grupos vacunados (n = 22603) y placebo (n	El beneficio-riesgo general se mantuvo positivo en las personas mayores: 9 años hasta el año 4, aunque el efecto protector fue menor en los años 3 y 4 que en los años 1 y 2.	N/A	20/22

				= 11 301), respectivamente (RR = 0,511; IC del 95%).			
18.	Observaciona l Descriptivo	No especificado	Casos, número de sujetos, incidencia anual, episodios. Ambos grupos.	Durante la fase activa en los primeros dos años, 2798 episodios febriles fueron reportados en el grupo de la vacuna en contraste a los 1486 en el grupo de control. En la fase hospitalari a entre el tercer y cuarto año se dieron un total de 74 episodios. En los últimos años del estudio entre el cuarto y sexto año se dieron un total de 568 episodios febriles en contraste	Los resultados observados en la población de estudio en Colombia se demostró una eficacia de vacuna para cualquiera de los 4 serotipos al cabo de 25 meses de 67.5%.	20/20	

				de 621 del control.			
--	--	--	--	------------------------	--	--	--

Anexo N^o4: Tabla de resumen de hallazgos de artículos excluidos

Numero de Artículo	Autor (es)	Título de la investigación	Criterio que no cumple	Publicado en
1.	M. Asadi Karam *, M. Oloomi, M. Habibi, S. Bouzari	Construction and evaluation of vaccine candidate fimH/fliC against Escherichia coli urinary tract infection	Fuera del periodo del estudio	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3434642/
2.	Capeding 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	Fuera del periodo del estudio	https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(14)61060-6/fulltext
3.	Bauer et al.	A Phase II, Randomized, Safety and Immunogenicity Trial of a Re-Derived, Live-Attenuated Dengue Virus Vaccine in Healthy Children and Adults Living in Puerto Rico	Vacuna Diferente	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26175027/
4.	Ferguson et al.	Benefits and risks of the Sanofi-Pasteur dengue vaccine:	Estudio prospectivo	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27701113/

		Modeling optimal deployment		
5.	Martínez-Vega et al.	A prospective cohort study to assess seroprevalence , incidence, knowledge, attitudes and practices, willingness to pay for vaccine and related risk factors in dengue in a high incidence setting	Estudio prospectivo	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27887591/
6.	Becker et al.	Assessing dengue vaccination impact: Model challenges and future directions	Sub-Analysis	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27461457/
7.	Lee et al.	A multi-country study of dengue vaccination strategies with Dengvaxia and a future vaccine candidate in three dengue-endemic countries: Vietnam, Thailand, and Colombia	Vacuna diferente	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X18303281
8.	L'Azoua et al.	Dengue seroprevalence : data from the clinical development	Datos en estudio son antiguos	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29800279/

		of a tetravalent dengue vaccine in 14 countries (2005-2014)		
9.	Annelies Wilder-Smith y Eduardo Massad	Age specific differences in efficacy and safety for the CYD-tetravalent dengue vaccine	Estudio basado en opiniones de expertos, sesgo de selección, autor de estudio está directamente relacionado al desarrollo de la vacuna	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26775653/
10.	Moris et al.	Cell-mediated immune responses to different formulations of a live-attenuated tetravalent dengue vaccine candidate in subjects living in dengue endemic and non-endemic regions	Sub-analysis	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30829100/
11.	A.Shet y G. Kang	Towards a better understanding of priorities and progress	estudio prospectivo	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971219301353
12.	Coronel et al.	Guidelines on the quality, safety and efficacy of dengue tetravalent vaccines (live, attenuated)	Sub-analysis/ estudio basado en opinion de expertos.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30986790/

13.	Jon Cohen	Controversy over dengue vaccine risk	Sub-analysis	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31488666/
14.	Wilder-Smith et al.	Deliberations of the SAGE working group on the use of CYD-tetravalent dengue vaccine: revised recommendations A	Estudio basado en opiniones de expertos, sesgo de selección, autor de estudio está directamente relacionado al desarrollo de la vacuna	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X19308941
15.	Deng et al.	A Review on Dengue Vaccine Development	Vacuna Diferente.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32024238/
16.	Tricou et al.	Safety and immunogenicity of a single dose of a tetravalent dengue vaccine with two different serotype-2 potencies in adults in Singapore: A phase 2, double-blind, randomised, controlled trial	Vacuna Diferente	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31843269/
17.	Tricou et al.	Safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine in children aged 2–17 years: a randomised, placebo-controlled,	Vacuna Diferente	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32197107/

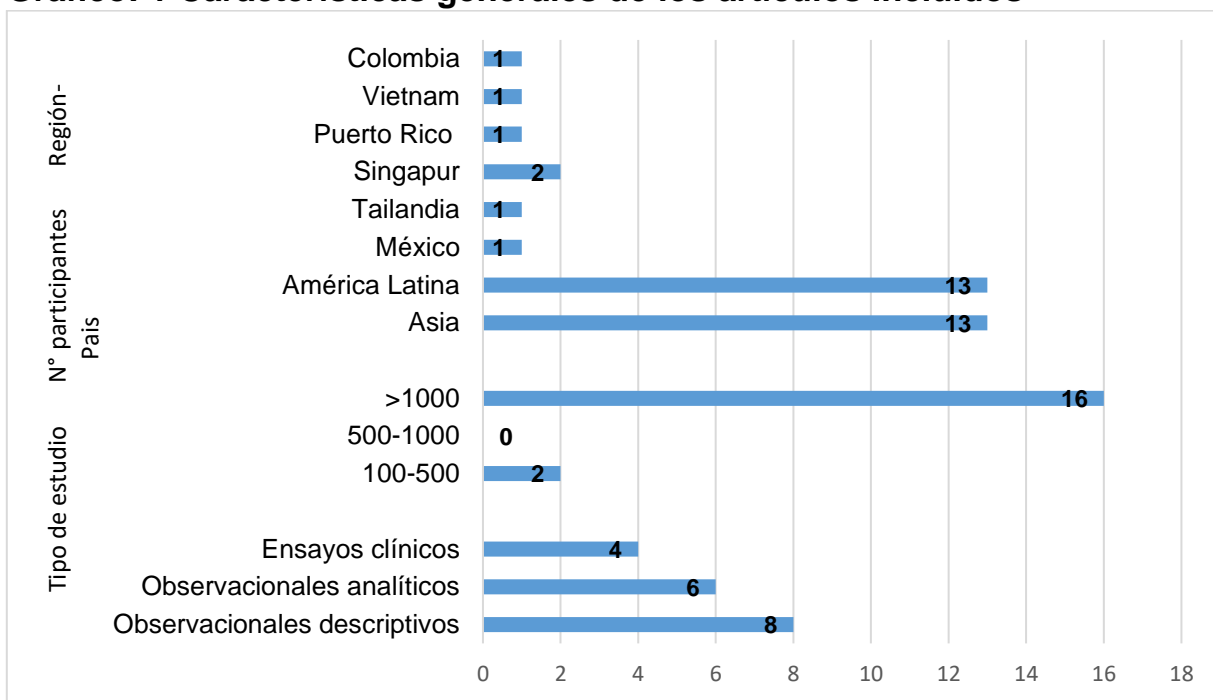
		phase 2 trial		
--	--	---------------	--	--

Anexo N°5: Tabla 1 estadísticas descriptivas

Variable	n	%
Tipos de estudio		
Observacionales descriptivos	8	44.44
Observacionales analíticos	6	33.33
Ensayos clínicos	4	22.22
Número de participantes		
100-500	2	11.11
500-1000	0	
>1000	16	88.89
País de origen		
Asia	13	72.22
América Latina	13	72.22
México	1	5.56
Tailandia	1	5.56
Singapur	2	11.11
Puerto Rico	1	5.56
Vietnam	1	5.56
Colombia	1	5.56

Fuente:Elaborado a partir de la información extraída de los artículos primarios seleccionados para este estudio.

Gráfico: 1 Características generales de los artículos incluidos



Fuente: Tabla 1

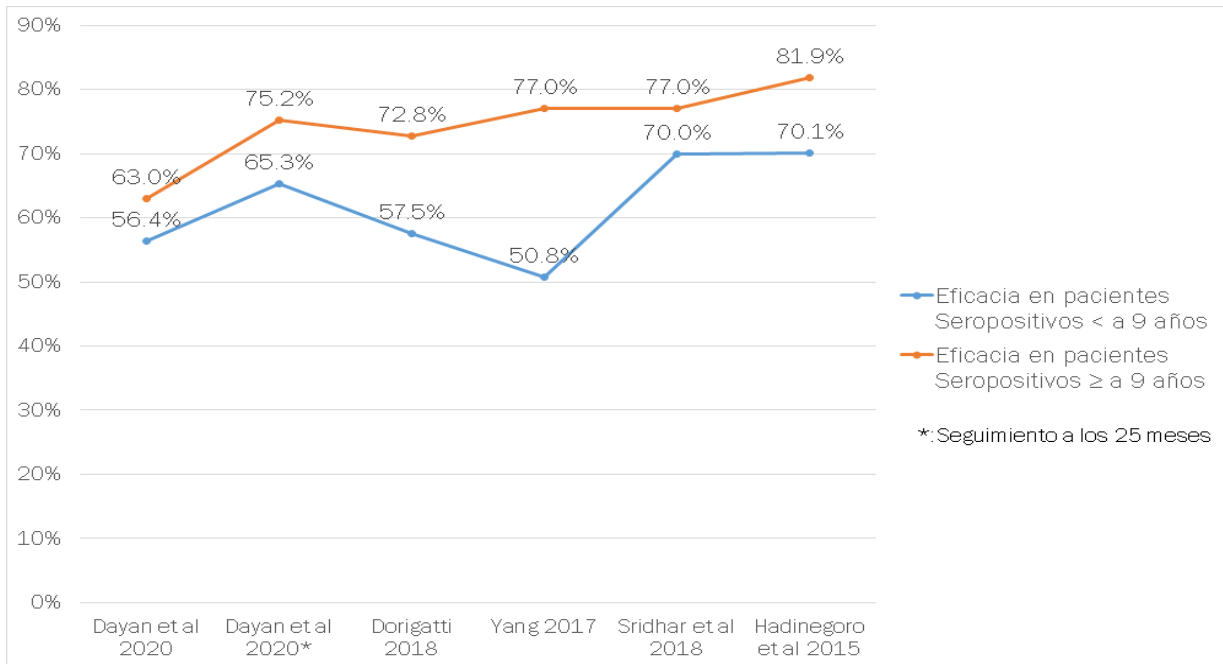
Anexo N°6: Tabla 2 Resumen de eficacia vacunal según seroestatus

Autor	Eficacia en pacientes Seropositivos		Eficacia en pacientes Seronegativos	
	< a 9 años	≥ a 9 años	≥ a 9 años	< a 9 años
Dayan et al 2020	56.40%	63.00%	20.50%	29.00%
Dayan et al 2020*	65.30%	75.20%	33.60%	11.30%
Dorigatti 2018	57.50%	72.80%	39.20%	32.50%
Yang 2017	50.80%	77.00%	29.10%	34.10%
Sridhar et al 2018	70.00%	77.00%	18.00%	28.00%
Hadinegoro et al 2015	70.10%	81.90%	52.50%	14.40%

Fuente: Elaborado a partir de la información extraída de los artículos primarios

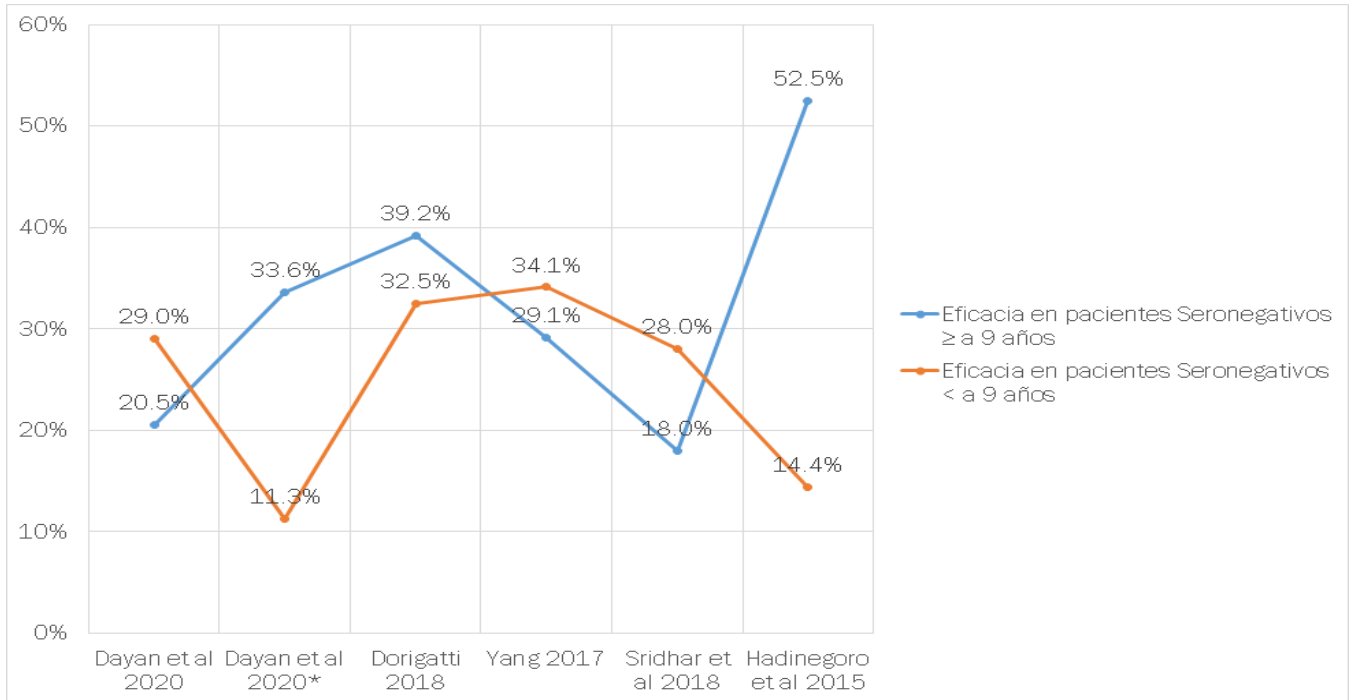
seleccionados para este estudio. *: Seguimiento a los 25 meses de la primera dosis

Gráfico 2: Eficacia vacunal en pacientes seropositivos



Fuente (s): Tabla 2

Gráfico 2.1: Efectividad vacunal en pacientes seronegativos



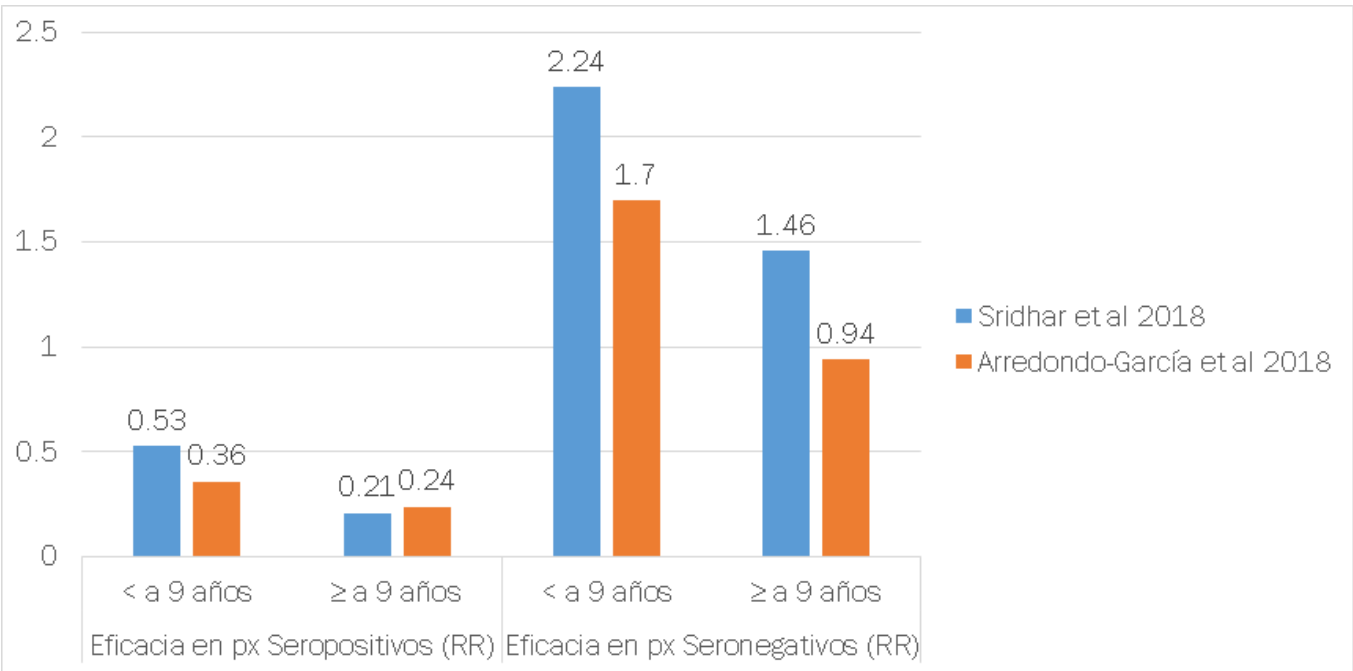
Fuente: Tabla 2

Anexo N°7: Tabla 3 Resumen de riesgo relativo de hospitalización.

Autor	Eficacia en pacientes Seropositivos (RR)		Eficacia en pacientes Seronegativos (RR)	
	< a 9 años	≥ a 9 años	< a 9 años	≥ a 9 años
Sridhar et al 2018	0.53	0.21	2.24	1.46
Arredondo-García et al 2018	0.36	0.24	1.70	0.94

Fuente: Elaborado a partir de la información extraída de los artículos primarios seleccionados para este estudio.

Gráfico 3: Riesgo relativo de hospitalización en población estudiada.



Fuente: Tabla 3

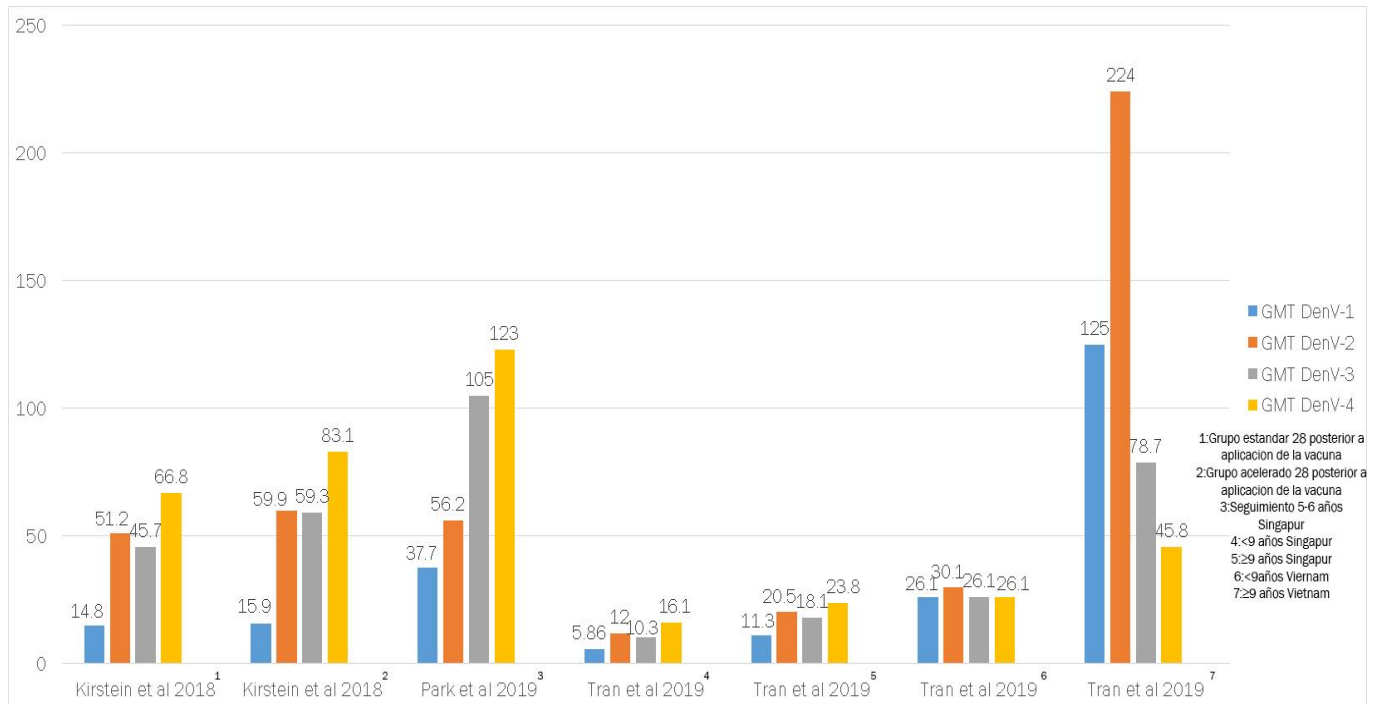
Anexo N°8: Tabla 4 Resumen de inmunogenicidad en grupo vacunal.

Autor	GMT DenV-1	% seropo sitivo	GMT DenV-2	% seropo sitivo	GMT DenV-3	% seropo sitivo	GMT DenV-4	% seropo sitivo	Nota
Kirstein et al 2018	14.8	52.7	51.2	84.0	45.7	85.1	66.8	86.4	Grupo estándar 28 días post dosis 3
Kirstein et al 2018	15.9	56.5	59.9	88.0	59.3	90.7	83.1	86.0	Grupo acelerado 28 días post dosis 3
Park et al 2019	37.7	N/A	56.2	N/A	105	N/A	123	N/A	Seguimiento a 5-6 años singapur
Tran et al 2019	5.86	23.5	12.0	47.1	10.3	53.3	16.1	58.8	Menores de nueve años singapur
Tran et al 2019	11.3	67.1	20.5	81.7	18.1	81.4	23.8	97.2	Mayores de nueve años singapur
Tran et al 2019	26.1	51.4	30.1	59.5	26.1	64.9	26.1	73.0	Menores de nueve años Vietnam

Tran et al 2019	125	92.7	224	97.6	78.7	97.6	45.8	92.7	Mayores de nueve años vietnam
------------------------	-----	------	-----	------	------	------	------	------	-------------------------------

Fuente (s): Tran et al (2019), Kirstein et al (2018).

Gráfico 4: GMT por serotipo de dengue en grupo vacunal



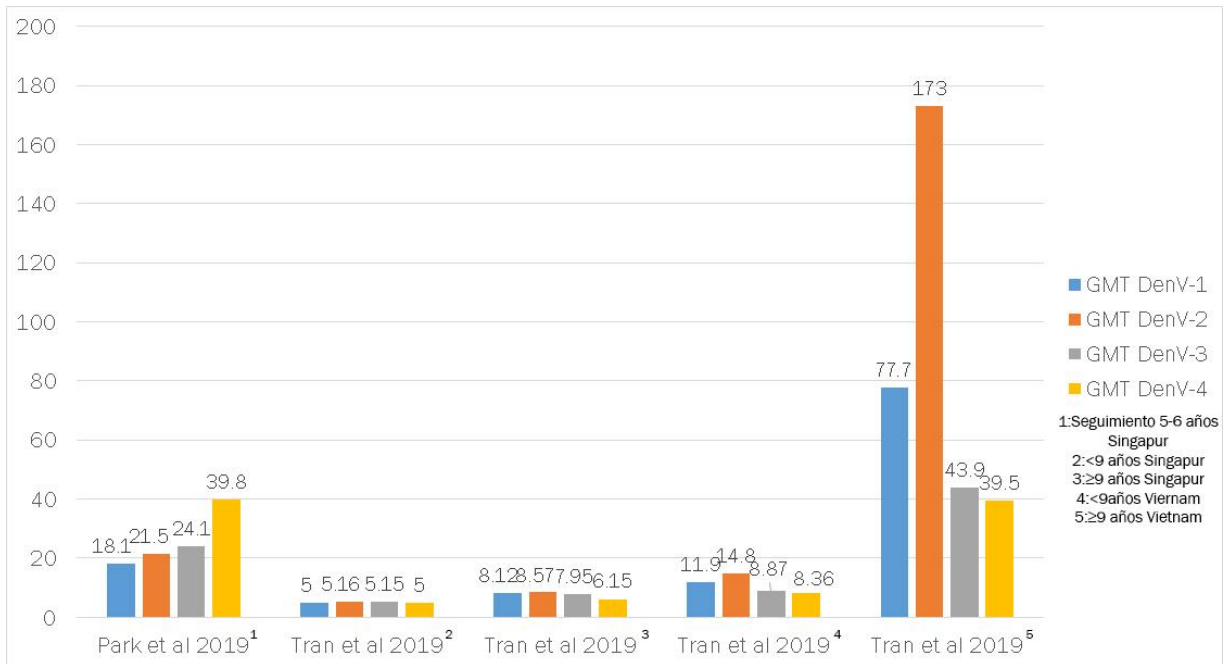
Fuente (s): Tabla 4

Anexo N°10:- Tabla 5 Resumen de inmunogenicidad en grupo placebo.

Autor	GMT DenV-1	% seropositivo	GMT DenV-2	% seropositivo	GMT DenV-3	% seropositivo	GMT DenV-4	% seropositivo	Nota
Park et al 2019	18.1	N/A	21.5	N/A	24.1	N/A	39.8	N/A	Seguimiento a 5-6 años singapur
Tran et al 2019	5.00	0.0	5.16	0.0	5.15	0.0	5.00	0.0	Menores de nueve años singapur
Tran et al 2019	8.12	1.7	8.57	1.7	7.95	1.7	6.15	3.3	Mayores de nueve años singapur
Tran et al 2019	11.9	7.7	14.8	15.4	8.87	7.7	8.36	7.7	Menores de nueve años Vietnam
Tran et al 2019	77.7	0.0	173	20.0	43.9	20.0	39.5	20.0	Mayores de nueve años vietnam

Fuente (s): Tran et al (2019), Kirstein et al (2018).

Grafico 5: GMT por serotipo de dengue en grupo placebo.



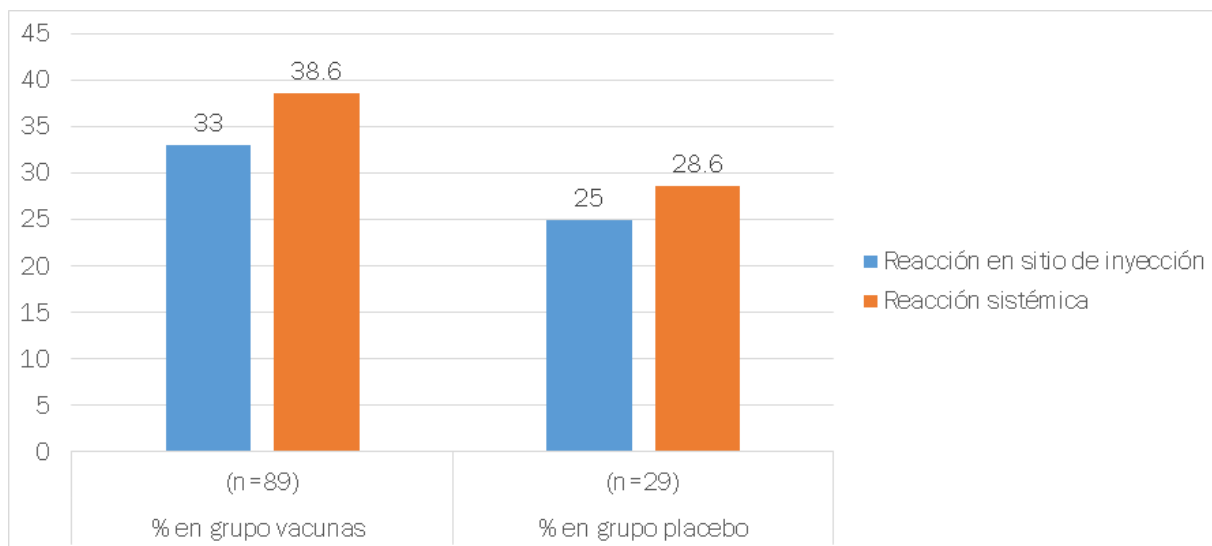
Fuente (s): Tabla 5

Anexo N°11: Tabla 6 resumen reacciones adversas del estudio de Park et al

Síntoma	n/M	% en grupo vacunas (n=89)	n/M	% en grupo placebo (n=29)
Reacción en sitio de inyección	29/88	33.0	7/28	25.0
Dolor	29/88	33.0	7/28	25.0
Eritema	1/88	1.1	0/28	0
Inflamación	0/88	0.0	0/28	0
Reacción sistémica	34/88	38.6	8/28	28.6
Fiebre	2/88	2.6	0/28	0.0
Cefalea	23/88	26.1	3/28	10.7
Malestar general	11/88	12.5	3/28	10.7
Mialgia	21/88	23.9	7/28	25.0
Astenia	15/88	17.0	4/28	14.3

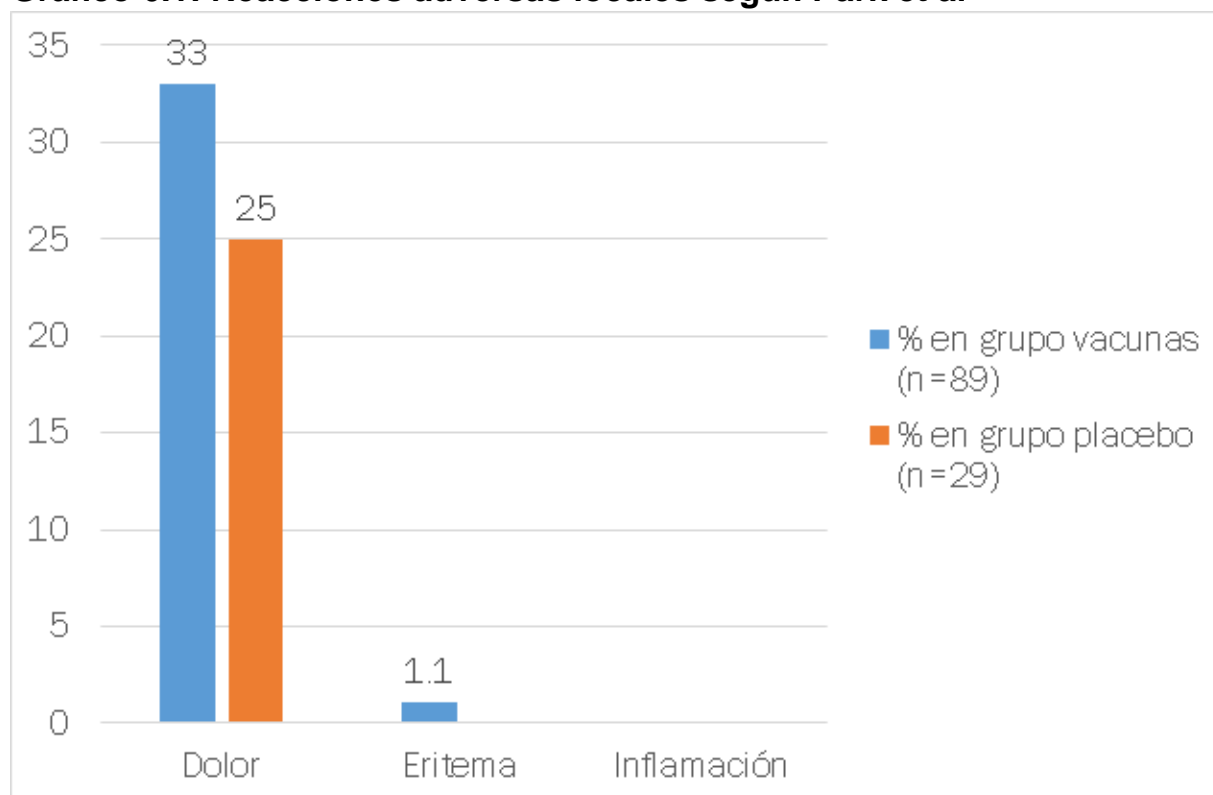
Fuente: Park et al (2020).

Gráfico 6: Reacciones adversas generales según Park et al.



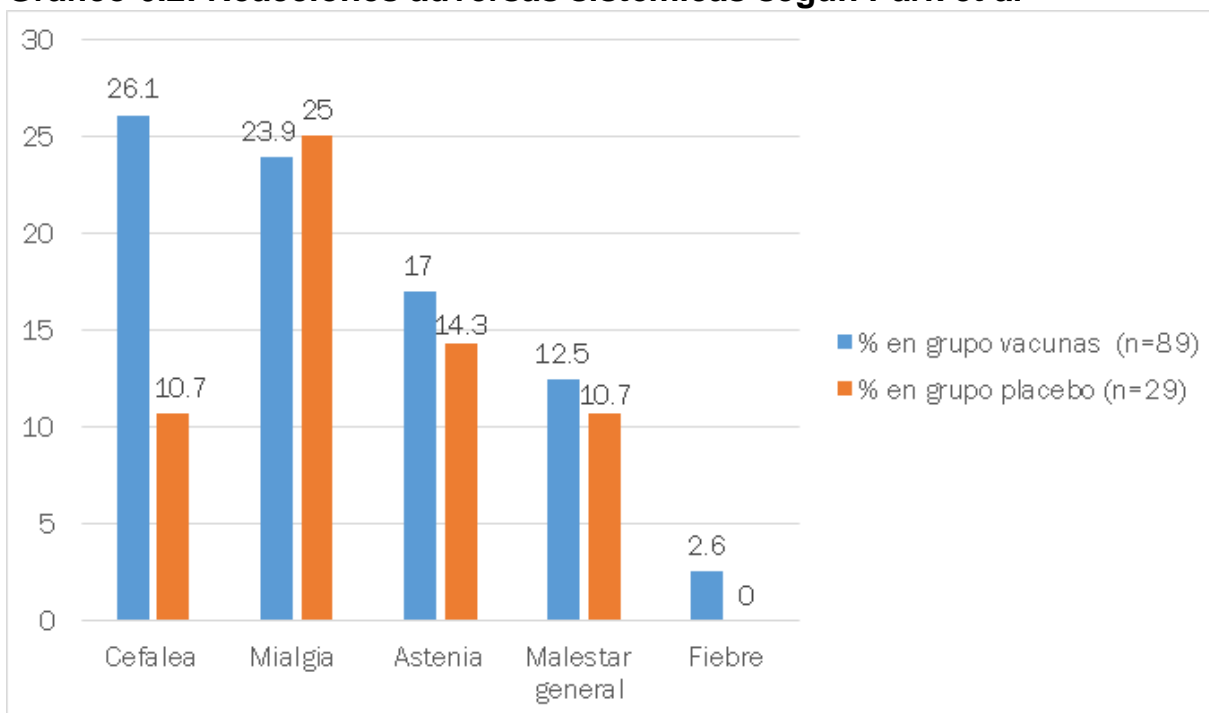
Fuente: Tabla 6

Gráfico 6.1: Reacciones adversas locales según Park et al



Fuente: Tabla 6

Gráfico 6.2: Reacciones adversas sistémicas según Park et al



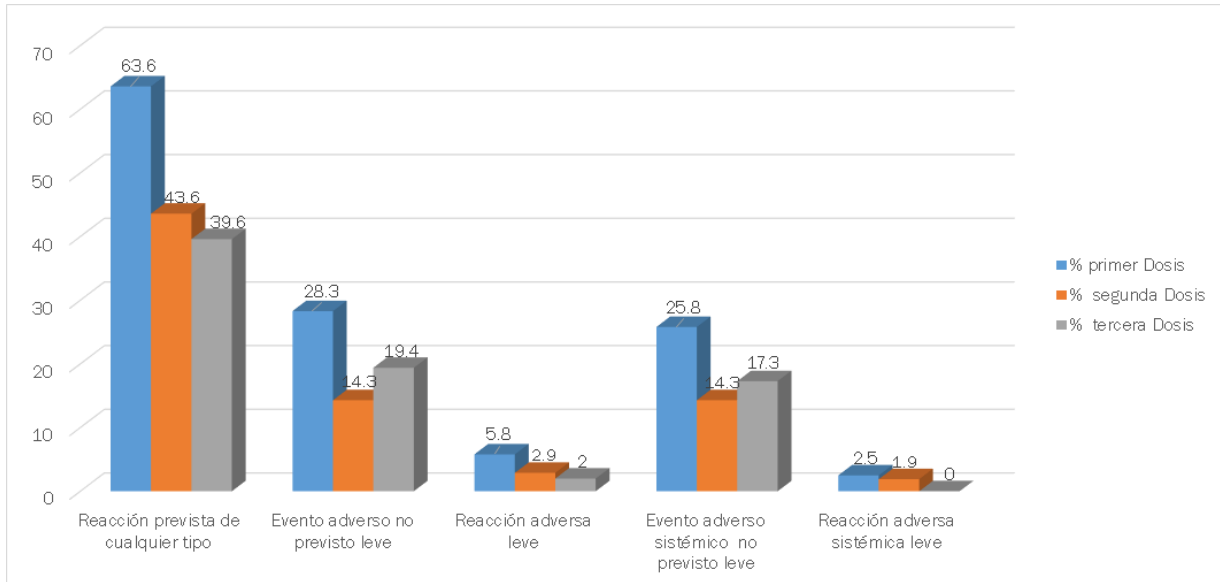
Fuente: Tabla 6

Anexo N°13: Tabla 7 Resumen de reacciones adversas en esquema estándar de vacunación.

Tipo de Reacción en grupo con esquema estándar de vacunación (N=120)	n/M	% primer Dosis	n/M	% segunda Dosis	n/M	% tercera Dosis
Reacción prevista de cualquier tipo	75/118	63.6	44/101	43.6	36/91	39.6
Reacción prevista en sitio de inyección	34/118	28.8	21/101	20.8	19/91	50.9
Reacción prevista sistémica	65/118	55.1	38/101	37.6	32/91	35.2
Evento adverso no solicitado no-serio	34/120	28.3	15/105	14.3	19/98	19.4
Reacción adversa no seria	7/120	5.8	3/105	2.9	2/98	2.0
Reacción adversa no sería en sitio de inyección	4/120	3.3	1/105	1.0	2/98	2.0
Evento adverso sistémico no solicitado no-serio	31/120	25.8	15/105	14.3	17/98	17.3
Reacción adversa no sería sistémica	3/120	2.5	2/105	1.9	0/98	0.0

Fuente: Kirstein et al (2018).

Gráfico 7: Reacciones adversas en grupo estándar de vacuna según Kirstein et al.



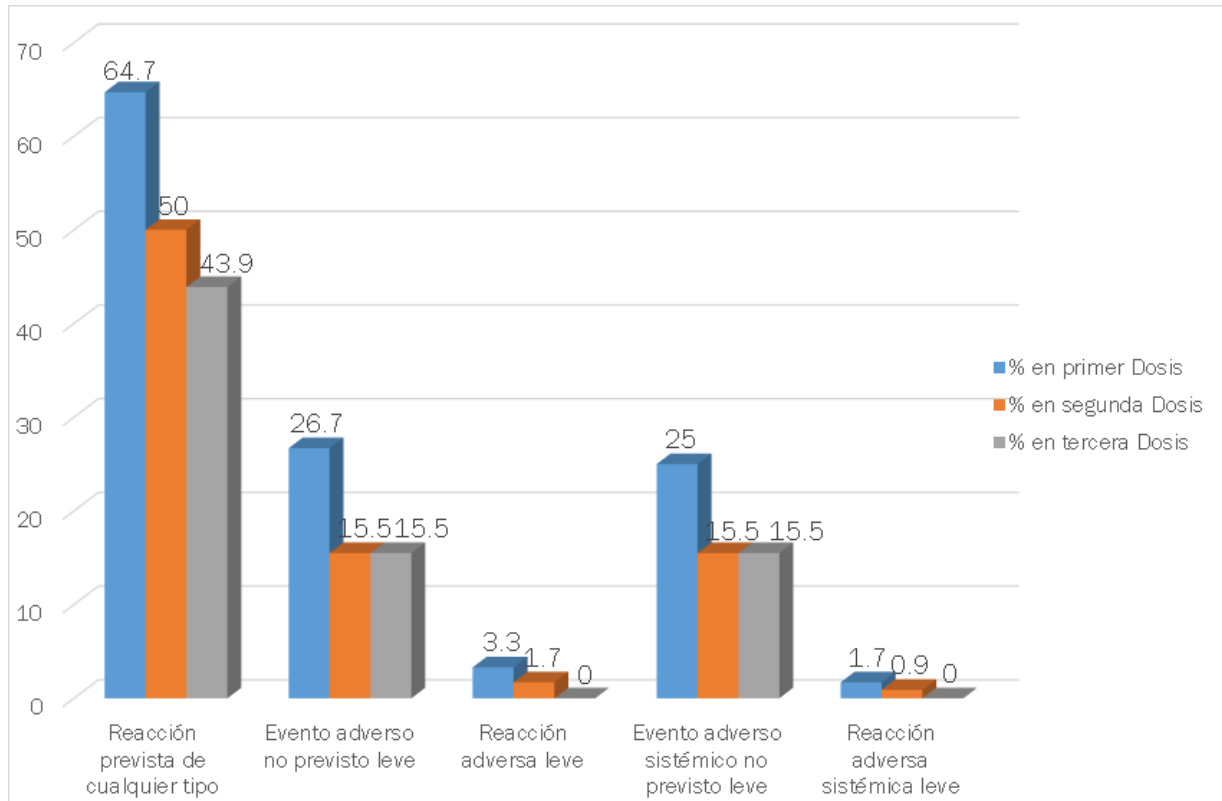
Fuente: Tabla 7

Anexo N°14: Tabla 8 Resumen de reacciones adversas en esquema acortado de vacunación.

Tipo de Reacción en grupo con esquema acortado de vacunación (N=120)	n/M	% en primer Dosis	n/M	% en segunda Dosis	n/M	% en tercera Dosis
Reacción prevista de cualquier tipo	77/119	64.7	57/114	50.0	47/107	43.9
Reacción prevista en sitio de inyección	42/118	35.3	32/114	28.1	29/106	27.4
Reacción prevista sistémica	68/118	57.1	43/114	37.7	39/107	36.4
Evento adverso no solicitado no-serio	32/120	26.7	18/116	15.5	17/110	15.5
Reacción adversa no seria	4/120	3.3	2/116	1.7	0/110	0.0
Reacción adversa no sería en sitio de inyección	3/120	2.5	1/116	0.9	0/110	0.0
Evento adverso sistémico no solicitado no-serio	30/120	25.0	18/116	15.5	17/110	15.5
Reacción adversa no sería sistémica	2/120	1.7	1/116	0.9	0/110	0.0

Fuente: Kirstein et al (2018).

Gráfico 8: Reacciones adversas en grupo acelerado de vacuna según Kirstein et al.



Fuente: Tabla 8

Anexo N°14: Análisis de seguridad y análisis de subgrupos de eventos de reactogenicidad.

Autor	Eventos de reactogenicidad	Grupo de vacunas % (IC del 95%)	Grupo de Control % (IC del 95%)
Análisis de seguridad			
Villar et al 2015	Evento Adverso grave	0.6	0.6
Villar et al 2015	Muerte	N/A	N/A
Análisis de subgrupos de reactogenicidad			
Villar et al 2015	Evento no grave no solicitado	44.6	44.0
Villar et al 2015	Inmediato, no solicitado, no serio Evento adverso	0.2	0.2
Villar et al 2015	Reacción adversa no grave no solicitado	1.2	0.8
Sitio de inyección			
Villar et al 2015	Reacción solicitada	50.8	42.4
Villar et al 2015	No solicitado no reacción serio	0.7	0.5
Sistémico			
Villar et al 2015	Reacción solicitada	68.4	69.5
Villar et al 2015	Reacción adversa no serio no solicitado	0.5	0.3
Villar et al 2015	Evento adverso no serio no solicitado	44.4	43.7

Fuente: Villar et al (2015).

Anexo N°15: Tabla resumen de reacciones adversos en participantes de 9 a 60 años de edad.

Autor		Grupo Vacunas(N=4615)	Grupo placebo (N=1780)
Clasificación de órganos y sistemas MedDRA	Término preferido de MedDRA	%(IC del 95%)	%(IC del 95%)
Desórdenes generales y condiciones administrativas del sitio		2.8	0.8
		1.1	0.4
Hematoma en el lugar de la inyección			
		0.7	0.1
Prurito en el lugar de la inyección			
		0.3	0.1
Dolor en el lugar de la inyección			
		0.2	<0.1
Induración en el lugar de la inyección			
		<0.1	0.1
Hemorragia en el lugar de la inyección			
Desórdenes gastrointestinales		0.7	0.3
	Nausea	0.3	0.1
	Diarrea	0.1	0.2
	Vómitos	0.1	0.1
Infecciones e infestaciones		0.7	0.2
	Infección del tracto respiratorio superior	0.2	<0.1
	Nasofaringitis	2	<0.1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		0.5	<0.1
	Dolor orofaríngeo	0.3	0.0
	Tos	0.1	0.0
	Rinorrea	0.1	0.0
Trastornos del sistema nervioso		0.5	0.2
	Mareo	0.2	<0.1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		0.4	<0.1
	Erupción	0.1	0.0

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		0.4	<0.1
	Artralgia	0.1	0.0
	Dolor de cuello	0.1	0.1
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		0.2	0.1
	Linfadenopatía	0.1	0.0

Fuente: Gailhardou et al (2016)

Anexo Nº16: Lista de verificación de elementos que deben incluirse en informes de estudios de casos y controles

	Artículo No	Recomendación
Título y resumen	1	(a) Indique el diseño del estudio con un término de uso común en el título o en el resumen.
		(b) Proporcionar en resumen un resumen informativo y equilibrado de lo que se hizo y lo que se encontró
Introducción		
Antecedentes / justificación	2	Explicar los antecedentes científicos y la justificación de la investigación que se informa.
Objetivos	3	Enunciar objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis pre especificada
Métodos		
Diseño del estudio	4	Presentar los elementos clave del diseño del estudio al principio del artículo.
Ajuste	5	Describir el entorno, las ubicaciones y las fechas relevantes, incluidos los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recopilación de datos.
Participantes	6	(a) Indique los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de determinación de casos y selección de controles. Dar la justificación para la elección de casos y controles.
		(b) Para estudios emparejados, proporcione los criterios de emparejamiento y el número de controles por caso
Variables	7	Defina claramente todos los resultados, exposiciones, predictores, posibles factores de confusión y modificadores de efectos. Dar criterios de diagnóstico, si corresponde
Fuentes de datos / medición	8 *	Para cada variable de interés, proporcione fuentes de datos y detalles de los métodos de evaluación (medición). Describir la comparabilidad de los métodos de evaluación si hay más de un grupo.
Parcialidad	9	Describa cualquier esfuerzo para abordar las posibles fuentes de sesgo.
Tamaño del estudio	10	Explique cómo se llegó al tamaño del estudio.
Variables cuantitativas	11	Explique cómo se manejaron las variables cuantitativas en los análisis. Si corresponde, describa qué agrupaciones se eligieron y por qué

métodos de estadística	12	(a) Describa todos los métodos estadísticos, incluidos los utilizados para controlar los factores de confusión
		(b) Describa cualquier método utilizado para examinar subgrupos e interacciones.
		(c) Explique cómo se abordaron los datos faltantes.
		(d) Si corresponde, explique cómo se abordó la correspondencia de casos y controles
		(e) Describa cualquier análisis de sensibilidad.
Resultados		
Participantes	13 *	(a) Informar el número de personas en cada etapa del estudio, por ejemplo, números potencialmente elegibles, examinados para determinar la elegibilidad, confirmados como elegibles, incluidos en el estudio, completando el seguimiento y analizados
		(b) Explica las razones de la no participación en cada etapa.
		(c) Considere el uso de un diagrama de flujo
Datos descriptivos	14 *	(a) Proporcione las características de los participantes del estudio (por ejemplo, demográficas, clínicas, sociales) e información sobre exposiciones y posibles factores de confusión.
		(b) Indique el número de participantes con datos faltantes para cada variable de interés.
Datos de resultado	15*	Informe los números en cada categoría de exposición o medidas resumidas de exposición
Resultados principales	16	(a) Proporcione estimaciones no ajustadas y, si corresponde, estimaciones ajustadas por factores de confusión y su precisión (por ejemplo, intervalo de confianza del 95%). Aclare qué factores de confusión se ajustaron y por qué se incluyeron
		(b) Informe de límites de categoría cuando se categorizaron variables continuas
		(c) Si es relevante, considere traducir las estimaciones de riesgo relativo en riesgo absoluto para un período de tiempo significativo.
Otros análisis	17	Informar otros análisis realizados, por ejemplo, análisis de subgrupos e interacciones, y análisis de sensibilidad.
Discusión		

Resultados clave	18	Resumir los resultados clave con referencia a los objetivos del estudio.
Limitaciones	19	Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta las fuentes de posibles sesgos o imprecisiones. Analice la dirección y la magnitud de cualquier sesgo potencial
Interpretación	20	Dar una interpretación general cautelosa de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otra evidencia relevante.
Generalizabilidad	21	Discutir la generalizabilidad (validez externa) de los resultados del estudio.
Otra información		
Fondos	22	Indique la fuente de financiación y el papel de los financiadores del presente estudio y, en su caso, del estudio original en el que se basa el presente artículo.

Fuente: (STROBE, 2007)

Anexo N°17: Lista de verificación de elementos que deben incluirse en informes de estudios transversales

	Artículo No	Recomendación
Título y resumen	1	(a) Indique el diseño del estudio con un término de uso común en el título o en el resumen.
		(b) Proporcionar en resumen un resumen informativo y equilibrado de lo que se hizo y lo que se encontró
Introducción		
Antecedentes / justificación	2	Explicar los antecedentes científicos y la justificación de la investigación que se informa.
Objetivos	3	Enunciar objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis preespecificada
Métodos		
Diseño del estudio	4	Presentar los elementos clave del diseño del estudio al principio del artículo.
Ajuste	5	Describir el entorno, las ubicaciones y las fechas relevantes, incluidos los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recopilación de datos.
Participantes	6	(a) Indique los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de selección de los participantes.
Variables	7	Defina claramente todos los resultados, exposiciones, predictores, posibles factores de confusión y modificadores de efectos. Dar criterios de diagnóstico, si corresponde
Fuentes de datos / medición	8 *	Para cada variable de interés, proporcione fuentes de datos y detalles de los métodos de evaluación (medición). Describir la comparabilidad de los métodos de evaluación si hay más de un grupo.
Parcialidad	9	Describa cualquier esfuerzo para abordar las posibles fuentes de sesgo.
Tamaño del estudio	10	Explique cómo se llegó al tamaño del estudio.
Variables cuantitativas	11	Explique cómo se manejaron las variables cuantitativas en los análisis. Si corresponde, describa qué agrupaciones se eligieron y por qué
métodos de estadística	12	(a) Describa todos los métodos estadísticos, incluidos los utilizados para controlar los factores de confusión
		(b) Describa cualquier método utilizado para examinar subgrupos e interacciones.
		(c) Explique cómo se abordaron los datos faltantes.
		(d) Si procede, describa los métodos analíticos teniendo en cuenta la estrategia de muestreo.

		(e) Describa cualquier análisis de sensibilidad.
Resultados		
Participantes	13 *	(a) Informar el número de personas en cada etapa del estudio, por ejemplo, números potencialmente elegibles, examinados para determinar la elegibilidad, confirmados como elegibles, incluidos en el estudio, completando el seguimiento y analizados
		(b) Explica las razones de la no participación en cada etapa.
		(c) Considere el uso de un diagrama de flujo
Datos descriptivos	14 *	(a) Proporcione las características de los participantes del estudio (por ejemplo, demográficas, clínicas, sociales) e información sobre exposiciones y posibles factores de confusión.
		(b) Indique el número de participantes con datos faltantes para cada variable de interés.
Datos de resultado	15*	Informar el número de eventos de resultado o medidas de resumen
Resultados principales	16	(a) Proporcione estimaciones no ajustadas y, si corresponde, estimaciones ajustadas por factores de confusión y su precisión (por ejemplo, intervalo de confianza del 95%). Aclare qué factores de confusión se ajustaron y por qué se incluyeron
		(b) Informe de límites de categoría cuando se categorizaron variables continuas
		(c) Si es relevante, considere traducir las estimaciones de riesgo relativo en riesgo absoluto para un período de tiempo significativo.
Otros análisis	17	Informar otros análisis realizados, por ejemplo, análisis de subgrupos e interacciones, y análisis de sensibilidad.
Discusión		
Resultados clave	18	Resumir los resultados clave con referencia a los objetivos del estudio.
Limitaciones	19	Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta las fuentes de posibles sesgos o imprecisiones. Analice la dirección y la magnitud de cualquier sesgo potencial
Interpretación	20	Dar una interpretación general cautelosa de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otra evidencia relevante.
Generalizabilidad	21	Discutir la generalizabilidad (validez externa) de los resultados del estudio.
Otra información		

Fondos	22	Indique la fuente de financiación y el papel de los financiadores del presente estudio y, en su caso, del estudio original en el que se basa el presente artículo.
--------	----	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fuente: (STROBE, 2007)

ANEXO 18: Lista de verificación de los elementos que deben incluirse en los informes de los estudios de cohortes

	Artículo No	Recomendación
Título y resumen	1	(a) Indique el diseño del estudio con un término de uso común en el título o el resumen.
		(b) Proporcionar en resumen un resumen informativo y equilibrado de lo que se hizo y lo que se encontró
Introducción		
Antecedentes / justificación	2	Explicar los antecedentes científicos y la justificación de la investigación que se informa.
Objetivos	3	Enunciar objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis pre- especificada
Métodos		
Diseño del estudio	4	Presentar los elementos clave del diseño del estudio al principio del artículo.
Ajuste	5	Describir el entorno, las ubicaciones y las fechas relevantes, incluidos los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recopilación de datos.
Participantes	6	(a) Indique los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de selección de los participantes. Describir métodos de seguimiento.
		(b) Para estudios emparejados, proporcione los criterios de emparejamiento y el número de expuestos y no expuestos
Variables	7	Defina claramente todos los resultados, exposiciones, predictores, posibles factores de confusión y modificadores de efectos. Dar criterios de diagnóstico, si corresponde
Fuentes de datos / medición	8 *	Para cada variable de interés, proporcione fuentes de datos y detalles de los métodos de evaluación (medición). Describir la comparabilidad de los métodos de evaluación si hay más de un grupo.
Parcialidad	9	Describa cualquier esfuerzo para abordar las posibles fuentes de sesgo.
Tamaño del estudio	10	Explique cómo se llegó al tamaño del estudio.
Variables cuantitativas	11	Explique cómo se manejaron las variables cuantitativas en los análisis. Si corresponde, describa qué agrupaciones se eligieron y por qué
Métodos de estadística	12	(a) Describa todos los métodos estadísticos, incluidos los utilizados para controlar los factores de confusión
		(b) Describa cualquier método utilizado para examinar subgrupos e interacciones.

		(c) Explique cómo se abordaron los datos faltantes
		(d) Si corresponde, explique cómo se abordó la pérdida durante el seguimiento.
		(e) Describa cualquier análisis de sensibilidad.
Resultados		
Participantes	13 *	(a) Informar el número de personas en cada etapa del estudio, por ejemplo, números potencialmente elegibles, examinados para determinar la elegibilidad, confirmados elegibles, incluidos en el estudio, completando el seguimiento y analizados
		(b) Explique las razones de la no participación en cada etapa.
		(c) Considere el uso de un diagrama de flujo
Datos descriptivos	14 *	(a) Proporcione las características de los participantes del estudio (por ejemplo, demográficas, clínicas, sociales) e información sobre exposiciones y posibles factores de confusión.
		(b) Indique el número de participantes con datos faltantes para cada variable de interés.
		(c) Resuma el tiempo de seguimiento (por ejemplo, cantidad promedio y total)
Datos de resultado	15*	Informar el número de eventos de resultado o medidas de resumen a lo largo del tiempo
Resultados principales	16	(a) Proporcione estimaciones no ajustadas y, si corresponde, estimaciones ajustadas por factores de confusión y su precisión (por ejemplo, intervalo de confianza del 95%). Aclare qué factores de confusión se ajustaron y por qué se incluyeron
		(b) Informe de los límites de las categorías cuando se categorizaron las variables continuas
		(c) Si es relevante, considere traducir las estimaciones de riesgo relativo en riesgo absoluto para un período de tiempo significativo.
Otros análisis	17	Informar otros análisis realizados, por ejemplo, análisis de subgrupos e interacciones, y análisis de sensibilidad.
Discusión		
Resultados clave	18	Resumir los resultados clave con referencia a los objetivos del estudio.
Limitaciones	19	Analice las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta las fuentes de posibles sesgos o imprecisiones. Discutir la dirección y la magnitud de cualquier sesgo potencial
Interpretación	20	Dar una interpretación general cautelosa de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otra evidencia relevante.

Generalizabilidad	21	Discutir la generalizabilidad (validez externa) de los resultados del estudio.
Otra información		
Fondos	22	Indique la fuente de financiación y el papel de los financiadores del presente estudio y, en su caso, del estudio original en el que se basa el presente artículo.

Fuente: (STROBE, 2007)

Anexo 19: CONSORT 2010 lista de comprobación de la información que hay que incluir al comunicar un ensayo clínico aleatorizado

Sección/tema	Ítem nº	Ítem de la lista de comprobación	Informado en página nº
Título y resumen			
	1a	Identificado como un ensayo aleatorizado en el título	
	1b	Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados y conclusiones del ensayo (para una orientación específica, véase “CONSORT for abstracts”)	
Introducción			
Antecedentes y objetivos	2a	Antecedentes científicos y justificación	
	2b	Objetivos específicos o hipótesis	
Métodos			
Diseño del ensayo	3a	Descripción del diseño del ensayo (p. ej., paralelo, factorial), incluida la razón de asignación	
	3b	Cambios importantes en los métodos después de iniciar el ensayo (p. ej., criterios de selección) y su justificación	
Participantes	4a	Criterios de selección de los participantes	
	4b	Procedencia (centros e instituciones) en que se registraron los datos	
Intervenciones	5	Las intervenciones para cada grupo con detalles suficientes para permitir la replicación, incluidos cómo y cuándo se administraron realmente	
Resultados	6a	Especificación a priori de las variables respuesta (o desenlace) principal(es) y secundarias, incluidos cómo y cuándo se evaluaron	
	6b	Cualquier cambio en las variables respuesta tras el inicio del ensayo, junto con los motivos de la(s) modificación(es)	
Tamaño muestral	7a	Cómo se determinó el tamaño muestral	
	7b	Si corresponde, explicar cualquier análisis intermedio y las reglas de interrupción	
Aleatorización:	8a	Generación de Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria	

La secuencia	8b	Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción (como bloques y tamaño de los bloques)	
Mecanismo de ocultación de la asignación	9	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria (como contenedores numerados de modo secuencial), describiendo los pasos realizados para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones	
Implementación	10	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién seleccionó a los participantes y quién asignó los participantes a las intervenciones	
Enmascaramiento	11a	Si se realizó, a quién se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones (p. ej., participantes, cuidadores, evaluadores del resultado) y de qué modo	
	11b	Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones	
Métodos estadísticos	12a	Métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos en cuanto a la variable respuesta principal y las secundarias	
	12b	Métodos de análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados	
Resultados			
Flujo de participantes (se recomienda encarecidamente un diagrama de flujo)	13 ^a	Para cada grupo, el número de participantes que se asignaron aleatoriamente, que recibieron el tratamiento propuesto y que se incluyeron en el análisis principal	
	13b	Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la aleatorización, junto con los motivos	
Reclutamiento	14 ^a	Fechas que definen los períodos de reclutamiento y de seguimiento	
	14b	Causa de la finalización o de la interrupción del ensayo	
Datos basales	15	Una tabla que muestre las características basales demográficas y clínicas para cada grupo	
Números analizados	16	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluidos en cada análisis y si el análisis se basó en los grupos inicialmente asignados	
Resultados y estimación	17 ^a	Para cada respuesta o resultado final principal y secundario, los resultados para cada grupo, el tamaño del efecto estimado y	

		su precisión (como intervalo de confianza del 95%)	
	17 b	Para las respuestas dicotómicas, se recomienda la presentación de los tamaños del efecto tanto absoluto como relativo	
Análisis secundarios	18	Resultados de cualquier otro análisis realizado, incluido el análisis de subgrupos y los análisis ajustados, diferenciando entre los especificados a priori y los exploratorios	
Daños (Perjuicios)	19	Todos los daños (perjuicios) o efectos no intencionados en cada grupo (para una orientación específica, véase "CONSORT for harms")	
Discusión			
Limitaciones	20	Limitaciones del estudio, abordando las fuentes de posibles sesgos, las de imprecisión y, si procede, la multiplicidad de análisis	
Generalización	21	Posibilidad de generalización (validez externa, aplicabilidad) de los hallazgos del ensayo	
Interpretación	22	interpretación consistente con los resultados, con balance de beneficios y daños, y considerando otras evidencias relevantes	
Otra información			
Registro	23	Número de registro y nombre del registro de ensayos	
Protocolo	24	Dónde puede accederse al protocolo completo del ensayo, si está disponible	
Financiación	25	Fuentes de financiación y otras ayudas (como suministro de medicamentos), papel de los financiadores.	

Fuente: (CONSORT, 2010)