

# Eficacia y seguridad de las nuevas vacunas contra el dengue

Efficacy and safety of new vaccines against dengue

Vietto Valeria<sup>a, b</sup>, Agostina Rizzo<sup>a, c</sup>, Agustín Ciapponi<sup>a, d</sup>

## Resumen

Este artículo es la actualización de un EOP publicado en 2021 sobre la eficacia y la seguridad de las vacunas contra el dengue. En la práctica, la inmunización con la única vacuna aprobada por la Agencia Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología de Argentina en ese momento, Dengvaxia® (CYD-TDV), estuvo limitada por la necesidad de corroborar el estado serológico de las personas antes de su aplicación, debido al aumento del riesgo de desarrollar dengue grave en las personas que no habían tenido infección previa por el virus salvaje. A partir de la autorización de una nueva vacuna a fines de 2023, indicada en personas de 4 a 60 años de edad, desarrollada por el laboratorio Takeda y conocida como Qdenga®, y en un contexto epidemiológico de gran aumento de los casos en grandes centros urbanos de Argentina, esta actualización se propone revisar la evidencia más actualizada sobre las nuevas vacunas contra el dengue, en especial la que sustentaría su uso en la población general.

## Abstract

This article is the update of a POE published in 2021 on the efficacy and safety of dengue vaccines. In clinical practice, immunization with the single vaccine approved by the National Agency of Medicines, Food and Technology of Argentina at that time, Dengvaxia® (CYD-TDV), was limited by the need to corroborate the serological status of people before its inoculation due to the increased risk of developing severe dengue in people without previous infection with the wild virus. Based on the authorization of a new vaccine at the end of 2023, indicated in people from four to 60 years of age, developed by Takeda laboratory and known as Qdenga®, and in an epidemiological context of a significant increase in cases in large urban centers of Argentina, this update aims to review the most up-to-date evidence on dengue vaccines, especially that which would sustain its use in the general population.

Palabras clave: Dengue, Vacunas contra el Dengue, Programas de Inmunización. Keywords: Dengue, Dengue Vaccines, Immunization Programs.

Vietto V, Rizzo A, Ciapponi A.. Eficacia y seguridad de las nuevas vacunas contra el dengue. Evid Actual Pract Ambul. 2024;27(3):e007114. Available from: <https://dx.doi.org/10.51987/evidencia.v27i2.7114>.

## Escenario clínico

Concurre a la consulta con su médico de familia una paciente de 38 años, sin antecedentes relevantes, preguntando por la nueva vacuna del dengue aprobada para su comercialización en Argentina. Refiere haber consultado por la vacuna que estaba disponible hace algunos años, preocupada porque un familiar tuvo dengue, pero dado que ella no había tenido la infección, tras asesorarse con su médico de cabecera decidió no vacunarse en ese momento. Sin embargo, recientemente los medios de comunicación masiva informaron acerca de la existencia en el país de una nueva vacuna (Qdenga®) contra la enfermedad y se pregunta si es aconsejable recibirla dado el aumento de casos en su ciudad de residencia.

## Pregunta que generó el caso

La vacuna Qdenga® contra el virus del dengue, desarrollada por el laboratorio Takeda (TAK-003) ¿Es efectiva para prevenir esta enfermedad? ¿Reduce el riesgo de casos sintomáticos, casos graves o la mortalidad por dengue? ¿Cuáles son sus efectos adversos?

## Estrategia de búsqueda

Realizamos una búsqueda en PubMed utilizando los términos 'TAK-003' OR 'Qdenga' en términos de lenguaje libre, combinando con el término MESH 'Dengue Vaccines'[Mesh] y aplicamos filtros para ensayos clínicos aleatorizados. Obtuvimos 16 regis-

tros correspondientes a publicaciones de cinco ensayos clínicos de fase 2 y cinco de fase 3, de los cuales seleccionamos dos artículos que respondían las preguntas de interés: el reporte más reciente del ensayo pivotal (que aún se encuentra en curso)<sup>1</sup> y un informe de seguridad combinando los resultados de cinco ensayos de fases 2 y 3<sup>2</sup>. Ampliando la búsqueda a 'Dengue Vaccines'[Mesh] y limitando por ensayos clínicos en adultos, identificamos un estudio de fase 3 realizado en adultos y niños con una vacuna diferente (Butantan-DV®)<sup>3</sup>.

## Algunos datos sobre las vacunas contra el dengue

En un artículo de *Evidencia orientada a los pacientes (EOP)* publicado en esta revista en el año 2021<sup>4</sup> discutimos la seguridad y eficacia de la vacuna contra el dengue aprobada por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en ese momento: la vacuna CYD-TDV, inicialmente desarrollada por los Institutos Nacionales de Salud de los EE.UU. y comercializada por Sanofi Pasteur bajo el nombre Dengvaxia®. Entre sus conclusiones destacábamos que esta vacuna confería protección a quienes habían tenido dengue con anterioridad, pero se asociaba a un mayor riesgo de dengue severo y hospitalización a los vacunados sin exposición previa al virus. Por ello, la estrategia recomendada para aplicar esa vacuna era la de determinar el estado serológico de las personas y vacunar únicamente a aquellas que tuvieran pruebas de laboratorio que confirmaran una infección previa<sup>4</sup>.

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires.

<sup>b</sup> Departamento de Educación, Universidad Hospital Italiano de Buenos Aires. [valeria.vietto@hospitalitaliano.org.ar](mailto:valeria.vietto@hospitalitaliano.org.ar)

<sup>c</sup> Departamento de Medicina, Universidad Hospital Italiano de Buenos Aires. [agostina.rizzo@hospitalitaliano.org.ar](mailto:agostina.rizzo@hospitalitaliano.org.ar)

<sup>d</sup> Centro Cochrane Argentina, Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. [aciapponi@iecs.org.ar](mailto:aciapponi@iecs.org.ar)



En 2023, la ANMAT aprobó una nueva vacuna que brinda protección contra los cuatro serotipos de dengue: TAK-003, inicialmente desarrollada por la Universidad Mahidol (Tailandia) y patrocinada por Takeda, comercializada bajo el nombre Qdenga®<sup>5</sup>. Este producto, aprobado también por Indonesia, la Unión Europea, el Reino Unido y Brasil, puede ser administrado a todas las personas mayores de cuatro años, bajo un esquema de dos dosis separadas por tres meses, hayan cursado o no la enfermedad en forma previa<sup>6</sup>.

Una tercera vacuna contra el dengue, actualmente en fase 3 de investigación clínica, ha mostrado resultados prometedores y podría estar disponible en un futuro no muy lejano: Butantan-DV®, una versión análoga de la vacuna TV003 desarrollada por el Laboratorio de Enfermedades Infecciosas del Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas de los EE.UU.<sup>3,7</sup>.

Las tres vacunas mencionadas están basadas en plataformas de virus vivos enteros atenuados, que son fagocitados por las células presentadoras de antígeno para activar a las células T y desencadenar una respuesta inmune de larga duración. Dengvaxia® está basada en una cepa vacunal de fiebre amarilla en la que los genes de la premembrana y la cápside fueron reemplazados por los genes homólogos de los cuatro serotipos de DENV; Qdenga® está basada en una cepa de DENV-2 atenuada por múltiples pasajes en cultivo de células renales de perro, mediante mutaciones de los genes que codifican las proteínas no estructurales de tipo 1 y 3 (NS1 y NS3); mientras que Butantan-DV® está basada en la delección de nucleótidos de regiones no traducidas del genoma de los DENV-4 y DENV-1, lo que produce una atenuación de la capacidad infectiva y mejora la respuesta de anticuerpos neutralizantes por parte del huésped<sup>7,8</sup>.

En Argentina, expertos y autoridades sanitarias, en concordancia con la postura de la Organización Panamericana de la Salud<sup>9</sup>, coincidieron en que la mejor estrategia de prevención a nivel poblacional sigue siendo el control y la eliminación de criaderos de mosquitos y el fortalecimiento de las medidas de prevención para evitar sus picaduras, dado que la mayoría de los casos de dengue son cuadros leves a moderados, que la vacuna no cumple con la función de bloqueo de la transmisión del virus y que el mismo vector es capaz de transmitir otras enfermedades para las cuales no existe vacuna (como el virus Zika y Chikungunya)<sup>10-13</sup>.

A pesar de estas medidas, se han notificado desde el 30 de julio de 2023 al 1 de junio de 2024, 521.746 casos de dengue (95% autóctonos), de los cuales 504.584 (97%) corresponden al año 2024. Esto representa más de tres veces los casos registrados en la misma temporada del año anterior (2022/2023) y casi ocho veces lo registrado en el mismo período en 2019/2020. El mayor número de casos es aportado por la región del Centro (61,9%), seguido por el Noroeste (22,8%) y el Noreste Argentino (13,1%), mientras que las regiones Cuyo y Sur aportan el 2,2%. De todos los casos registrados, 1.206 (0,23%) fueron graves y 365 (0,07%), letales<sup>14</sup>. Además, en comparación con años anteriores, se destaca la circulación viral persistente y la presencia de circulación viral autóctona en todas las regiones del país<sup>15</sup>.

En ese contexto, los gobiernos provinciales de Misiones, Salta y Corrientes determinaron, desde inicios de 2024, aplicar la vacuna Qdenga® en forma gratuita a poblaciones específicas de alto riesgo<sup>16</sup>. En mayo de este año, la autoridad sanitaria nacional oficializó el lanzamiento de un plan de trabajo para el abordaje integral del dengue que contempla la vacunación en el marco de una estrategia focalizada en las zonas endémicas y de alta circulación del virus, dirigida a los grupos etarios más afectados (15 a 39 años), y no en la población general de todas las jurisdicciones<sup>17</sup>.

Excepto para las personas priorizadas residentes en las provincias mencionadas, en el resto del país la vacuna no está subven-

cionada por el Estado. El precio por dosis es de aproximadamente US\$ 80 a la cotización oficial, mientras que el descuento ofrecido a los afiliados puede variar según diferentes prepagas u obras sociales<sup>18</sup>.

Frente a la situación epidemiológica actual y la disponibilidad de una nueva vacuna aprobada en el país, comercializada a un costo no despreciable, los médicos de atención primaria nos preguntamos cuál es su efectividad y su perfil de efectos adversos, para informar de manera adecuada a las personas que con frecuencia nos consultan por este motivo. Para responder esta pregunta, encontramos una revisión sistemática publicada en el año 2024 que evaluó la eficacia y seguridad de las vacunas CYD-TDV y TAK-003, que concluía que ambas mostraron eficacia y respuesta inmune prometedoras, en particular contra las manifestaciones graves<sup>19</sup>. Si bien este estudio parecía representar el mayor cuerpo de evidencia disponible en cuanto a la eficacia, la respuesta inmune y la seguridad de las vacunas contra el dengue en niños, y la mayoría de los ensayos clínicos incluidos fueron considerados de bajo riesgo de sesgo, al realizar una lectura en profundidad y la valoración crítica de la mencionada síntesis de evidencia, detectamos imprecisiones en la elaboración de los meta-análisis —como la combinación de resultados de diferentes desenlaces— que no solo contribuyen a invalidar sus resultados, sino que además debilitan la confiabilidad general del proceso de revisión sistemática y su posterior publicación en una revista científica con evaluación por pares. Por este motivo, decidimos realizar una búsqueda actualizada de los ensayos clínicos primarios para analizar la seguridad y eficacia de la vacuna TAK-003.

## Resumen de la evidencia

**Tricou V, Yu D, Reynales H, et al. Long-term efficacy and safety of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003): 4.5-year results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Glob Health.* 2024;12(2):e257-e270**

**Objetivo.** Evaluar la eficacia a largo plazo y la seguridad de dos dosis de la vacuna tetravalente contra el dengue (TAK-003) para la prevención de la enfermedad sintomática de cualquier severidad por cualquiera de los serotipos del virus dengue (DENV) en adolescentes y niños<sup>1</sup>.

**Métodos.** En este ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, fueron reclutados participantes sanos de cuatro a 16 años de edad en 26 centros de ocho países en los que el dengue es endémico (Brasil, Colombia, República Dominicana, Nicaragua, Panamá, Filipinas, Sri Lanka y Tailandia). Los principales criterios de exclusión fueron la enfermedad febril ( $\geq 38^\circ\text{C}$  de temperatura corporal) al momento de la aleatorización, la hipersensibilidad a algún componente de la vacuna, el embarazo, la lactancia, el inmunocompromiso y el haber recibido alguna vacuna previa contra el dengue. Los participantes fueron aleatorizados en relación 2:1 a recibir dos dosis subcutáneas de TAK-003 o placebo, separadas por tres meses. Los investigadores, los participantes y sus padres o representantes legales estuvieron cegados a la asignación. Fue realizada una vigilancia activa de enfermedad febril y pruebas de reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR) durante los episodios febriles para confirmar virológicamente la enfermedad por dengue. Los desenlaces de eficacia fueron evaluados por intención de tratar (todos los pacientes asignados aleatoriamente que recibieron al menos una dosis) y por protocolo (todos los participantes que no tuvieron violaciones mayores del protocolo), incluyendo la eficacia acumulada desde la primera dosis hasta aproximadamente 4,5 años después de la segunda. El ensayo estuvo registrado en ClinicalTrials.gov, con el número NCT02747927.

**Resultados.** Entre septiembre de 2016 y marzo de 2017, fueron aleatorizados 20.099 participantes (TAK-003 = 13.401; placebo = 6.698). 20.071 participantes (50,5% varones) recibieron TAK-003 o placebo, de los cuales 18.257 (91,0%) completaron aproximadamente 4,5 años de seguimiento después de la segunda dosis de vacuna (TAK-003 12.177/13.380, placebo 6.080/6.687). En total, 1.007 (placebo = 560; TAK-003 = 447) de 27.684 enfermedades febriles tuvieron confirmación virológica de dengue, de las cuales 188 (placebo = 142; TAK-003 = 46) necesitaron ser hospitalizadas. La Tabla 1 resume los resultados de eficacia acumulativa global y específica por estado serológico previo de los participantes y la Tabla 2 compara la eficacia acumulativa global en las tres etapas del ensayo, también reportadas en publicaciones previas<sup>20-23</sup>. En un análisis exploratorio, la vacu-

na mostró eficacia contra los cuatro serotipos en los participantes seropositivos al inicio, aunque solo para el DENV-1 y DENV-2 en los participantes seronegativos, en quienes no se observó eficacia contra el DENV-3, mientras que la baja incidencia de DENV-4 impidió su evaluación. Durante la tercera etapa (22 a 57 meses luego de la primera dosis de vacuna) reportada en este artículo, fueron informados eventos adversos serios en 664 (5,0%) de 13.380 receptores de TAK-003 y 396 (5,9%) de 6.687 receptores de placebo. De las 17 muertes registradas (6 en el grupo placebo y 11 en el TAK-003), ninguna estuvo relacionada con el producto del estudio. El ensayo aún se encuentra en desarrollo, debido a que por una enmienda al protocolo original, se continúa investigando la eficacia de añadir una dosis de refuerzo a los cuatro años de la serie primaria y la seguridad a largo plazo.

**Tabla 1.** Resultados principales del ensayo pivotal de la vacuna TAK-003 versus placebo a los 4,5 años de seguimiento (aproximadamente 57 meses de la primera dosis del estudio)<sup>1</sup>. IC: intervalo de confianza; RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa

Desenlaces	Eficacia acumulativa global, % (IC 95 %)	Eficacia en seropositivos al inicio, % (IC 95 %) (n = 14.517)	Eficacia en seronegativos al inicio, % (IC 95 %) (n = 5.546)
Dengue confirmado por RT-PCR	61,2 (56,0 a 65,8)	64,2 (58,4 a 69,2)	53,5 (41,6 a 62,9)
Dengue con hospitalización	84,1 (77,8 a 88,6)	85,9 (78,7 a 90,7)	79,3 (63,5 a 88,2)

**Tabla 2.** Eficacia acumulada de la vacuna TAK-003 versus placebo luego de la serie primaria, con el paso del tiempo, en el ensayo pivotal<sup>3</sup>. IC: intervalo de confianza; RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa.

Desenlaces	Etapas 1 (12 meses)	Etapas 2 (3 años)	Etapas 3 (4,5 años)
Dengue confirmado por RT-PCR. Eficacia acumulada global, % (IC 95 %)	80,2 (73,3 a 85,3)	62,0 (56,6 a 66,7)	61,2 (56,0 a 65,8)
Hospitalización por dengue. Eficacia acumulada global, % (IC 95 %)	90,4 (82,6 a 94,7)	83,6 (76,8 a 88,4)	84,1 (77,8 a 88,6)

**Conclusiones.** TAK-003 demostró seguridad y eficacia a casi cinco años, contra los cuatro serotipos del dengue en niños de cuatro a 16 años previamente expuestos y contra los serotipos DENV-1 y DENV-2 en quienes no habían tenido infección previa.

**Fuente de financiamiento.** Takeda Vaccines.

**Patel SS, Rauscher M, Kudela M, et al. Clinical Safety Experience of TAK-003 for Dengue Fever: A New Tetravalent Live Attenuated Vaccine Candidate. Clin Infect Dis. 2023;76(3):e1350-9**

**Objetivo.** Presentar un análisis integrado de los datos de seguridad provenientes de cinco ensayos aleatorizados de vacuna TAK-003, controlados por placebo, doble ciego<sup>2</sup>.

**Métodos.** Los participantes incluidos en este análisis fueron niños y adultos de cuatro a 60 años de edad. Los criterios de exclusión de los ensayos fueron la hipersensibilidad conocida a algún componente de la vacuna, el inmunocompromiso, el embarazo o la lactancia y la vacunación previa para el dengue. Todos los participantes recibieron dos dosis de TAK-003 o placebo, separadas por tres meses. Otros ensayos clínicos realizados durante el desarrollo de la vacuna (5.571 participantes) fueron excluidos por no haber comparado con placebo o no haber utilizado la formulación comercial de TAK-003. La evaluación de seguridad incluyó el análisis de reactogenicidad posinyección, los eventos adversos no esperados, los eventos adversos serios y las

mueres. Fueron realizados análisis de subgrupos por edad, estado serológico al inicio del ensayo y género.

**Resultados.** Fueron analizados un total de 21.794 participantes (TAK-003 = 14.627; placebo = 7.167), de dos de ensayos clínicos de fase 2 y tres de fase 3 (ver Tabla 3). Entre los participantes (más de 92% residentes en zonas endémicas), 67% en el grupo asignado a vacuna y 69% en el grupo asignado a placebo eran seronegativos para dengue al inicio del estudio. Los eventos adversos más comunes fueron el dolor en el sitio de inyección (43% en la rama TAK-003 y 26% en la rama placebo) y la cefalea (34% y 30%, respectivamente). El dolor en el sitio de inyección fue por lo general leve y resolvió en uno a tres días. Los eventos adversos inesperados y los eventos adversos que llevaron a la discontinuación de la participación en el estudio ocurrieron con frecuencia similar en ambas ramas, mientras que los eventos adversos serios fueron menos frecuentes en los receptores de TAK-003 (6% vs. 8% en la rama placebo). Cuatro de los cinco eventos serios relacionados con la vacuna (hipersensibilidad, fiebre por dengue y dengue hemorrágico) ocurrieron en el grupo placebo. No hubo muertes relacionadas con la vacuna. Los análisis de subgrupo no mostraron diferencias de acuerdo al estado serológico o el género, aunque los análisis por edad indicaron mayores tasas de reactogenicidad local en adolescentes

(46 % para la rama TAK-003 y 28 % para el placebo) y adultos (56 % y 19 %, respectivamente) que en los niños (37 % y 25 %, respectivamente).

**Conclusiones.** No fueron identificados riesgos importantes para la seguridad. TAK-003 fue bien tolerada independientemente

de la edad, el género o el estado serológico previo, en personas de cuatro a 60 años de edad.

**Fuente de financiamiento.** Takeda Vaccines.

**Tabla 3.** Ensayos de vacuna dengue TAK-003 incluidos en el análisis de seguridad de Patel 2023<sup>2</sup>. Notas: <sup>a</sup>: fueron incluidos solo los participantes mayores de 4 años de las ramas 1 y 4, porque los regímenes de dosis investigados en las otras ramas no incluían dos dosis de TAK-003 separadas por tres meses. <sup>b</sup>: fueron excluidos de este análisis los participantes de las otras ramas debido a que recibieron formulaciones de vacuna diferentes a la formulación comercial

Fase clínica	Registro del protocolo	Participantes del estudio	Participantes incluidos en el análisis de seguridad	Desenlaces de seguridad	Plazo de seguimiento	País	Fechas (Estado, citas)
2	NCT 02302066	1.800 niños de 2 a 17 años	306 niños mayores de 4 años, de los grupos 1 (n = 155 TAK-003) y 4 (n = 151 placebo) <sup>a</sup>	Tolerancia y seguridad, reactogenicidad, seguridad a largo plazo	48 meses de la primera dosis	República Dominicana, Panamá, Filipinas	2014 a 2019 (Estudio finalizado <sup>24-27</sup> )
	NCT 01511250	Parte 1: 148 participantes de 1,5 a 45 años; parte 2: 212 niños de 1,5 a 11 años	94 niños mayores de 4 años y adultos menores de 45 años que recibieron placebo <sup>b</sup>	Tolerancia y seguridad, seguridad a largo plazo	36 meses de la primera dosis	Colombia, Puerto Rico, Singapur, Tailandia	2011 a 2016 (Estudio finalizado <sup>28-30</sup> )
3	NCT 03423173	919 adultos de 18 a 60 años n = 788 TAK-003; n = 131 placebo)		Tolerancia y seguridad	6 meses de la segunda dosis	EE.UU.	2018 a 2019 (Estudio finalizado <sup>31</sup> )
	NCT 03341637	400 niños de 12 a 17 años (n = 300 TAK-003; n = 100 placebo)		Tolerancia y seguridad	6 meses de la segunda dosis	México	2017 a 2019 (Estudio finalizado <sup>32</sup> )
	NCT 02747927	20.071 niños de 4 a 16 años (n = 13.384 TAK-003; n = 6.691 placebo)		Tolerancia y seguridad, reactogenicidad (en una muestra aleatoria), identificación de casos de dengue severo (vinculado con eficacia)	36 meses luego de la segunda dosis	República Dominicana, Panamá, Filipinas, Sri Lanka, Brasil, Tailandia, Colombia, Nicaragua	2016 - actualidad (Estudio en desarrollo <sup>1,20-23,33</sup> )

**Kallás EG, Cintra MA, Moreira JA, et al. Live, Attenuated, Tetravalent Butantan-Dengue Vaccine in Children and Adults. N Engl J Med. 2024;390(5):397-408**

**Objetivo.** Evaluar la eficacia y la seguridad de la vacuna tetravalente a virus vivo atenuado denominada Butantan-Dengue Vaccine (Butantan-DV®), aplicada en una sola dosis, contra la enfermedad por dengue<sup>3</sup>.

**Métodos.** Ensayo clínico aleatorizado que comenzó en Brasil en 2016 y continúa en curso. Incluyó participantes con edad comprendida entre dos y 59 años, quienes recibieron una sola dosis de la vacuna o placebo y fueron seguidos para detectar cualquier caso de dengue virológicamente confirmado de cualquier serotipo luego de los 28 días de la vacunación (punto primario de eficacia), independientemente del estado serológico al inicio, y los eventos adversos hasta el día 21 (punto primario de seguridad). Los participantes fueron estratificados de acuerdo a la edad (dos a seis años, siete a 17 años, y 18 a 59 años), con seguimiento planeado a cinco años. Registrado en ClinicalTrials.gov bajo el número NCT02406729.

**Resultados.** En un período de reclutamiento de tres años, 16.235 participantes recibieron Butantan-DV® (10.259) o placebo

(5.976). Fueron documentados 135 casos de dengue durante los dos años de seguimiento, 59 causados por DENV-1 (nueve en el grupo vacuna, 50 en el placebo) y 76, por DENV-2 (26 en el grupo vacuna, 50 en el placebo). La Tabla 4 sintetiza los principales resultados.

La eficacia de la vacuna fue similar en los estratos de edad analizados: 80,1 % (intervalo de confianza [IC] 95 % 66,0 a 88,4) en los participantes de dos a seis años, 77,8 % (IC 95 % 55,6 a 89,6) en los de siete a 17, y 90,0 % (IC 95 % 68,2 a 97,5) en los de 18 a 59. Los resultados específicos de eficacia según el serotipo y el estado serológico basal frente al dengue revelaron una tendencia a mayor eficacia contra el DENV-1 en individuos seropositivos en comparación con los no seropositivos, con hallazgos similares para el DENV-2 (ver Tabla 4). Los eventos adversos sistémicos a los 21 días de seguimiento fueron más comunes con la vacuna que con el placebo (58,3 % vs. 45,6 %, respectivamente), siendo los más comunes la cefalea, la fatiga y el rash cutáneo. La incidencia de eventos adversos serios fue similar entre ambos grupos (0,2 % vs. 0,1 % a los 21 días, 3,9 % vs. 4,0 % a los dos años de seguimiento). No se observaron casos de dengue severo u hospitalización por dengue en el período estudiado.

**Tabla 4.** Resultados principales del ensayo pivotal de la vacuna Butantan-DV® versus placebo a los dos años de seguimiento<sup>3</sup>. IC: intervalo de confianza; RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa

Desenlace	Eficacia acumulativa global, % (IC 95 %)	Eficacia en seropositivos al inicio, % (IC 95 %) (n = 7.516)	Eficacia en seronegativos al inicio, % (IC 95 %) (n = 8.017)
Dengue confirmado por RT-PCR	79,6 (70,0 a 86,3)	89,2% (77,6 a 95,6)	73,6 % (57,6 a 83,7)
DENV-1	89,5 (78,7 a 95,0)	96,8 (81,0 a 99,8)	85,6 (69,1 a 93,5)
DENV-2	69,6 (50,8 a 81,5)	83,7 (63,1 a 93,5)	57,9 (20,8 a 79,1)

**Conclusiones.** Una sola dosis de Butantan-DV® previno el dengue sintomático por las variantes DENV-1 y DENV-2, en personas de dos a 69 años de edad, independientemente de su estado serológico previo, luego de dos años de seguimiento.

**Fuente de financiamiento.** Instituto Butantan, Ministerio de Salud de Brasil, Banco Nacional de Brasil para el Desarrollo Económico y Social, Fundación San Pablo para la Investigación, Fundación Butantan y Merck Sharp and Dohme.

### Conclusiones y recomendaciones

El dengue impone un importante impacto sanitario, económico y social, en especial durante los brotes y epidemias, cuando sobrecarga a los servicios de salud y puede alcanzar una letalidad del 0,05 %<sup>34</sup>.

En estas circunstancias, además de las medidas de control vectorial, contar con vacunas efectivas para prevenir la enfermedad grave, las hospitalizaciones y las muertes por este agente podría generar beneficios importantes para la salud pública. La vacuna CYD-TDV (Dengvaxia®) ha sido autorizada en más de 20 países de América Latina y el Sudeste Asiático (autorizada por primera vez en 2015). Sin embargo, su indicación, con un esquema de tres dosis separadas por seis meses, estuvo limitada a las personas de 6 a 60 años con infección previa documentada por dengue y en la actualidad no se encuentra disponible para su comercialización en el país. TAK-003 (Qdenga®), de más reciente aparición, recibió la aprobación de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT) en abril de 2023 y ya se encuentra disponible en Argentina y otros países de la región<sup>34</sup>.

La evidencia resumida sobre la eficacia de Qdenga® muestra resultados prometedores en la población pediátrica. En niños, niñas y adolescentes de hasta 17 años de edad, el régimen de dos dosis separadas por tres meses mostró una disminución del riesgo de desarrollar dengue sintomático y dengue grave con criterios de hospitalización, aún tras casi cinco años de seguimiento<sup>1</sup>. Además, su perfil de seguridad fue aceptable, sin indicios de aumento de eventos adversos severos en comparación con el placebo<sup>2</sup>.

Sin embargo, se ha documentado una aparente disminución de la protección conferida por esta estrategia de inmunización con el paso del tiempo (ver Tabla 2), que ha conducido a sus desarrolladores a considerar una dosis de refuerzo a los cuatro años, y por este motivo, el ensayo pivotal continúa en curso<sup>1</sup>. Por otro lado, es importante destacar que la eficacia clínica fue documentada en áreas endémicas, no así en zonas no endémicas donde las investigaciones se focalizaron en la evaluación de la respuesta inmune (medición de títulos de anticuerpos) y de aspectos vinculados con su perfil de seguridad<sup>32</sup>.

Si bien la vacuna TAK-003, a diferencia de la aprobada anteriormente, mostró eficacia tanto en personas seropositivas como seronegativas, sin observarse una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en el ensayo pivotal, en el análisis exploratorio de eficacia específica para los diversos serotipos

los resultados parecen apoyar la hipótesis de que podría haber una diferencia en el efecto protector de la vacuna en función de la exposición previa al dengue. En este análisis, en los participantes seropositivos al inicio se constataron resultados protectores frente a los cuatro serotipos, mientras que en los seronegativos, sólo se pudo demostrar eficacia para DENV-1 y DENV-2. Sin embargo, este hallazgo pudo estar condicionado por la baja circulación de DENV-3 y DENV-4 en el periodo estudiado, que ocasionó una baja incidencia de eventos por estos serotipos<sup>1</sup>.

Vale la pena resaltar además, que encontramos escasa evidencia sobre la eficacia y seguridad de la vacuna en personas adultas, ya que los ensayos que incluyeron mayores de 18 años<sup>28-31</sup> estuvieron enfocados principalmente a determinar la producción de anticuerpos. En particular, el único ensayo de fase 3 realizado en adultos de hasta 60 años, tuvo como objetivo demostrar la equivalencia inmunogénica de tres lotes consecutivos de vacuna, requisito solicitado por la FDA para la aprobación de la comercialización de vacunas de fabricación compleja<sup>31</sup>. Un estudio empleó la metodología de inmunopuente (*immunobridging*) para demostrar que las respuestas de anticuerpos neutralizantes fueron comparables entre la población pediátrica<sup>3</sup> y adulta<sup>31</sup> que recibió la vacuna<sup>35</sup>. Este tipo de estrategias metodológicas, empleadas también con otras vacunas —como la recientemente aprobada antineumocócica conjugada de 20 serotipos<sup>36</sup>—, permiten extrapolar las estimaciones a poblaciones o circunstancias con diferentes características a las documentadas en los ensayos clínicos<sup>37</sup>, aunque no se ha establecido que estos desenlaces subrogados impliquen protección clínica. A su vez, si bien en los ensayos que incluyeron participantes de 18 a 60 años no se observaron preocupaciones acerca de la seguridad de Qdenga<sup>2,28-31</sup>, queda pendiente su confirmación mediante estudios de farmacovigilancia poscomercialización<sup>38</sup>. Por otro lado, es necesario destacar que no se cuenta con ninguna evidencia acerca del uso de esta vacuna en personas mayores de 60 años, ya que hasta el momento esta población no fue incluida en los ensayos clínicos.

Tras aplicar la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo para ensayos clínicos, no detectamos dominios que generen preocupación, salvo la pérdida de seguimiento del 9% de los participantes del ensayo pivotal en la tercera etapa del estudio<sup>3</sup>. Sin embargo, de acuerdo con las limitaciones mencionadas, consideramos que son necesarias más evaluaciones de eficacia y seguridad para disminuir la incertidumbre sobre el balance de beneficios y riesgos, particularmente en adultos y para los serotipos DENV-3 y DENV-4.

Nuestra búsqueda identificó una publicación reciente de una nueva vacuna, Butantan-DV®<sup>3</sup>. Los resultados intermedios de un ensayo de fase 3 realizado en Brasil con la participación de más de 16.000 personas y una vigilancia de la enfermedad durante al menos dos años resultan prometedores, habiendo documentado una eficacia general del 79,6% para prevenir el dengue sintomático; sin embargo, dada la ausencia de casos severos aún no conocemos si previene las hospitalizaciones por esta enferme-



dad. De modo similar a lo observado con TAK-003, hubo una tendencia a mayor eficacia en las personas seropositivas antes de la vacunación con respecto a las seronegativas, si bien los intervalos de confianza se superponen en todas las estimaciones. Otra limitación de la evidencia que aporta este estudio subyace en la baja circulación de los serotipos DENV-3 y DENV-4 en el período estudiado, razón por la que los datos de eficacia solo están disponibles para DENV-1 y DENV-2<sup>3</sup>. Si bien no se observaron problemas de seguridad, el ensayo continuará, lo que permitirá recopilar más información sobre la eficacia de la vacuna contra los tipos DENV-3 y DENV-4 y en un mayor plazo de seguimiento. Es importante destacar que uno de los atractivos de esta vacuna radica en su régimen de aplicación de una sola dosis. Por otro lado, si bien aún no se encuentra disponible comercialmente, es la única vacuna contra el dengue a virus vivo que cuenta con evidencia de eficacia clínica en personas adultas hasta el momento.

En agosto de 2018, la OMS emitió una advertencia indicando que la vacuna CYD-TDV protege contra el dengue grave en personas con serología positiva para dengue en el momento de la primera vacunación, pero que el riesgo de dengue grave aumenta en forma significativa en las personas con serología negativa al momento de la primera dosis<sup>39</sup>. Este fenómeno observado con CYD-TDV, que es actualmente considerada una vacuna de primera generación por la OMS, impulsó el establecimiento de recomendaciones para el desarrollo y la aprobación de nuevas vacunas de virus atenuados contra el dengue<sup>40</sup>, y no fue observado con la vacuna TAK-003 ni con Butantan-DV®. Sin embargo, dada la escasez de datos sobre los efectos de la vacuna en infecciones por DENV-3 y DENV-4, no puede descartarse el riesgo de presentación de este evento adverso serio en caso de aumentar la circulación de estas variantes, y debería implementarse un plan de monitorización poscomercialización<sup>34</sup>.

En síntesis, la evidencia respalda la eficacia y la respuesta inmune de Qdenga® contra el dengue en niños, niñas y adolescentes. Los datos de seguridad disponibles sugieren que TAK-003 también puede usarse en personas adultas hasta los 60 años. Sin embargo, la falta de evidencia directa para desenlaces clínicos en adultos y las potenciales preocupaciones sobre su eficacia y seguridad a largo plazo (en especial para los serotipos DENV-3 y DENV-4, de baja circulación en Latinoamérica) justifican la realización de más estudios.

Dado que está constituida por virus vivos atenuados, la vacuna está indicada en individuos inmunocompetentes (contraindicada en personas embarazadas, en período de lactancia, que presenten inmunocompromiso o hipersensibilidad a alguno de sus componentes). Es importante tener en cuenta que la efectividad clínica óptima se logra después de 15 a 20 días de la segunda dosis de vacuna, y dado que el intervalo entre dosis es de tres meses, la protección se obtendrá casi cuatro meses después de la primera dosis. Es recomendable esperar tres meses luego de haber padecido dengue para vacunarse, debido a que durante ese período los pacientes se encuentran protegidos por los anticuerpos heterotópicos generados durante la infección. A causa del descenso de la eficacia clínica observada con el paso del tiempo, en este momento se desconoce si sería necesario aplicar un refuerzo y en qué momento luego de la serie primaria<sup>34</sup>. Por otro lado, existe evidencia que respalda la coadministración con otras vacunas, como la de la fiebre amarilla y la hepatitis A<sup>41,42</sup>.

En el contexto epidemiológico actual, y con el propósito de disminuir la carga de enfermedad sintomática (morbilidad) en el grupo poblacional con mayor carga (población adulta joven, entre los 25 y 34 años de edad), la estrategia de vacunación con Qdenga® sugerida por la Comisión Nacional de Inmunizaciones (CoNaiN) estaría dirigida a las personas residentes en los departamentos

más afectados por la enfermedad, en el marco de la estrategia de gestión integrada para la prevención y el control de las enfermedades arbovirales (EGI-arbovirus<sup>43</sup>). Asimismo, la CoNaiN recomienda el desarrollo de estudios de investigación de efectividad y costo-efectividad para guiar futuras decisiones, así como el fortalecimiento de la vigilancia de su seguridad<sup>34</sup>.

Las personas de grupos etarios diferentes, que no se encuentren residiendo en las regiones priorizadas y que no presenten contraindicaciones, como la paciente del caso clínico que motivó esta búsqueda bibliográfica, pueden acceder a Qdenga® mediante la vacunación en el sector privado. Ante las áreas de incertidumbre mencionadas, consideramos de buena práctica brindar toda la información relevante en forma completa a los pacientes que nos consultan, para ayudarlos a tomar una decisión informada y de acuerdo a sus valores y preferencias. En este sentido, una revisión sistemática y meta-análisis que incluyó 19 estudios, reportó que la aceptación de la vacuna fue del 88 % (IC95 % 81 a 93 %), con mayor aceptación en América<sup>44</sup>.

Es importante remarcar a las personas que deseen vacunarse que, independientemente de los prometedores resultados de la vacuna, deberán mantener otras prácticas de prevención tanto a nivel individual (que incluyen el uso de repelentes) como en entornos cercanos al hogar tendientes a la reducción de la reproducción del vector (erradicación de criaderos peridomiciliarios), incluso después de la vacunación.

#### Puntos clave de esta actualización

- La vacuna TAK-003 ha demostrado ser eficaz y segura para prevenir la infección y la hospitalización por dengue, en especial en niños de seis a 16 años con y sin infección previa por el virus, hasta casi luego de cinco años de aplicado un esquema de dos dosis, en áreas donde el dengue es endémico.
- En personas de 16 a 60 años, la vacuna produce títulos de anticuerpos similares a los producidos en niños, aunque queda pendiente establecer si esto se traduce en una protección clínica significativa.
- No fueron identificados riesgos importantes para la seguridad en personas de cuatro a 60 años y la vacuna fue bien tolerada, tanto en personas seropositivas frente al dengue como en seronegativas, por lo que no es necesario corroborar el estado serológico previo a la vacunación.
- La evaluación de eventos adversos continuará para confirmar los resultados de seguridad mediante estudios de farmacovigilancia posteriores a su comercialización.
- En las personas con serología previa positiva para dengue se confirmó protección frente a los cuatro serotipos del virus, mientras que en quienes tienen serología previa negativa sólo se ha documentado protección frente a los serotipos DENV-1 y DENV-2, debido a la escasa circulación de DENV-3 y DENV-4.
- La vacuna TAK-003 no ha sido probada en mayores de 60 años y está contraindicada en personas con estados de inmunocompromiso, gestación y/o con antecedentes de hipersensibilidad conocida a sus componentes.
- La confianza en la protección proporcionada por la vacuna no debe ir en desmedro de las medidas ambientales como la eliminación de recipientes que acumulan agua y la erradicación de criaderos de mosquitos.

Recibido el 11/06/2024 Aceptado el 16/07/2024  
y Publicado el 18/07/2024.

## Agradecimientos

A Alejandrina Lo Sasso, por sus valiosos aportes durante la revisión de este manuscrito.

## Referencias

1. Tricou V, Yu D, Reynales H, et al. Long-term efficacy and safety of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003): 4.5-year results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Glob Health*. 2024;12(2):e257–e270.
2. Patel SS, Rauscher M, Kudela M, et al. Clinical Safety Experience of TAK-003 for Dengue Fever: A New Tetravalent Live Attenuated Vaccine Candidate. *Clin Infect Dis*. 2023;76(3):e1350–e1359.
3. Kallás EG, Cintra MAT, Moreira JA. Live, Attenuated, Tetravalent Butantan-Dengue Vaccine in Children and Adults. *N Engl J Med*. 2024;390(5):397–408.
4. Herrera-Bornes MF. Eficacia y seguridad de la vacuna contra el dengue. *Evid Actual Pract Ambul*. 2021;24(1):e002064.
5. Argentina Ministerio de Salud Administración Nacional de Alimentos, Medicamentos y Tecnología médica. Disposición 8418/2023; 2023. Available from: [https://boletin.anmat.gob.ar/octubre\\_2023/Dispo\\_8418-23.pdf](https://boletin.anmat.gob.ar/octubre_2023/Dispo_8418-23.pdf).
6. Sociedad Argentina De Infectología, Sociedad Latinoamericana de Medicina del Viajero. Documento sobre Vacunas para la Prevención del Dengue desarrollado en conjunto por Sociedad Argentina de Infectología y la Sociedad Latinoamericana de Medicina del Viajero; 2023. Available from: <https://www.sadi.org.ar/publicaciones/item/1723-documento-sobre-vacunas-para-la-prevencion-del-dengue-y-las-medidas-de-prevencion>.
7. Martínez D, Metz SW, Baric RS. Dengue Vaccines: The Promise and Pitfalls of Antibody-Mediated Protection. *Cell Host Microbe*. 2021;29(1):13–22.
8. Torres-Flores JM, Reyes-Sandoval A, Salazar MI. Dengue Vaccines: An Update. *BioDrugs*. 2022;36(3):326–336.
9. Organización Panamericana de la Salud. El Ministerio de Salud de la Nación y la Organización Panamericana de la Salud difunden recomendaciones ante el brote de dengue; 2024. Available from: <https://www.paho.org/es/noticias/7-3-2024-ministerio-salud-nacion-organizacion-panamericana-salud-difunden-recomendaciones>.
10. Infobae. Vacuna contra el dengue: el Gobierno anunció que no se incluirá en el calendario nacional; 2024. Available from: <https://www.infobae.com/salud/2024/03/04/vacuna-contra-el-dengue-el-gobierno-anuncio-que-no-se-incluiren-en-el-calendario-nacional/#:~:text=%E2%80%9CTanto%20la%20OPS%20como%20la>.
11. Argentina, Ministerio De Salud. Sobre la situación epidemiológica del dengue y las medidas de prevención. Comunicado de prensa; 2024. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/sobre-la-situacion-epidemiologica-del-dengue-y-las-medidas-de-prevencion>.
12. Argentina, Ministerio de Salud. La ANMAT aprobó el uso de la vacuna del laboratorio Takeda contra el dengue; 2023. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/la-anmat-aprobo-el-uso-de-la-vacuna-del-laboratorio-takeda-contra-el-dengue>.
13. Bardach AE, Garcia-Perdomo HA, Alcaraz A, Lopez ET, Gandara R, Ruvinsky S, et al. Interventions for the control of *Aedes aegypti* in Latin America and the Caribbean: Systematic Review and Meta-Analysis. *Trop Med Int Health*. 2019;p. 30771267–30771267.
14. Argentina Ministerio De Salud Dirección De Epidemiología. Boletín Epidemiológico Nacional. 2024;707(SE22). Available from: [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/04/ben-707-se22\\_0.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/04/ben-707-se22_0.pdf).
15. Argentina Ministerio De Salud Dirección De Epidemiología. Boletín Epidemiológico Nacional. 2024;698(SE13). Available from: [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/04/ben\\_698\\_se\\_13.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/04/ben_698_se_13.pdf).
16. Infobae. Cuáles son las provincias que empezaron a vacunar contra el dengue y quiénes reciben las dosis; 2024. Available from: <https://www.infobae.com/salud/2024/04/04/cuales-son-las-provincias-que-empezaron-a-vacunar-contra-el-dengue-y-quienes-reciben-las-dosis/>. Último acceso 9 de abril de 2024.
17. Argentina Ministerio de Salud. Salud presentó el plan de trabajo para el abordaje integral del dengue 2024-2025; 2024. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/salud-presento-el-plan-de-trabajo-para-el-abordaje-integral-del-dengue-2024-2025> [Last access: 2024-06-11].
18. K@iros. Precios de medicamentos actualizados; 2024. Available from: <https://ar.kairosweb.com/precio/producto-qdenga-30049/> [Last access: 2024-04-16].
19. Okoye EC, Mitra AK, Lomax T, et al. Dengue fever epidemics and the prospect of vaccines: A systematic review and meta-analysis using clinical trials in children. *Diseases*. 2024;12(2):32–32.
20. Biswal S, Reynales H, Saez-Llorens X, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children and adolescents. *N Engl J Med*. 2019;381(21):2009–2019.
21. Biswal S, Borja-Tabora C, Martínez-Vargas L, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4-16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10234):1423–33.
22. López-Medina E, Biswal S, Saez-Llorens X, et al. Efficacy of a dengue vaccine candidate (TAK-003) in healthy children and adolescents two years after vaccination. *J Infect Dis*. 2022;225(9):1521–1532.
23. Rivera L, Biswal S, Sáez-Llorens X, et al. Three years efficacy and safety of Takeda's dengue vaccine candidate (TAK-003). *Clin Infect Dis*. 2022;75(1):107–124.
24. Tricou V, Sáez-Llorens X, Yu D, et al. Safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine in children aged 2-17 years: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2020;395(10234):1434–43.
25. Sáez-Llorens X, Tricou V, Yu D, et al. Immunogenicity and safety of one versus two doses of tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 2-17 years in Asia and Latin America: 18-month interim data from a phase 2, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(17):162–170.
26. Sáez-Llorens X, Tricou V, Yu D, et al. Safety and immunogenicity of one versus two doses of Takeda's tetravalent dengue vaccine in children in Asia and Latin America: interim results from a phase 2, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(6):615–640.
27. Tricou V, Gottardo R, Egan MA, et al. Characterization of the cell-mediated immune response to Takeda's live-attenuated tetravalent dengue vaccine in adolescents participating in a phase 2 randomized controlled trial conducted in a dengue-endemic setting. *Vaccine*. 2022;40(8):1143–51.
28. Sirivichayakul C, Barranco-Santana EA, Esquelin-Rivera I, et al. Safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine candidate in healthy children and adults in dengue-endemic regions: a randomized, placebo-controlled phase 2 study. *J Infect Dis*. 2016;213(10):1562–72.
29. Sharma M, Glasner DR, Watkins H, et al. Magnitude and functionality of the NS1-specific antibody response elicited by a live-attenuated tetravalent dengue vaccine candidate. *J Infect Dis*. 2020;221(6):867–77.
30. Rupp R, Luckasen GJ, Kirstein JL, et al. Safety and immunogenicity of different doses and schedules of a live attenuated tetravalent dengue vaccine (TDV) in healthy adults: a phase 1b randomized study. *Vaccine*. 2015;33(46):6351–6360.
31. Tricou V, Winkle P, Tharens LM, et al. Consistency of immunogenicity in three consecutive lots of a tetravalent dengue vaccine candidate (TAK-003): A randomized placebo-controlled trial in US adults. *Vaccine*. 2023;41(47):6999–7006.
32. Biswal S, Mendez-Galvan JF, Macias-Parra M, et al. Immunogenicity and safety of a tetravalent dengue vaccine in dengue-naïve adolescents in Mexico City. *Rev Panam Salud Publica*. 2021;45:e67.
33. Sáez-Llorens X, Biswal S, C CBT, TIDES Study Group, et al. Effect of the Tetravalent Dengue Vaccine TAK-003 on Sequential Episodes of Symptomatic Dengue. *Am J Trop Med Hyg*. 2023;108(4):36878213–36878213.
34. Argentina Ministerio de Salud Reunión CoNalN 9-11-2023. Vacuna Contra Dengue. Posición del grupo de trabajo; 2024. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/conain-09-11-23-vacuna-contra-dengue-posicion-grupo-de-trabajo.pdf>.
35. LeFevre I, Bravo L, Folschweiller N, et al. Bridging the immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003) from children and adolescents to adults. *NPJ Vaccines*. 2023;8(1):75.



36. Vietto V, Terceiro D. Novedades en el calendario de vacunas de Argentina. Tercera parte: neumococo. *Evid Act Pract Ambul.* 2024;27(2):e007125.
37. World Health Organization. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. WHO Technical Report Series 1004, Annex 9, 2017; 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-TRS-1004-web-annex-9>.
38. Comisión Nacional de Inmunizaciones. Vacunación contra el dengue: proceso de análisis para la implementación como estrategia integrada de salud pública ; 2024.
39. World Health Organization. Dengue vaccine: WHO position paper, September 2018 – Recommendations. *Vaccine.* 2019;37(35):4848–4849.
40. Vannice KS, Wilder-Smith A, Barrett ADT, et al. Clinical development and regulatory points for consideration for second-generation live attenuated dengue vaccines. *Vaccine.* 2018;36(24):3411–3417.
41. Tricou V, Essink B, Ervin JE, et al. Immunogenicity and safety of concomitant and sequential administration of yellow fever YF-17D vaccine and tetravalent dengue vaccine candidate TAK-003: A phase 3 randomized, controlled study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2023;17(3):e0011124.
42. Tricou V, Eyre S, Ramjee M, et al. A randomized phase 3 trial of the immunogenicity and safety of coadministration of a live-attenuated tetravalent dengue vaccine (TAK-003) and an inactivated hepatitis a (HAV) virus vaccine in a dengue non-endemic country. *Vaccine.* 2023;41(7):1398–1407.
43. Organización Panamericana de la Salud. Estrategia de gestión integrada para la prevención y el control de las enfermedades arbovirales en las Américas. Washington, D.C.: OPS; 2019. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51787>.
44. Orellano P, Reynoso J, Salomón OD, et al. Dengue vaccine acceptance and willingness to pay: a systematic review and meta-analysis. *Public Health.* 2023;224:74–81.