



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

**EFFECTIVIDAD E INMUNOGENICIDAD DE LA VACUNA
CONTRA EL DENGUE TETRAVALENTE RECOMBINANTE
CYD-TDV VERSUS LA VACUNA TAK-003: REVISIÓN
SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

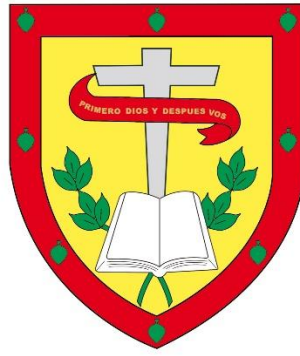
AUTOR: ALEXANDER GEOVANNY RUIZ ESPINOZA

DIRECTOR: MD. CRISTÓBAL IGNACIO ESPINOZA DÍAZ, ESP.

AZOGUES - ECUADOR

2026

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA
Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

**EFFECTIVIDAD E INMUNOGENICIDAD DE LA VACUNA CONTRA EL
DENGUE TETRAVALENTE RECOMBINANTE CYD-TDV VERSUS LA
VACUNA TAK-003. REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN
DEL TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: ALEXANDER GEOVANNY RUIZ ESPINOZA

TUTOR: MD. CRISTÓBAL IGNACIO ESPINOZA DÍAZ, ESP.

AZOGUES - ECUADOR

2026

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Alexander Geovanny Ruiz Espinoza portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0350074373. Declaro ser el autor de la obra: "Efectividad e inmunogenicidad de la vacuna contra el dengue tetravalente recombinante CYD-TDV versus la vacuna TAK-003. Revisión sistemática", sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, 08 de Junio de 2026

F:  Escáner documento en línea
Identificación por
ALEXANDER GEOVANNY
RUIZ-ESPINOZA

Alexander Geovanny Ruiz Espinoza

C.I. 0350074373

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

Cristóbal Ignacio Espinoza Díaz

DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA

De mi consideración:

Certifico que el presente trabajo de titulación denominado: **Efectividad e inmunogenicidad de la vacuna contra el dengue tetravalente recombinante CYD-TDV versus la vacuna TAK-003. Revisión sistemática**, realizado por: **Alexander Geovanny Ruiz Espinoza**, con documentos de identidad: **0350074373**, previo a la obtención del título de **Medico** ha sido asesorado, orientado, revisado y supervisado durante su ejecución, bajo mi tutoría en todo el proceso, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación que exige la Universidad Católica de Cuenca, por lo que está expedito para su presentación y sustentación ante el respectivo tribunal.

Azogues, 8 de Junio del 2026



CRISTÓBAL IGNACIO
ESPINOZA DÍAZ

Cristóbal Ignacio Espinoza Díaz

1104105216

DIRECTOR

AGRADECIMIENTO

Quiero expresar mi profundo y sincero agradecimiento a la Clínica Santa Marianita, una institución que me brindó un apoyo invaluable durante toda mi formación profesional a lo largo y ancho del camino. Agradezco especialmente al Dr. Juan Diego Sigüenza y a todo el equipo médico y administrativo por su disposición y comprensión ha sido una fuente constante de inspiración y aprendizaje, y estoy profundamente honrado de haber contado con su respaldo a lo largo de todos estos años.

A mis padres Geovanny Ruiz y Carolina Espinoza, quienes desde el inicio han sido la base de mi vida. A ustedes les debo cada logro y cada paso en este camino, pues me han enseñado con su ejemplo el valor de la responsabilidad, el sacrificio y la constancia. Gracias por su amor incondicional y por apoyarme en cada sueño, por difícil o distante que pareciera. Sin su guía y aliento, este trabajo no hubiera sido posible.

Alexander Geovanny Ruiz Espinoza

DEDICATORIA

Quiero dedicar esta tesis con todo Jubilo a Stephany Navas y Bianca Lucia, Uds. dos han cumplido un rol sumamente fundamental en todo este camino, sin su apoyo y fortaleza incondicional esto no hubiera sido posible. En especial a ti Bianca cada una de estas páginas refleja la inspiración y el fuerte lazo que nos une a pesar de la distancia tan grande que nos separa, sé que algún día leerás esto y te sentirás orgullosa mí.

Espero que este trabajo sea reflejo del amor que habita en mi corazón y del significado inmenso que tienen en mi vida, Stephany y Bianca Lucía.

Alexander Geovanny Ruiz Espinoza

Efectividad e inmunogenicidad de la vacuna contra el dengue tetravalente recombinante
CYD-TDV versus la vacuna TAK-003. Revisión sistemática

Alexander Geovanny Ruiz Espinoza, Cristóbal Ignacio Espinoza Díaz

Universidad Católica de Cuenca, alexander.ruiz.73@est.ucacue.edu.ec

RESUMEN

Introducción: El dengue continúa siendo un problema relevante de salud pública en regiones tropicales y subtropicales, por lo que la vacunación representa una estrategia preventiva complementaria al control vectorial. **Objetivo:** Evaluar la efectividad e inmunogenicidad de la vacuna tetravalente recombinante CYD-TDV versus la vacuna TAK-003. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática siguiendo la metodología PRISMA 2020. La búsqueda se efectuó en PubMed, Scopus, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov y ScienceDirect, considerando publicaciones entre 2019 y 2024. Se incluyeron 22 estudios en humanos que evaluaron eficacia, efectividad, inmunogenicidad o seguridad de CYD-TDV y TAK-003. Los resultados fueron sintetizados de forma narrativa y tabular, sin estimar una medida global agrupada. **Resultados:** TAK-003 mostró resultados favorables en varios desenlaces clínicos, con eficacia inicial de 80,2 % frente a dengue confirmado virológicamente y protección frente a hospitalización entre 84,1 % y 90,4 %. Su respuesta inmunológica fue sostenida, con títulos más altos frente a DENV-2, aunque con menor desempeño relativo frente a DENV-3. CYD-TDV presentó mejores resultados en individuos seropositivos, pero mostró limitaciones en seronegativos por el riesgo descrito de hospitalización o dengue grave. **Conclusiones:** TAK-003 podría tener mayor aplicabilidad en poblaciones con estado serológico heterogéneo, mientras que CYD-TDV conserva utilidad principalmente en personas con infección previa documentada.

Palabras clave: dengue, vacuna tetravalente contra el dengue, CYD-TDV, TAK-003, inmunogenicidad

Effectiveness and Immunogenicity of the Recombinant Tetravalent Dengue Vaccine CYD-TDV versus the TAK-003 Vaccine: A Systematic Review

ABSTRACT

Introduction: Dengue remains a significant public health problem in tropical and subtropical regions; therefore, vaccination represents a preventive strategy that complements vector control. **Objective:** To evaluate the effectiveness and immunogenicity of the recombinant tetravalent vaccine CYD-TDV versus the TAK-003 vaccine. **Methods:** A systematic review was conducted following the PRISMA 2020 methodology. The search was performed in PubMed, Scopus, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, and ScienceDirect, considering publications from 2019 to 2024. Twenty-two human studies evaluating the efficacy, effectiveness, immunogenicity, or safety of CYD-TDV and TAK-003 were included. The results were synthesized narratively and in tabular form, without estimating a pooled overall effect measure. **Results:** TAK-003 showed favorable results across several clinical outcomes, with an initial efficacy of 80.2% against virologically confirmed dengue and protection against hospitalization ranging from 84.1% to 90.4%. Its immune response was sustained, with higher titers against DENV-2, although with relatively lower performance against DENV-3. CYD-TDV showed better results in seropositive individuals, but limitations were observed in seronegative individuals due to the described risk of hospitalization or severe dengue. **Conclusions:** TAK-003 may have greater applicability in populations with heterogeneous serological status, whereas CYD-TDV remains mainly useful in people with documented prior infection.

Keywords: dengue, tetravalent dengue vaccine, CYD-TDV, TAK-003, immunogenicity

INDICE	
AGRADECIMIENTO.....	III
DEDICATORIA.....	IV
RESUMEN.....	V
ABSTRACT.....	VI
1.INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. OBJETIVO GENERAL:.....	4
2. MÉTODOS	4
2.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	4
2.2 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	4
2.3.CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	5
2.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	5
2.5. FUENTES DE INFORMACIÓN.....	5
2.6. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	6
2.7. SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	6
2.8. PROCESO DE EXTRACCIÓN DE DATOS.....	6
2.9. EVALUACIÓN DE CALIDAD.....	6
2.10. MEDIDAS DE EFECTO.....	7
2.11. SÍNTESIS DE RESULTADOS.....	7
3. RESULTADOS.....	8
3.1. SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	8
4. DISCUSIÓN.....	7
5. LIMITACIONES.....	11
6. CONCLUSIONES.....	13
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	14

1.INTRODUCCIÓN

La infección por dengue es causada por diversos serotipos del virus (DENV-1–DENV-4), cada uno serológicamente distinto, pertenecientes al género *Flavivirus* de la familia *Flaviviridae*. Este virus se transmite principalmente a través de la picadura de mosquitos *Aedes aegypti* o *Aedes albopictus*. Por lo que, esta enfermedad predomina en las regiones tropicales y subtropicales (1). De acuerdo a datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2023 en todo el mundo se registraron 6.5 millones de casos activos de dengue y aproximadamente 7,300 fallecimientos asociados a esta enfermedad (2).

Acorde con la información publicada por la Organización Panamericana de Salud (OPS), durante las primeras 17 semanas epidemiológicas de 2024 en Latinoamérica, se registraron 7 327 521 casos sospechosos de dengue, alcanzando una incidencia de 776 casos por cada 100,000 habitantes, Además, se reportaron 3,577 muertes, resultando en una tasa de letalidad del 0.045 %. Esto representa un aumento del 243 % en comparación con el mismo período de 2023 y un incremento del 445 % en relación al promedio de los últimos cinco años (3). Adicionalmente, Ecuador emerge como uno de los países con mayor incidencia, hasta marzo del 2024, se han confirmado 11 492 casos, una cifra notablemente mayor a la observada en años previos según el Ministerio de Salud Pública (MSP) (4).

La infección por dengue en cuadros leves presenta fiebre, cefalea, dolor óseo, artralgia, mialgias, erupciones cutáneas. En etapas avanzadas, equimosis, petequias, epistaxis, hematemesis melenas y leucopenia lo cual puede culminar en un shock hipovolémico (5). La prevención primaria se enfoca en el control del vector, el *Aedes aegypti*, mediante la eliminación de criaderos en las acumulaciones de agua estancada próximas a áreas residenciales, además del uso de larvicidas, repelentes, el uso de barreras físicas como mosquiteros, mallas metálicas esto en conjunto con el uso de ropa protectora e iniciativas de educación comunitaria que reduzcan la exposición al vector (6).

Hasta la fecha, no se dispone de una terapia antiviral específica para tratar la infección por los virus del dengue (DENV). En su lugar, el tratamiento se centra en el soporte clínico, que principalmente implica mantener un volumen intravascular adecuado y el manejo del dolor (6).

A lo largo de la historia, el dengue ha sido una de las enfermedades virales de mayor impacto en la salud pública, con registros de epidemias documentadas desde el siglo XVIII. Su expansión global ha estado impulsada por factores como el crecimiento poblacional, la urbanización y el cambio climático, lo que ha llevado a la búsqueda de estrategias de control

efectivas más allá de la eliminación del vector (7). Ante la ausencia de un tratamiento antiviral específico, el desarrollo de vacunas contra el dengue ha sido una prioridad para la comunidad científica.

El primer esfuerzo para desarrollar una vacuna contra el dengue se remonta a la década de 1940, sin embargo, no fue hasta 2015 que se aprobó la primera vacuna tetravalente recombinante, CYD-TDV (Dengvaxia®), desarrollada por Sanofi Pasteur, tras múltiples ensayos clínicos con más de 40 000 participantes en regiones endémicas (8). Posteriormente, en 2023, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) autorizó la vacuna TAK-003 (Qdenga®), fabricada por Takeda Pharmaceuticals, la cual ha mostrado un perfil de eficacia diferenciado según el serotipo viral y el estado serológico previo del paciente (9). Ambas vacunas han sido evaluadas en múltiples ensayos clínicos para determinar su efectividad, inmunogenicidad y perfil de seguridad en poblaciones con distintas características epidemiológicas (10,11).

Considerando el aumento alarmante en las tasas de incidencia y mortalidad asociadas al dengue comparado con años previos, estas medidas son insuficientes para abordar los múltiples desafíos de la enfermedad, resaltando la urgencia de desarrollar tratamientos antivirales efectivos para manejar esta patología, se hace absolutamente necesario evaluar la eficacia e inmunogenicidad de vacunas como la CYD-TDV (Dengvaxia). Aunque esta vacuna, en particular, ha generado controversia, especialmente por los riesgos potenciales que presenta en individuos seronegativos, en la que los peligros podrían superar los beneficios. Se hace esencial optimizar vacunas que brinden protección efectiva y segura contra todos los serotipos del virus del dengue. (6)

Como se mencionó, la vacuna CYD-TDV, ha sido desarrollada por Sanofi Pasteur desde la década de 1990 hasta su aprobación en 2015, fue objeto de múltiples ensayos clínicos que involucraron a más de 40,000 niños y adolescentes de zonas endémicas. Inicialmente, los resultados fueron prometedores, mostrando una eficacia del 60 % contra el dengue sintomático en individuos previamente infectados por el virus. Además, logró reducir la incidencia de casos graves de dengue en un 93 %. Por lo que la vacuna ha sido aprobada en más de 20 países con zonas endémicas. (2,6)

En respuesta, a estas consideraciones se ha intentado la introducción de la vacuna TAK-003, que muestra una eficacia global del 79.6 % pero con limitaciones dependientes del serotipo del virus, destaca la necesidad de evaluación continua. La TAK-003 ha mostrado menor desempeño frente a DENV-3 en comparación con DENV-2, así como incertidumbre en algunos subgrupos

seronegativos, lo que subraya la necesidad de continuar evaluando sus esquemas a largo plazo y de optimizar nuevas plataformas vacunales. Por su parte, la vacuna tetravalente recombinante CYD-TDV, al ser una formulación atenuada, ofrece protección contra los cuatro serotipos del virus del dengue (DENV-1–DENV-4), constituyendo una estrategia preventiva dirigida a generar protección frente a los cuatro serotipos del virus del dengue. (6).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) respalda su uso, recomendando su introducción únicamente en regiones con alta carga de la enfermedad y elevada seroprevalencia, como parte de una estrategia integral de salud pública. En el caso de Ecuador, actualmente estas vacunas no forman parte del esquema nacional de inmunización para la prevención del dengue; por ello, el manejo continúa centrado en medidas de soporte clínico y control vectorial, esto se debe a que la introducción de nuevas vacunas contra el dengue aún está siendo evaluada y analizada por las autoridades sanitarias (2).

Dentro de este marco, la presente revisión sistemática se propone realizar un análisis de la eficacia de la vacuna CYD-TDV versus la vacuna TAK-003 y la respuesta inmune que provoca en los individuos vacunados. Para contextualizar adecuadamente esta investigación, es fundamental diferenciar los términos eficacia, efectividad e inmunogenicidad, ya que son conceptos centrales en la evaluación de vacunas.

La eficacia se refiere al grado en que una vacuna previene la enfermedad en condiciones controladas de ensayos clínicos, midiendo la reducción del riesgo de infección en individuos vacunados en comparación con un grupo placebo (9). La efectividad, por otro lado, evalúa el desempeño de la vacuna en condiciones reales fuera del entorno de ensayos clínicos, considerando factores como la cobertura de vacunación, la circulación del virus y la respuesta inmune en la población general (10).

Finalmente, la inmunogenicidad se define como la capacidad de una vacuna para inducir una respuesta inmune, medida a través de la producción de anticuerpos neutralizantes y la activación de células del sistema inmunológico (11). Este parámetro es crucial para determinar la duración y calidad de la protección conferida por la vacuna. En este contexto, la presente revisión sistemática analizará la eficacia y efectividad de CYD-TDV y TAK-003, así como la inmunogenicidad inducida en poblaciones con diferentes perfiles serológicos.

Mediante este análisis, se pretende aportar evidencia comparativa que contribuya a orientar estrategias de prevención más seguras y eficaces frente al dengue, satisfaciendo directamente las necesidades de salud y bienestar de las comunidades afectadas globalmente y contribuyendo

a la mejora de las políticas de salud pública ante esta enfermedad que continúa evolucionando (6).

La investigación se alinea con el Objetivo de Desarrollo Sostenible 3, orientado a garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos, incluyendo el acceso a vacunas seguras, eficaces y de calidad; también con las prioridades nacionales de salud en Ecuador y con las líneas de investigación de la Universidad Católica de Cuenca, aportando datos cruciales para la promoción de la salud y la prevención de enfermedades en el contexto local. Esta tesis, que cae en la Línea 12: Salud y Bienestar por Ciclo de Vida (Sub línea 1: Promoción de la salud y prevención de enfermedades), contribuirá significativamente al cuerpo de conocimiento existente, ofreciendo perspectivas valiosas para mejorar las intervenciones de salud pública y las políticas de vacunación en Ecuador. (7,8)

1.1. OBJETIVO GENERAL:

Evaluar la efectividad e inmunogenicidad de la vacuna contra el dengue tetravalente recombinante CYD-TDV versus la vacuna TAK-003.

1.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Evaluar la calidad metodológica de los ensayos clínicos publicados que detallan la efectividad de la vacuna tetravalente recombinante contra el dengue.
2. Comparar la efectividad y la eficacia de la vacuna tetravalente CYD-TDV versus TAK-003.
3. Describir los efectos adversos en la población que recibió las vacunas tetravalentes recombinantes CYD-TDV y TAK-003 contra el dengue.

2. MÉTODOS

2.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó una revisión sistemática sobre la efectividad, eficacia, inmunogenicidad y seguridad de las vacunas tetravalentes recombinantes contra el dengue CYD-TDV y TAK-003. El estudio corresponde al área de inmunología y salud pública, y se utilizó el gestor bibliográfico Zotero para la organización de las referencias.

2.2 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

PICO (Población, Intervención, Comparación, Outcome):

- **Población:** individuos vacunados contra el dengue o participantes de estudios sobre vacunación contra dengue, sin restricción de edad, sexo o ubicación geográfica.
- **Intervención:** administración de vacunas tetravalentes contra el dengue CYD-TDV o TAK-003.
- **Comparación:** placebo, ausencia de vacunación, esquemas alternativos o comparación indirecta entre CYD-TDV y TAK-003 según los datos reportados por los estudios incluidos.
- **Outcome/desenlaces:** eficacia, efectividad, inmunogenicidad y seguridad de las vacunas en la prevención del dengue.

2.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron estudios en humanos que evaluaron la eficacia, efectividad, inmunogenicidad o seguridad de las vacunas CYD-TDV y TAK-003 en la prevención del dengue. Se consideraron parámetros como anticuerpos neutralizantes, títulos medios geométricos o Geometric Mean Titers (GMT), seroconversión, respuesta celular y eventos adversos. De igual forma, se seleccionaron publicaciones con datos originales, métodos estadísticos claros y resultados específicos. Finalmente, se limitaron los estudios a aquellos publicados entre 2019 y 2024.

2.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron investigaciones que no diferenciaban entre los serotipos del virus del dengue en su análisis o que no especificaban el esquema de dosificación. También se descartaron estudios con un tamaño de muestra menor a 100 participantes, con el fin de mantener una consistencia metodológica mínima en la comparación de resultados. Asimismo, se excluyeron revisiones de literatura, comentarios, editoriales o resúmenes de conferencias que no proporcionaban datos originales completos. No se consideraron estudios publicados fuera del período temporal establecido.

2.5. FUENTES DE INFORMACIÓN

Las fuentes de información incluyeron las bases de datos electrónicas PubMed, Scopus, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov y ScienceDirect. La búsqueda comprendió publicaciones realizadas entre enero de 2019 y diciembre de 2024. Adicionalmente, se revisaron registros de ensayos clínicos disponibles en ClinicalTrials.gov y fuentes institucionales pertinentes, con el fin de identificar estudios relacionados con eficacia, efectividad, inmunogenicidad y seguridad de las vacunas CYD-TDV y TAK-003.

2.6. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La revisión sistemática se realizó siguiendo la metodología Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), conforme a la declaración PRISMA 2020. La búsqueda se llevó a cabo en PubMed, Scopus, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov y ScienceDirect, considerando publicaciones entre 2019 y 2024. Se efectuó una búsqueda sistemática de estudios que evaluaran la eficacia, efectividad, seguridad e inmunogenicidad de las vacunas CYD-TDV y TAK-003. Se utilizaron términos específicos en inglés: “CYD-TDV AND efficacy”, “TAK-003 AND efficacy”, “CYD-TDV AND safety”, “TAK-003 AND safety”, “CYD-TDV AND immunogenicity”, “TAK-003 AND immunogenicity”, “Dengue vaccine AND tetravalent”, “Dengue vaccine OR CYD-TDV” y “Dengue vaccine OR TAK-003”.

2.7. SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Los estudios se seleccionaron en dos fases: cribado y elegibilidad. En la fase de cribado, se evaluaron los títulos y resúmenes de los artículos recuperados con base en los criterios de inclusión, con la finalidad de identificar estudios potencialmente elegibles. Posteriormente, los estudios seleccionados pasaron a la fase de elegibilidad, en la que se revisaron los textos completos para confirmar su inclusión en la revisión sistemática. Los estudios que cumplieron con los criterios establecidos fueron incluidos en el análisis final.

2.8. PROCESO DE EXTRACCIÓN DE DATOS

El proceso de extracción de datos fue realizado por el autor de la revisión sistemática. Se consideraron los siguientes parámetros: título del estudio, autor, año de publicación, país de origen, tipo de estudio, características de los participantes, condición serológica inicial, tipo de vacuna, esquema de intervención, resultados de eficacia, efectividad e inmunogenicidad, y eventos adversos reportados. Para organizar la información extraída, se utilizó una base de datos en Microsoft Excel, lo que permitió sistematizar los datos y reducir errores de transcripción durante el análisis comparativo de los estudios incluidos.

2.9. EVALUACIÓN DE CALIDAD

Para evaluar la calidad metodológica y el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, se emplearon herramientas de lectura crítica según el diseño de cada estudio. En los ensayos clínicos aleatorizados se aplicaron dominios de evaluación de riesgo de sesgo de la herramienta Cochrane para ensayos clínicos, considerando aspectos como generación de secuencia

aleatoria, ocultación de la asignación, enmascaramiento de participantes y personal, enmascaramiento de la evaluación de resultados, datos de resultado incompletos, informe selectivo y otros sesgos.

En los estudios observacionales, de cohorte, posensayo y de seguimiento se valoraron dominios relacionados con confundimiento, selección de participantes, clasificación de la intervención o exposición, desviaciones de la intervención, datos faltantes, medición de desenlaces y selección de resultados informados. Los resultados fueron clasificados como bajo riesgo, riesgo poco claro o alto riesgo de sesgo, y se representaron mediante gráficos de resumen global y evaluación individual por estudio.

Esta evaluación permitió identificar posibles limitaciones metodológicas que podrían influir en la interpretación de los hallazgos sobre eficacia, efectividad, inmunogenicidad y seguridad de las vacunas CYD-TDV y TAK-003.

2.10. MEDIDAS DE EFECTO

Las medidas consideradas incluyeron porcentajes de eficacia o efectividad vacunal, valores de p e intervalos de confianza del 95 %, según lo reportado por cada estudio. Cuando los estudios reportaron riesgo relativo u odds ratio, estas medidas fueron consideradas únicamente como información complementaria y no como eje principal de la síntesis tabular. Para los desenlaces de inmunogenicidad, se consideraron títulos medios geométricos, seropositividad, seroconversión y respuesta tetraivalente. En cuanto a seguridad, se analizaron eventos adversos locales, sistémicos y graves, así como hospitalizaciones relacionadas con dengue cuando fueron reportadas.

2.11. SÍNTESIS DE RESULTADOS

Los resultados fueron sintetizados de forma narrativa y tabular, agrupando los estudios según tipo de vacuna, diseño metodológico, estado serológico basal, desenlaces de eficacia/efectividad, inmunogenicidad y seguridad. Esta síntesis permitió comparar los hallazgos reportados para CYD-TDV y TAK-003 sin modificar las estimaciones originales de los estudios incluidos.

3. RESULTADOS

3.1. SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Se identificaron 2.808 registros mediante una búsqueda exhaustiva en bases de datos científicas, incluyendo PubMed, Scopus, Cochrane, ClinicalTrials y ScienceDirect. Tras la eliminación de 2.533 registros duplicados, se obtuvieron 275 registros únicos para evaluación. Durante el proceso de cribado, se excluyeron 73 registros por no reportar resultados relevantes, por lo que 202 estudios fueron evaluados mediante lectura de títulos y resúmenes.

De estos, 81 fueron excluidos por corresponder a artículos de revisión. Posteriormente, 121 estudios fueron analizados en texto completo, de los cuales 99 fueron excluidos por no cumplir los criterios de elegibilidad establecidos. Las razones de exclusión fueron: artículos de pago o sin acceso a texto completo (n = 32), artículos con información irrelevante para los desenlaces de interés (n = 43) y estudios que no cumplieron criterios metodológicos de elegibilidad (n = 24). Finalmente, 22 estudios cumplieron con los criterios de inclusión y fueron incorporados en la revisión sistemática. La Figura 1 detalla este proceso de selección.

La mayoría de los estudios incluidos correspondió a ensayos clínicos aleatorizados, complementados por estudios observacionales y de seguimiento, lo que permitió integrar evidencia procedente de contextos controlados y de vida real. Los estudios se desarrollaron principalmente en regiones endémicas del dengue, como Asia-Pacífico y América Latina, además de otros contextos geográficos incluidos en la evidencia revisada, proporcionando una perspectiva amplia sobre el desempeño de las vacunas CYD-TDV y TAK-003. Asimismo, los estudios incluyeron poblaciones con diferentes perfiles serológicos, incluyendo participantes seropositivos, seronegativos y grupos mixtos, lo que permitió analizar diferencias en eficacia, efectividad e inmunogenicidad según el estado serológico basal.

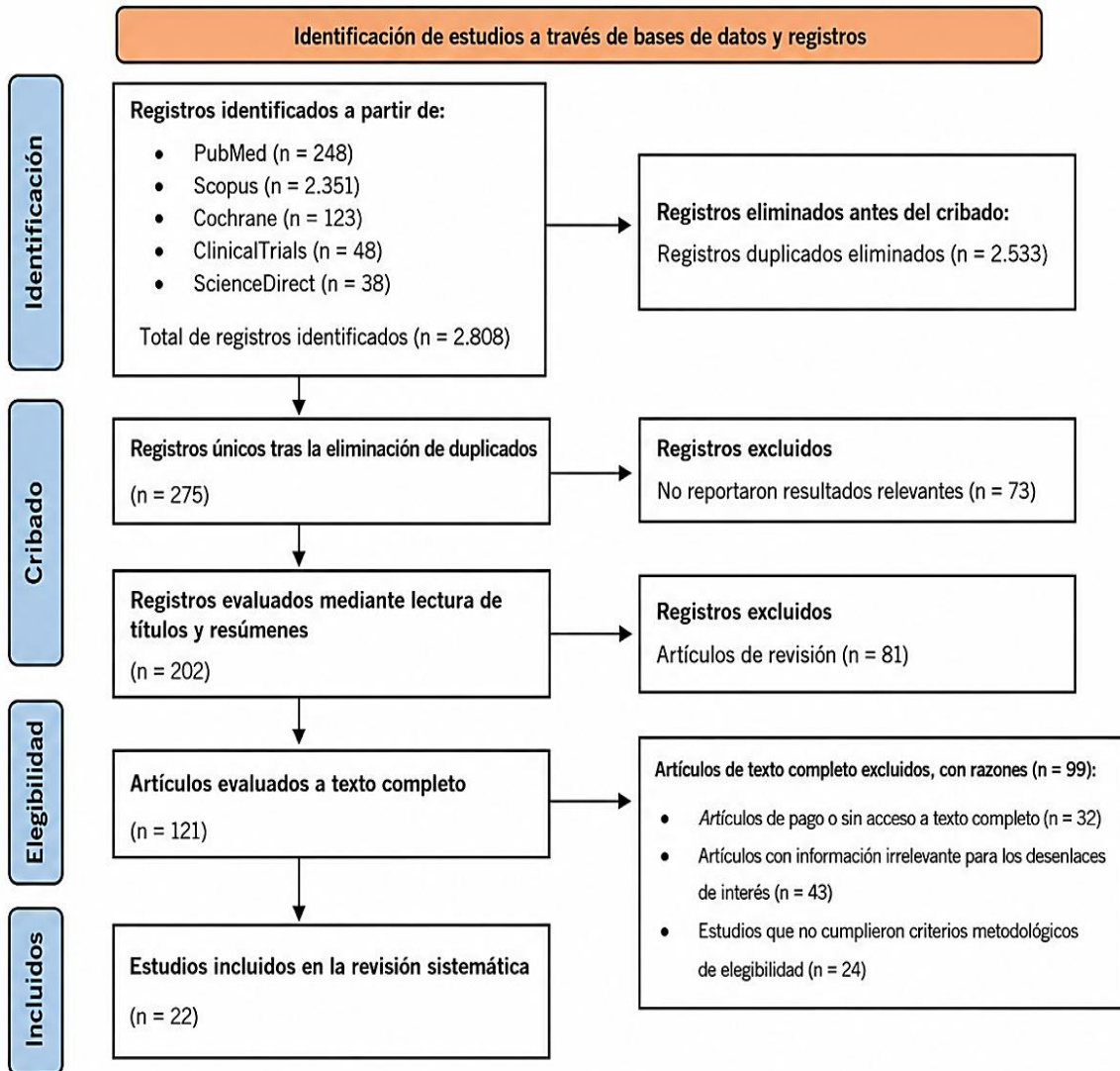


Gráfico 1: Diagrama de Flujo

Fuente: Elaborado por Alexander Geovanny Ruiz Espinoza

Tabla 1. Características de los ensayos clínicos incluidos

N	Autor	País / región	Diseño y población	Vacuna / esquema	Eficacia o efectividad clínica	Inmunogenicidad cuantitativa	Seguridad / eventos adversos
1	Coronel-Martínez D, Park J, López E, et al.	Colombia y Filipinas	Ensayo clínico aleatorizado. Total: 1.050 participantes. Incluyó participantes seropositivos y seronegativos.	CYD-TDV. Regímenes de 1, 2 o 3 dosis: una dosis en mes 12; dos dosis en meses 6 y 12; tres dosis en meses 0, 6 y 12.	No se evaluó eficacia clínica como desenlace principal; el estudio se centró en esquemas de dosificación e inmunogenicidad.	Dos dosis fueron no inferiores a tres dosis en GMT para todos los serotipos. A 28 días: DENV-1: 899 vs. 822; DENV-4: 510 vs. 531. A 1 año: DENV-1: 504 vs. 490; DENV-4: 238 vs. 270.	Eventos adversos no graves principalmente leves/sistémicos. Eventos graves: 60. Distribución reportada: 14 % en tres dosis, 26 % en dos dosis y 18 % en una dosis. No se reportaron hospitalizaciones relacionadas. Dos muertes, no relacionadas con la vacuna.
2	Tran NH, Chansinghakul D, Yin C, et al.	Singapur y Vietnam	Seguimiento de ensayos fase II. Participantes seropositivos y seronegativos. Total: 1.198 en Singapur y 180 en Vietnam.	CYD-TDV. Tres dosis en meses 0, 6 y 12.	No se evaluó eficacia clínica como desenlace principal; el estudio evaluó seguimiento inmunogénico y seguridad.	A 4 años después de la tercera dosis, los GMT disminuyeron, pero permanecieron por encima de los niveles basales. Singapur: DENV-1: 9,73; DENV-2: 21,8; DENV-3: 10,3; DENV-4: 16,1. Vietnam: DENV-1: 30,2;	Eventos adversos graves de baja frecuencia: 6,3 % en menores de 9 años y 4,5 % en mayores o iguales a 9 años. Se reportaron fiebre alta, rash, espondilosis y dolor de espalda, no relacionados con la vacuna.

						DENV-2: 73,7; DENV-3: 26,1; DENV-4: 45,8.	Muertes: 3 en Singapur y 1 en Vietnam, no relacionadas con la vacuna.
3	Limkittikul K, Chansinghakul D, Arunee S, et al.	Tailandia	Ensayo clínico aleatorizado con seguimiento prolongado. Niños de 4 a 11 años, con o sin exposición previa al dengue. Total: 3.997 participantes.	CYD-TDV. Tres dosis en meses 0, 6 y 12.	En niños ≥ 9 años se reportó reducción del riesgo de hospitalización por dengue, con efectividad de 58 %.	No se reportaron datos específicos de GMT en la información extraída.	No se reportaron fallecimientos relacionados con la vacuna durante el seguimiento. No se reportaron eventos adversos graves relacionados con la vacuna durante 6 años; no se detallaron eventos adversos menores.
4	DíazGranados CA, Langevin E, Bonaparte M, et al.	Asia-Pacífico y América Latina	Ensayo clínico aleatorizado/análisis por perfil inmune. Participantes seropositivos clasificados como monotípicos o multitépicos mediante PRNT90. Total: 3.927 participantes.	CYD-TDV. Tres dosis en meses 0, 6 y 12.	Eficacia contra dengue sintomático: 77,4 % en perfil monotípico y 89,2 % en perfil multitépico.	No se reportaron GMT específicos en la información extraída para esta fila.	Eventos locales: dolor, eritema e hinchazón. Eventos sistémicos: fiebre, cefalea, mialgia y fatiga. Eventos graves de baja frecuencia en vacunados y placebo. Se mantiene la precaución por

							mayor hospitalización por dengue grave en seronegativos vacunados.
5	Biswal S, et al.	Brasil, Colombia, República Dominicana, Nicaragua, Panamá, Filipinas, Sri Lanka y Tailandia	Ensayo clínico aleatorizado fase III. Participantes seropositivos y seronegativos. Vacunados: 13.401; placebo: 6.698; total: 20.099.	TAK-003. Dos dosis en meses 0 y 3, 0,5 mL vía subcutánea.	Eficacia global contra dengue confirmado virológicamente: 80,2 %; IC95 %: 73,3–85,3. Mayor eficacia frente a DENV-2: 95,1 %. Menor eficacia frente a DENV-3: 48,9 %. Reducción de hospitalizaciones: 90,4 %. Reducción de casos graves: 85,9 %.	GMT robustos y sostenidos, con títulos más altos frente a DENV-2.	Eventos locales en 7 días: dolor, eritema e hinchazón. Eventos sistémicos en 14 días: fiebre, cefalea, astenia, malestar y mialgia. Eventos adversos graves: 4,0 % en TAK-003 vs. 4,8 % en placebo.
6	Reynales H, Carrasquilla G, et al.	Colombia	Ensayo clínico aleatorizado/análisis de eficacia y seguridad. Participantes de 9 a 16 años, seropositivos y seronegativos. Vacunados: 6.495; placebo: 3.245; total: 9.740.	CYD-TDV. Tres dosis en meses 0, 6 y 12.	Eficacia/efectividad general reportada: 67,5 %; IC95 %: 58,3–74,7.	No se reportaron GMT específicos en este análisis.	Se reportaron trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos, además de casos de asma. Se registraron 29 muertes: 20 en CYD-TDV y 9 en placebo; ninguna

							fue atribuida a la vacuna.
7	Tricou V, Winkle P, Tharenos L, Rauscher M, et al.	Estados Unidos	Ensayo clínico aleatorizado. Población mayoritariamente seronegativa; 15 % seropositiva. Vacunados: 791; placebo: 132.	TAK-003. Dos dosis subcutáneas en días 0 y 90.	No se evaluó eficacia clínica como desenlace principal; el estudio aportó datos de inmunogenicidad, consistencia de lotes y seguridad.	GMT al día 120: DENV-1: 203–322; DENV-2: 2.386–3.574; DENV-3: 117–149; DENV-4: 116–188. Al día 270 persistieron GMT detectables, con títulos más altos frente a DENV-2.	Dolor local leve/moderado: 49,8 % tras primera dosis y 39,1 % tras segunda dosis. Placebo: 17,5 % y 13 %. Eventos sistémicos: cefalea, mialgia y fiebre en 42,3 % tras primera dosis y 28,5 % tras segunda dosis.
8	Tricou V, Yu D, Reynales H, et al.	Brasil, Colombia, República Dominicana, Nicaragua, Panamá, Filipinas, Sri Lanka y Tailandia	Ensayo clínico aleatorizado fase III con seguimiento prolongado. Participantes seronegativos. Vacunados: 13.401; placebo: 6.698; total: 20.099.	TAK-003. Dos dosis en meses 0 y 3.	Eficacia global: 61,2 % contra dengue confirmado virológicamente. Eficacia contra hospitalización por dengue: 84,1 %.	GMT al mes 4: DENV-1: 297–456; DENV-2: 3.520–5.275; DENV-3: 185–248; DENV-4: 173–258. GMT al mes 51: DENV-1: 211–318; DENV-2: 2.789–4.157; DENV-3: 150–210; DENV-4: 142–210.	Eventos adversos sistémicos no graves. Dolor en el sitio de inyección más frecuente con TAK-003, principalmente leve. Fiebre transitoria más común en niños pequeños.
9	Sirivichayakul C, Biswal S, Sáez-Llorens	América Latina y Asia	Ensayo clínico aleatorizado. Participantes	TAK-003. Dos dosis en meses 0 y 3.	Eficacia/efectividad reportada: 61,2 % contra dengue	GMT aproximados: DENV-1: 1.000–	Hipersensibilidad rara. No se reportaron

	X, Borja C, et al.		seropositivos y seronegativos. Vacunados: 13.380; placebo: 6.687; total: 20.071.		sintomático y 84,1 % contra hospitalización. IC95 % para dengue sintomático: 56,0–65,8.	2.000; DENV-2: >2.000; DENV-3: 800–1.200; DENV-4: 500–1.000.	mueres relacionadas con la vacuna. Perfil de seguridad comparable al placebo.
10	Patel SS, Winkle P, Faccin A, Nordio F, et al.	Estados Unidos	Ensayo clínico fase III abierto, de un solo brazo. Participantes mayoritariamente seronegativos; 14,1 % seropositivos. Total: 200 participantes.	TAK-003. Dos dosis en días 1 y 90.	No se estimó eficacia comparativa debido a la ausencia de grupo control.	Día 120: DENV-1: 1.300; DENV-2: 1.800; DENV-3: 800; DENV-4: 200. Día 270: DENV-1: 725; DENV-2: 1.170; DENV-3: 380; DENV-4: 57,6. Seroconversión: 91 % al día 120. Respuesta tetravalente: 78,9 % al día 270. Disminución de anticuerpos del día 120 al 270: DENV-1: -44,1 %; DENV-2: -42,8 %; DENV-3: -52,2 %; DENV-4: -51,8 %.	Eventos locales: dolor en sitio de inyección 41,5 %, eritema 15 % e hinchazón 4,7 %. Eventos sistémicos: cefalea 36,3 %, mialgia 33,2 %, astenia 20,2 % y malestar general 24,9 %. Eventos adversos graves: 2,5 %, ninguno atribuido a la vacuna.
11	Green A, Biswal S, Lloyd E, et al.	Filipinas, Tailandia, Sri Lanka y Vietnam	Seguimiento fase III a largo plazo. Participantes seropositivos 72,4 % y seronegativos 27,6	TAK-003. Dos dosis en meses 0 y 3.	Eficacia a largo plazo en seropositivos: 63,3 % contra dengue confirmado	No se reportaron datos específicos de GMT en la información	No se reportaron eventos adversos graves relacionados directamente con

			% Total reportado: 20.071.		virológicamente y 86,2 % contra dengue hospitalizado. En seronegativos: 50,9 % contra dengue confirmado virológicamente y 75,8 % contra dengue hospitalizado.	extraída para esta fila.	la vacuna. Eventos esperados: fiebre, dolor local, cansancio y cefalea.
12	López-Medina E, Biswal S, Sáez-Llorens X, Borja C, et al.	Colombia, Panamá, Brasil, República Dominicana, Filipinas, Nicaragua, Sri Lanka y Tailandia	Ensayo clínico aleatorizado fase III. Participantes seropositivos y seronegativos. Vacunados: 13.401; placebo: 6.698; total: 20.099.	TAK-003. Dos dosis en días 1 y 90.	Eficacia general contra dengue confirmado virológicamente: 72,7 %; IC95 %: 67,1–77,3. Eficacia contra dengue hospitalizado: 89,2 %; IC95 %: 82,4–93,3. Mayor eficacia frente a DENV-2: 90,8 %. Menor eficacia frente a DENV-3: 51,4 %.	GMT estables para DENV-1, DENV-3 y DENV-4; disminución progresiva para DENV-2. Seropositividad tetraivalente: 91,3 % al mes 9 y 85,9 % al mes 27.	No se identificaron eventos adversos graves relacionados con la vacuna. Eventos adversos graves no relacionados: 2,0 % en TAK-003 vs. 2,3 % en placebo.
13	Low J, Leo S, Kalimuddin S, Wijaya L, et al.	Singapur	Ensayo clínico aleatorizado. Participantes estratificados por seropositividad basal según MNT50. Vacunados: 176 con	TAK-003. Una dosis el día 1. Comparación entre formulaciones	No se evaluó eficacia clínica como desenlace principal; el estudio aportó datos de inmunogenicidad tras una dosis.	Seropositividad IgG al día 30: 92,7 % con HD-TDV y 60,3 % con TDV. Seropositividad IgM al día 30: 97,6	Se reportan reacciones locales como dolor, eritema e hinchazón, y reacciones sistémicas como

			HD-TDV y 175 con TDV.	HD-TDV y TDV.		% con HD-TDV y 89,7 % con TDV.	fiebre, cefalea, mialgia, fatiga y náuseas.
14	Tricou V, Gottardo R, Egan M, et al.	Panamá	Ensayo clínico aleatorizado. Subconjunto de 67 participantes para análisis de respuesta inmunitaria celular; placebo: 12 participantes.	TAK-003. Esquemas: dos dosis en días 1 y 91; una dosis primaria; una dosis primaria más refuerzo al año.	Eficacia reportada: 73,3 % contra dengue sintomático y 90,4 % contra hospitalización.	Se evaluó respuesta inmunitaria celular en un subconjunto de participantes; no se reportaron GMT específicos en la información extraída para esta fila.	No se detallaron eventos adversos específicos en la información extraída; se mencionan reacciones locales comunes.
15	Tricou C, Low J, Helen O, Yee L, Kalimuddin S, et al.	Singapur	Ensayo clínico aleatorizado. Participantes seropositivos y seronegativos al inicio. Total: 351 participantes: 176 HD-TDV y 175 TDV.	TAK-003. Una dosis subcutánea de 0,5 mL. Comparación HD-TDV vs. TDV.	No se evaluó eficacia clínica como desenlace principal; el estudio evaluó inmunogenicidad posterior a una dosis.	GMT día 30: DENV-1: 7,5; DENV-2: 8.640 con HD-TDV y 1.993 con TDV; DENV-3: 8,9; DENV-4: 21 con HD-TDV y 58 con TDV. La respuesta se mantuvo durante el primer año, aunque los GMT disminuyeron con el tiempo.	Dolor en sitio de inyección: 46,3 % con HD-TDV y 52 % con TDV. Cefalea: 28,6 % con HD-TDV y 34,9 % con TDV. Rash: 8,5 % con HD-TDV y 3,4 % con TDV. Se reportaron 3 eventos adversos graves por grupo; un caso de poliartritis fue considerado relacionado con HD-TDV.

16	Turner M, Papadimitriou A, Winkle P, et al.	Estados Unidos	Ensayo clínico aleatorizado. Participantes seronegativos al inicio. Total: 1.002 participantes.	TAK-003. Una o dos dosis subcutáneas en días 0 y 90. Evaluación de formulaciones líquida y liofilizada.	No se evaluó eficacia clínica como desenlace principal; el estudio evaluó inmunogenicidad, seguridad y formulación.	GMT 30 días después de la primera dosis: DENV-1: 181–639; DENV-2: 13.868–17.877; DENV-3: 171–273; DENV-4: 66–98. A 120 días después de la segunda dosis, los niveles fueron comparables entre formulaciones líquida y liofilizada, con respuesta destacada frente a DENV-2 y DENV-4.	Eventos locales: dolor en sitio de inyección, eritema y edema. Eventos sistémicos: cefalea, astenia, mialgia y malestar general. Eventos severos raros, ≤4 %. No se reportó fiebre severa >39 °C.
17	Petri E, Biswal S, et al.	Suiza, Estados Unidos y estudio multinacional	Ensayo clínico aleatorizado/análisis de protección temprana en participantes seropositivos y seronegativos. Vacunados: 13.380; placebo: 6.687; total: 20.067.	TAK-003. Dos dosis en meses 0 y 3, 0,5 mL vía subcutánea.	Eficacia inicial hasta 3 meses después de la primera dosis: 82,1 %; IC95 %: 66,2–90,5. Seguimiento a 54 meses: 61,2 % contra dengue confirmado virológicamente y 84,1 % contra	No se reportaron GMT específicos en la información extraída para esta fila.	No se detallaron eventos adversos específicos en la información extraída para esta fila; el análisis se centró en protección temprana posterior a la primera dosis.

					dengue con hospitalización.		
--	--	--	--	--	-----------------------------	--	--

Fuente: Elaborado por Alexander Geovanny Ruiz Espinoza

Tabla 2. Características de los estudios de cohorte, observacionales y de seguimiento

N	Fuente / autor	País o región	Diseño y población	Vacuna / esquema	Efectividad, eficacia o inmunogenicidad reportada	Seguridad / eventos adversos
1	Gobierno del Estado de Paraná, Brasil; informe oficial a OMS/SAGE, 2016–2018	Brasil, Estado de Paraná	Programa observacional prospectivo de vacunación escolar. Niños de 9 a 14 años, sin tamizaje serológico sistemático previo. Cobertura vacunal variable, de moderada a alta.	CYD-TDV. Esquema de 3 dosis en meses 0, 6 y 12. Se reportaron aproximadamente 500.000 dosis aplicadas. No corresponde grupo placebo por tratarse de un programa de vacunación.	Efectividad en vida real: reducción de hasta 81 % en la incidencia de casos en municipios con cobertura >60 %. Disminución de 56,2 % en hospitalizaciones por dengue tras 2 años. No se dispone de datos específicos de serología basal.	No se reportaron eventos adversos graves vinculados directamente a la vacuna en los informes estatales. Se describieron eventos leves, como fiebre ligera y cefalea, concordantes con el perfil de seguridad conocido.
2	Department of Health, Filipinas; diseño test-negative, 2016–2018	Filipinas, zonas endémicas	Estudio observacional tipo caso-control con diseño test-negative. Niños de 9 a 16 años incluidos en programa de	CYD-TDV. Esquema de 3 dosis en meses 0, 6 y 12. Aproximadamente 830.000 vacunados en el programa nacional. No corresponde placebo por tratarse de	Efectividad global estimada entre 34,8 %; IC95 %: 7,3–54,5, y 70 % en grupos con alta proporción de seropositividad. Mayor protección en seropositivos (>70 %) y menor protección	Perfil de seguridad sin hallazgos nuevos relevantes. Se reportaron eventos como cefalea y fiebre. Se mantiene la precaución por mayor riesgo de

			vacunación masiva. Exposición previa al dengue variable.	evidencia observacional.	estimada en seronegativos, aproximadamente 30–40 %.	enfermedad grave en seronegativos, consistente con la evidencia previa de CYD-TDV.
3	Extensión de CYD14/CYD15; Hadinegoro et al.; Capeding et al.	Asia y América Latina	Cohorte prospectiva posensayo con seguimiento de 5 a 6 años. Participantes de 2 a 16 años que completaron ensayos clínicos y continuaron en seguimiento. Incluyó seropositivos y seronegativos.	CYD-TDV. Esquema de 3 dosis en meses 0, 6 y 12. Vacunados: aproximadamente 20.869; placebo: aproximadamente 10.437; total: aproximadamente 31.306.	Eficacia/efectividad global promedio: 59–60 %. En seropositivos: 70–80 %. En seronegativos: aproximadamente 38 %, con mayor riesgo de dengue grave u hospitalización. GMT más altos y sostenidos en participantes seropositivos.	Se describió mayor riesgo de enfermedad más severa en seronegativos entre 2 y 3 años posteriores a la vacunación. No se describieron incrementos de eventos adversos graves no relacionados con dengue.
4	Extensión de estudios fase 2 de TAK-003; Sirivichayakul et al.; Tricou et al.	Asia y América Latina	Cohorte prospectiva de seguimiento posterior a ensayos fase 2. Niños de 2 a 17 años, con seropositivos y seronegativos identificados al inicio.	TAK-003. Esquema de 2 dosis en meses 0 y 3. Vacunados: aproximadamente 1.794; placebo: aproximadamente 898; total: aproximadamente 2.692.	Efectividad aproximada de 73,7 %; IC95 %: 58,6–82,5, a 3–4 años contra dengue confirmado. Reducción >80 % en hospitalizaciones. GMT altos frente a los cuatro serotipos, especialmente DENV-2.	Reacciones locales leves a moderadas, como dolor y enrojecimiento. No se observó aumento de dengue grave en subgrupos seropositivos o seronegativos. Perfil de seguridad estable respecto a la fase controlada.

5	Tricou V, et al., 2024	Brasil, Colombia, República Dominicana, Nicaragua, Panamá, Filipinas, Sri Lanka y Tailandia	Seguimiento a largo plazo de ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Participantes de 4 a 16 años, seropositivos y seronegativos al inicio.	TAK-003. Dos dosis en meses 0 y 3.	Eficacia acumulada hasta 4,5 años contra dengue confirmado virológicamente: 61,2 %; IC95 %: 56,0–65,8. Eficacia contra dengue confirmado virológicamente con hospitalización: 84,1 %; IC95 %: 77,8–88,6. La protección fue más consistente en participantes seropositivos al inicio y frente a DENV-1 y DENV-2 en seronegativos.	No se identificaron nuevas señales relevantes de seguridad durante el seguimiento prolongado. El perfil de seguridad fue consistente con lo previamente reportado para TAK-003.
---	------------------------	---	--	------------------------------------	--	---

En términos de eficacia, los estudios incluidos muestran un desempeño más favorable de TAK-003 en varios desenlaces clínicos, especialmente frente al dengue confirmado virológicamente y la prevención de hospitalizaciones. En el análisis inicial de fase III, en relación con TAK-003, Biswal et al. reportaron una eficacia inicial de 80,2 % contra dengue confirmado virológicamente, con mayor protección frente a DENV-2, estimada en 95,1 %, y menor desempeño frente a DENV-3, reportado en 48,9 %. En el mismo estudio, la reducción de hospitalizaciones fue de 90,4 % y la reducción de casos graves alcanzó 85,9 %. Posteriormente, López-Medina et al. reportaron una eficacia acumulada de 72,7 % contra dengue confirmado virológicamente y de 89,2 % contra dengue hospitalizado. En el seguimiento prolongado de Tricou et al., la eficacia acumulada a 4,5 años fue de 61,2 % contra dengue confirmado virológicamente y de 84,1 % frente a dengue con hospitalización. Estos datos sugieren que TAK-003 mantiene un perfil de protección clínicamente relevante, aunque variable según el tiempo de seguimiento, el serotipo viral y el desenlace evaluado.

En contraste, CYD-TDV mostró un desempeño más dependiente del estado serológico basal. DíazGranados et al. reportaron una eficacia de 77,4 % en participantes seropositivos con perfil inmunitario monotípico y de 89,2 % en aquellos con perfil multítipico. Reynales et al. reportaron una eficacia/efectividad general de 67,5 % en población pediátrica y adolescente. Sin embargo, los estudios de seguimiento de CYD-TDV, incluyendo las extensiones de CYD14/CYD15, describieron mayores limitaciones en individuos seronegativos, especialmente por el riesgo de hospitalización o dengue grave. Por tanto, la interpretación de la eficacia de CYD-TDV debe realizarse considerando el antecedente serológico, el grupo etario y el contexto epidemiológico.

Desde el punto de vista inmunológico, TAK-003 mostró una respuesta humoral sostenida en varios estudios. Tricou, Yu y Reynales reportaron GMT detectables hasta el mes 51, con títulos más altos frente a DENV-2. Patel et al., en un ensayo abierto de un solo brazo, reportaron seroconversión de 91 % al día 120 y respuesta tetravalente de 78,9 % al día 270, aunque este estudio no estimó eficacia comparativa por ausencia de grupo control. Turner et al. también reportaron alta seropositividad para los cuatro serotipos y una respuesta más marcada frente a DENV-2. En comparación, Tran et al. observaron que CYD-TDV mantuvo GMT por encima de los valores basales hasta cuatro años después de la vacunación, aunque con disminución progresiva de los títulos, especialmente cuando se analiza la respuesta a largo plazo.

En cuanto a seguridad, ambas vacunas se asociaron principalmente con eventos adversos locales o sistémicos leves a moderados, como dolor en el sitio de inyección, fiebre, cefalea, mialgia, astenia o malestar general. En los estudios de TAK-003, Biswal et al. reportaron eventos adversos graves en 4,0 % del grupo vacunado frente a 4,8 % en el grupo placebo. López-Medina et al. reportaron eventos adversos graves no relacionados en 2,0 % de los vacunados con TAK-003 y 2,3 % del grupo placebo. En el seguimiento prolongado de Tricou et al., no se identificaron nuevas señales relevantes de seguridad. Para CYD-TDV, la principal consideración de seguridad continúa siendo su administración en individuos seronegativos, debido al mayor riesgo descrito de dengue grave u hospitalización; por ello, su uso requiere mayor precaución y valoración serológica previa en poblaciones mixtas. En conjunto, los hallazgos muestran que TAK-003 presentó resultados favorables en eficacia contra dengue confirmado virológicamente, reducción de hospitalizaciones, inmunogenicidad y seguridad, aunque con variaciones según serotipo y tiempo de seguimiento. CYD-TDV conserva utilidad en individuos seropositivos, pero su perfil de beneficio-riesgo es menos favorable en seronegativos.

Tabla 3. Análisis de calidad y sesgos de los estudios

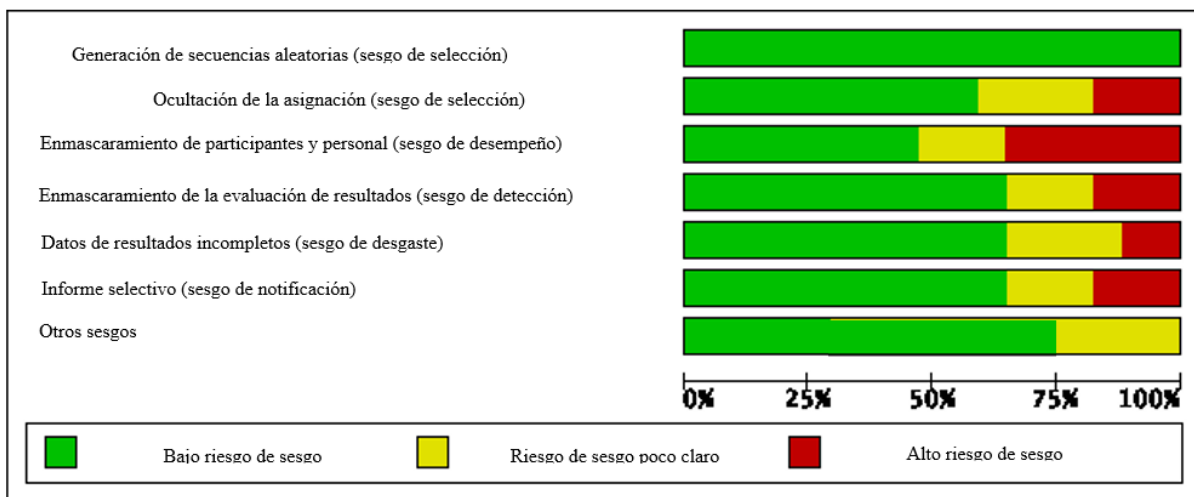
N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Puntos	Calidad
Coronel M, Park J, Lopez E, et al.	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	13 /14	ALTA
Huu N, Chansinghaku I D, Yin C, et al.	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	13 /14	ALTA
Kriengsak L., Chansinghaku I D., Arunee S., et al.	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12 /14	ALTA
Díaz C., Langevin E., Bonaparte M., et al.	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12/14	ALTA
Biswal S, et al.	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	13/14	ALTA
Reynales H, Carrasquilla G, et al.	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12/14	ALTA
Tricou V, Winkle P, Tharenos L, Rauscher M, et al.	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12/14	ALTA
Tricou V, Yu D, Reynales H	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	14/14	ALTA
Sirivichayakul C, Biswal S, Saez X, Borja C, et al.	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	14/14	ALTA
Patel S, Winkle P, Faccin A, Nordio F, et al	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	9/14	MEDIA
Green A, Biswal S, Lloyd E, et al.	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11/14	ALTA

Lopez E, Biswal S, Saez X, Borja C, et al.															13/14	ALTA
Low J, Leo S, Kalimuddin S, Wijaya L, et al.															11/14	ALTA
Tricou V, Gottardo R, Egan M, et al.															12/14	ALTA
Tricou C, Low J, Helen O, Yee L, Kalimuddin S, et al.															11/14	ALTA
Turner M, Papadimitriou A, Winkle P, et al															12/14	ALTA
Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies																
(A) Was the research question or objective in this paper clearly stated?													11-14	ALTA		
(B) Was the study population clearly specified and defined?												APLICA				
(C) Was the participation rate of eligible persons at least 50 %?																
(D) Were all the subjects selected or recruited from the same or similar populations (including the same time period)? Were inclusion and exclusion criteria for being in the study prespecified and applied uniformly to all participants?												No se puede determinar	5-10	MEDIA		
(E) Was a sample size justification, power description, or variance and effect estimates provided?																
(F) For the analyses in this paper, were the exposure(s) of interest measured prior to the outcome(s) being measured?																
(G) Was the timeframe sufficient so that one could reasonably expect to see an association between exposure and outcome if it existed?												No aplicable	0-5	BAJA		
(H) For exposures that can vary in amount or level, did the study examine different levels of the exposure as related to the outcome (e.g., categories of exposure, or exposure measured as continuous variable)?																
(I) Were the exposure measures (independent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?																
(J) Was the exposure(s) assessed more than once over time? (
(K) Were the outcome measures (dependent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?																
(L) Were the outcome assessors blinded to the exposure status of participants?																
(M) Was loss to follow-up after baseline 20 % or less?																
(N) Were key potential confounding variables measured and adjusted statistically for their impact on the relationship between exposure(s) and outcome(s)?																

Interpretación:

La mayoría de los estudios evaluados son de alta calidad (puntajes entre 11 y 14 sobre 14), lo que garantiza solidez metodológica en aspectos como la claridad de los objetivos, la definición de la población y la consistencia en las mediciones. Las principales deficiencias observadas están relacionadas con la justificación del tamaño muestral y el control de factores de confusión, pero estas son mínimas y no afectan significativamente la validez de los resultados.

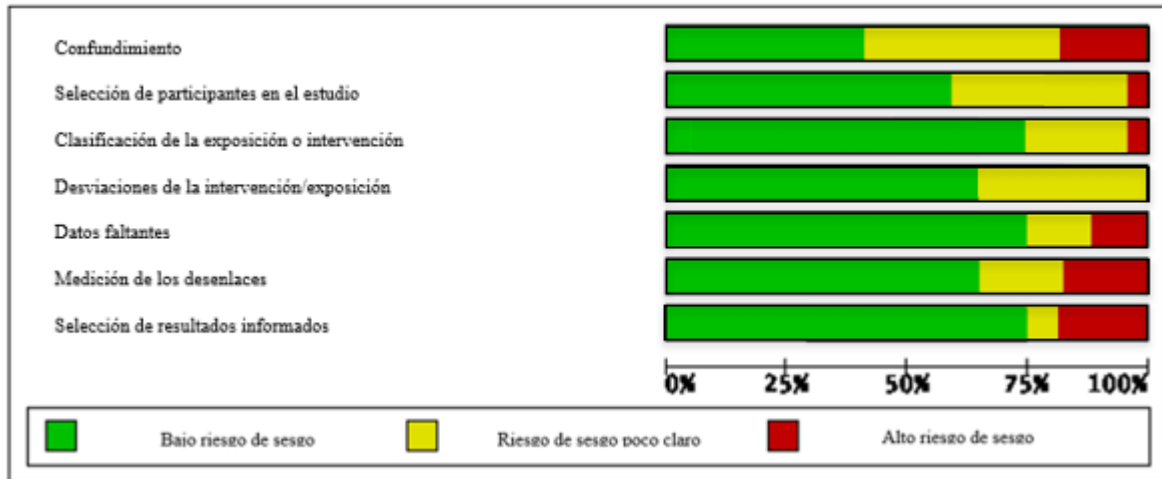
Gráfico 2A. Evaluación global del riesgo de sesgo en ensayos clínicos aleatorizados según dominios Cochrane



Fuente: Elaborado por Alexander Geovanny Ruiz Espinoza

Interpretación: El Gráfico 2A resume la evaluación global del riesgo de sesgo en los ensayos clínicos incluidos. En términos generales, predominó el bajo riesgo de sesgo en la mayoría de los dominios evaluados, especialmente en la generación de secuencias aleatorias y en otros sesgos. Sin embargo, se observaron proporciones de riesgo poco claro y alto riesgo en dominios relacionados con la ocultación de la asignación, el enmascaramiento de participantes y personal, la evaluación de resultados, los datos incompletos y el informe selectivo. Estos hallazgos sugieren que, aunque la calidad metodológica general fue aceptable, algunos estudios presentaron limitaciones que deben considerarse al interpretar la eficacia, inmunogenicidad y seguridad de las vacunas evaluadas.

Gráfico 2B. Evaluación global del riesgo de sesgo en estudios observacionales y de seguimiento



Fuente: Elaborado por Alexander Geovanny Ruiz Espinoza

Interpretación:

El Gráfico 2B muestra la evaluación global del riesgo de sesgo en los estudios observacionales, posensayo y de seguimiento. En la mayoría de los dominios predominó el bajo riesgo de sesgo; no obstante, se identificaron proporciones de riesgo poco claro y alto riesgo, especialmente en los dominios de confundimiento, selección de participantes, medición de desenlaces y selección de resultados informados. Estos hallazgos indican que la evidencia observacional aporta información útil sobre efectividad en vida real y seguridad, pero debe interpretarse con cautela debido a la posibilidad de sesgos propios de los diseños no aleatorizados.

Gráfico 2C. Riesgo de sesgo en los estudios individuales incluidos

	Generación de secuencias aleatorias (sesgo de selección)	Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Enmascaramiento de participantes y personal (sesgo de desempeño)	Enmascaramiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección)	Datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Informe selectivo (sesgo de notificación)	Otros sesgos
Biswal S, et al. 2020	+	+	?	-	?	+	+
Coronel M, et al. 2020	+	+	-	?	+	+	+
Diaz C, et al. 2020	+	+	?	+	-	+	+
Green A, et al. 2023	+	+	-	+	+	+	+
Huu N, et al. 2019	+	-	+	+	+	?	+
Kriengsak L, et al. 2019	+	-	+	+	+	+	+
Lopez E, et al. 2020	+	+	+	-	+	?	+
Low, J, et al. 2024	+	+	-	+	-	+	?
Patel S, et al. 2023	+	?	-	+	?	+	?
Petri E, et al. 2024	+	+	+	+	?	-	?
Reynales H, et al. 2020	+	?	-	+	+	+	+
Sirivichay A, et al. 2024	+	+	+	?	+	-	+
Tricou C, et al. 2020	+	?	+	+	?	+	+
Tricou V, et al. 2022	+	-	+	?	+	+	+
Tricou V, et al. 2023	+	?	+	-	+	+	+
Tricou V, et al. 2024	+	+	?	+	+	-	?
Turner M, et al. 2020	+	+	-	+	+	?	+

Fuente: Elaborado por Alexander Geovanny Ruiz Espinoza

Interpretación:

En conjunto, se observa que varios estudios presentaron bajo riesgo de sesgo en dominios como generación de secuencia aleatoria, datos de resultado incompletos y otros sesgos. Sin embargo, algunos estudios mostraron riesgo poco claro o alto riesgo en dominios relacionados con el enmascaramiento, la medición de desenlaces y el informe selectivo. Estos hallazgos indican que la evidencia incluida es metodológicamente aceptable en términos generales, aunque no está exenta de limitaciones. Por ello, los resultados deben interpretarse considerando la calidad metodológica específica de cada estudio.

4. DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran que TAK-003 presentó un perfil más favorable que CYD-TDV en varios desenlaces clínicos, especialmente en la prevención de dengue confirmado virológicamente y hospitalización.. En los estudios incluidos sobre TAK-003, la eficacia inicial contra dengue confirmado virológicamente alcanzó 80,2 %, con una mayor protección frente a DENV-2, estimada en 95,1 %, y un menor desempeño frente a DENV-3, reportado en 48,9 % (24). Además, se reportó una reducción de hospitalizaciones de 90,4 % y una reducción de casos graves de 85,9 % (24). En seguimientos posteriores, la eficacia acumulada fue de 72,7 % contra dengue confirmado virológicamente y de 89,2 % contra dengue hospitalizado (31). A más largo plazo, el seguimiento a 4,5 años mostró una eficacia acumulada de 61,2 % contra dengue confirmado virológicamente y de 84,1 % frente a dengue con hospitalización (50). Estos resultados sugieren que TAK-003 mantiene protección clínicamente relevante, pero también muestran una reducción progresiva de la eficacia acumulada conforme aumenta el tiempo de seguimiento.

Este comportamiento es consistente con lo señalado por la OMS/SAGE, que reconoce a TAK-003 como una herramienta útil para programas de inmunización en áreas con alta carga de dengue, pero advierte que la decisión de introducirla debe considerar la transmisión local, la vigilancia de serotipos y las brechas de información en ciertos subgrupos. De forma similar, la OPS ha señalado que, aunque TAK-003 muestra eficacia sostenida contra dengue confirmado y hospitalización, persisten vacíos relacionados con la protección frente a DENV-3 y DENV-4 en personas seronegativas. Por tanto, los hallazgos de esta revisión coinciden con las recomendaciones internacionales en que TAK-003 tiene ventajas programáticas, pero no debe interpretarse como una vacuna con eficacia uniforme frente a todos los serotipos.

En contraste, los resultados sintetizados sobre CYD-TDV muestran un desempeño más dependiente del estado serológico basal. En participantes seropositivos, se reportaron estimaciones favorables, incluyendo eficacia de 77,4 % en perfiles inmunitarios monotípicos y de 89,2 % en perfiles multitípicos (23). También se reportó una eficacia/efectividad general de 67,5 % en población pediátrica y adolescente (25). Sin embargo, en los estudios de seguimiento y en la evidencia observacional se describieron mayores limitaciones en individuos seronegativos, especialmente por el riesgo de hospitalización o dengue grave (37,38,40,44,62).

Este hallazgo coincide con la posición de la OMS sobre CYD-TDV, que restringe su uso a personas con evidencia de infección previa por dengue. La explicación no se basa únicamente en la eficacia promedio de la vacuna, sino en su perfil beneficio-riesgo diferencial según el estado serológico. En este punto, la literatura de Halstead resulta relevante, ya que plantea que la potenciación dependiente de anticuerpos puede contribuir a formas más graves de dengue cuando existen anticuerpos no neutralizantes o subneutralizantes frente a una infección posterior (44,60,62). Por ello, los resultados de esta revisión no niegan la utilidad de CYD-TDV, pero sí delimitan su aplicación a poblaciones con seropositividad confirmada.

La evidencia observacional incluida en esta revisión también permite contextualizar estos hallazgos. En el programa de vacunación del Estado de Paraná, Brasil, se reportó una reducción de hasta 81 % en la incidencia de casos en municipios con cobertura superior al 60 %, además de una disminución de 56,2 % en hospitalizaciones tras dos años de implementación (37). En Filipinas, mediante un diseño tipo *test-negative*, se estimó una efectividad global entre 34,8 % y 70 %, con mejores resultados en poblaciones con alta proporción de seropositividad (38). Estos datos sugieren que CYD-TDV puede generar beneficios poblacionales en contextos de alta seroprevalencia, pero también refuerzan la necesidad de seleccionar adecuadamente a los candidatos vacunales.

Esta interpretación coincide con Rodríguez-Barraquer et al., quienes han señalado que la implementación de una vacuna contra dengue no depende solo de su eficacia, sino también de la seroprevalencia, la percepción pública, la factibilidad del cribado serológico y la experiencia previa de controversias vacunales, como ocurrió en Filipinas (53). Desde esta perspectiva, los resultados de la presente revisión tienen implicaciones programáticas importantes: una vacuna con buen desempeño en ensayos clínicos puede enfrentar barreras relevantes en la práctica real si requiere tamizaje serológico, vigilancia intensiva o alta aceptación pública.

Desde el punto de vista inmunológico, los resultados de esta revisión muestran que TAK-003 indujo una respuesta humoral sostenida, con GMT detectables frente a los cuatro serotipos y títulos más altos frente a DENV-2 (27,29,35,50). Este patrón es coherente con el diseño de la vacuna, que utiliza un virus vivo atenuado de DENV-2 como base estructural. Sin embargo, el predominio de la respuesta frente a DENV-2 también ayuda a explicar por qué el desempeño frente a DENV-3 fue menor en varios análisis. Por tanto, aunque TAK-003 busca una respuesta

tetravalente, los resultados sugieren que su inmunogenicidad no es completamente homogénea entre serotipos.

Esta observación coincide con discusiones recientes de Wilder-Smith y otros autores, quienes han planteado que TAK-003 representa un avance relevante frente a CYD-TDV por su menor dependencia del cribado serológico previo, pero también requiere vigilancia continua por la variabilidad de respuesta entre serotipos y por la dinámica cambiante de circulación viral (47,50,55). Así, los hallazgos de esta revisión son favorables para TAK-003, pero deben interpretarse dentro de un marco de vigilancia epidemiológica sostenida.

En comparación, CYD-TDV también mostró capacidad para inducir respuesta inmunitaria, con GMT por encima de los valores basales hasta cuatro años después de la vacunación en algunos estudios (21). No obstante, los títulos tendieron a disminuir con el tiempo, y su interpretación depende del estado serológico previo. En individuos seropositivos, la memoria inmunológica previa podría favorecer una respuesta más robusta; en seronegativos, en cambio, la respuesta primaria inducida por la vacuna podría ser insuficiente para evitar el riesgo de enfermedad grave ante futuras exposiciones naturales.

La diferencia inmunológica entre ambas vacunas puede explicarse por sus plataformas. CYD-TDV utiliza la cepa 17D del virus de la fiebre amarilla como vector para expresar proteínas estructurales prM y E de los cuatro serotipos del dengue (20,21,40,41). Esta estrategia permite inducir anticuerpos neutralizantes, pero no reproduce por completo todos los componentes virales que podrían participar en la respuesta inmune natural frente al dengue. En cambio, TAK-003, al estar basada en DENV-2, podría inducir una respuesta más marcada frente a ese serotipo, aunque con menor desempeño relativo frente a otros serotipos, especialmente DENV-3.

La seguridad constituye otro eje central de la discusión. En los estudios incluidos, ambas vacunas se asociaron principalmente con eventos adversos locales o sistémicos leves a moderados, como dolor en el sitio de inyección, fiebre, cefalea, mialgia, astenia o malestar general. Para TAK-003, los eventos adversos graves fueron poco frecuentes y comparables al grupo placebo en los estudios incluidos, sin nuevas señales relevantes de seguridad durante el seguimiento prolongado (24,31,50). Estos hallazgos son consistentes con la posición de la OMS/SAGE, que considera a TAK-003 una opción para ser evaluada en programas de inmunización en zonas con alta carga de dengue, siempre que exista vigilancia posvacunación.

En el caso de CYD-TDV, la principal preocupación no se limita a la reactogenicidad inmediata, sino al riesgo de dengue grave u hospitalización en seronegativos. Este aspecto coincide con Halstead y otros autores, quienes han advertido sobre la posibilidad de potenciación dependiente de anticuerpos en individuos sin infección previa (44,60,62). En consecuencia, la seguridad de CYD-TDV no puede evaluarse únicamente por eventos adversos inmediatos, sino por su comportamiento posterior en poblaciones con distintos perfiles serológicos.

La impronta antigénica u *original antigenic sin* también puede ayudar a interpretar los resultados. Este fenómeno plantea que la primera exposición al virus del dengue condiciona la respuesta inmunitaria frente a exposiciones posteriores (36,37,53,58). En CYD-TDV, la ausencia de exposición previa podría explicar la respuesta menos favorable en seronegativos. En TAK-003, el predominio de respuesta frente a DENV-2 podría estar relacionado con su plataforma vacunal. Así, tanto la inmunidad previa como el serotipo predominante son factores fundamentales para interpretar eficacia, inmunogenicidad y seguridad.

La distribución geográfica de los estudios también debe considerarse al interpretar los resultados. La mayoría de la evidencia incluida procede de Asia-Pacífico y América Latina, regiones con alta carga de dengue y circulación histórica de múltiples serotipos. Esto fortalece la aplicabilidad de los hallazgos en zonas endémicas, pero limita su extrapolación a regiones con menor vigilancia o patrones epidemiológicos distintos. En este sentido, Halstead ha señalado la necesidad de ampliar la vigilancia en áreas emergentes, incluyendo África subsahariana, mientras que Wilder-Smith y Gubler han insistido en la importancia de fortalecer los sistemas de vigilancia y realizar estudios en escenarios epidemiológicos diversos (45,47).

Asimismo, los estudios realizados en contextos no endémicos, como Estados Unidos o Suiza, aportan información útil sobre inmunogenicidad, seguridad y potencial uso en viajeros o poblaciones con bajo riesgo de exposición. Sin embargo, como señalan Schaffner y Mathis, los resultados en estos entornos podrían no reflejar completamente la eficacia observada en zonas con circulación simultánea de múltiples serotipos y exposición constante al vector (49). Por ello, los resultados obtenidos en poblaciones no endémicas deben interpretarse como evidencia complementaria, no como sustituto de los datos generados en regiones endémicas.

Para Ecuador, los resultados de esta revisión sugieren que la eventual introducción de vacunas contra dengue debería analizarse con criterios epidemiológicos y programáticos. Actualmente,

el país no ha incorporado CYD-TDV ni TAK-003 en el esquema nacional de inmunización, y el control continúa centrado en vigilancia clínica, soporte terapéutico y control vectorial (46). Esto no permite concluir que una vacuna sea automáticamente más conveniente para el país, sino que exige evaluar seroprevalencia, serotipos circulantes, capacidad de vigilancia, factibilidad del cribado serológico y sostenibilidad del programa.

En conjunto, los hallazgos de esta revisión se alinean con la literatura externa en varios puntos: TAK-003 muestra ventajas programáticas por su eficacia frente a dengue confirmado virológicamente y hospitalización, así como por su menor dependencia del estado serológico basal; CYD-TDV conserva utilidad en individuos seropositivos, pero su uso amplio está limitado por el riesgo en seronegativos; y ambas vacunas requieren vigilancia posimplementación. Sin embargo, los resultados también muestran que ninguna vacuna debe interpretarse como solución definitiva o uniforme frente al dengue. La decisión de implementación debe integrar eficacia, inmunogenicidad, seguridad, seroprevalencia, circulación de serotipos y capacidad operativa del sistema de salud.

5. LIMITACIONES

Esta revisión sistemática proporciona un análisis comparativo sobre la efectividad, eficacia, inmunogenicidad y seguridad de las vacunas CYD-TDV y TAK-003, sustentado principalmente en ensayos clínicos aleatorizados y complementado con estudios observacionales, evidencia posensayo y datos de seguimiento. Sin embargo, se identificaron limitaciones que deben considerarse al interpretar los hallazgos.

En primer lugar, la revisión realizó una síntesis narrativa y tabular, sin calcular una estimación global agrupada mediante metaanálisis. Por tanto, las cifras de eficacia, efectividad, inmunogenicidad y seguridad corresponden a los valores reportados por los estudios incluidos, y no a una medida única estimada por esta revisión. Esta decisión metodológica limita la posibilidad de establecer una comparación cuantitativa directa entre CYD-TDV y TAK-003, especialmente debido a la heterogeneidad de diseños, poblaciones, desenlaces y períodos de seguimiento.

En segundo lugar, los estudios incluidos presentaron diferencias importantes en tamaño muestral, edad de los participantes, estado serológico basal, región geográfica, serotipos circulantes y duración del seguimiento. Algunos estudios contaron con seguimientos prolongados, incluyendo evaluaciones de hasta 4,5 años para TAK-003 y seguimientos

posensayo de 5 a 6 años para CYD-TDV, mientras que otros presentaron observaciones más cortas. Esta variabilidad dificulta la comparación directa de la duración de la inmunidad, la persistencia de la eficacia y la aparición de posibles eventos adversos tardíos.

Otra limitación relevante es la distribución geográfica de la evidencia. Aunque la mayoría de los estudios se desarrolló en regiones endémicas clave, como Asia-Pacífico y América Latina, otras áreas afectadas por dengue, como África subsahariana, estuvieron escasamente representadas o no fueron incluidas de forma suficiente. Esto limita la generalización global de los resultados, especialmente en contextos con diferentes patrones de circulación de serotipos, menor capacidad de vigilancia epidemiológica o distinta exposición previa de la población al virus.

También se identificó heterogeneidad en la evaluación de la inmunogenicidad. Aunque varios estudios utilizaron títulos geométricos medios (GMT), seroconversión o seropositividad como indicadores de respuesta inmune, no todos reportaron estos desenlaces de forma uniforme ni con los mismos puntos de corte, tiempos de medición o métodos de laboratorio. Además, algunos estudios aportaron datos específicos de IgG, IgM o respuesta celular, mientras que otros se limitaron a desenlaces clínicos o de seguridad. Esta falta de uniformidad restringe la comparación directa de la respuesta inmunológica entre ambas vacunas.

Asimismo, la interpretación de la seguridad presenta limitaciones. En el caso de CYD-TDV, la necesidad de cribado serológico previo para identificar individuos seropositivos y evitar su administración en seronegativos representa un desafío programático importante, especialmente en regiones con infraestructura diagnóstica limitada. En el caso de TAK-003, aunque los estudios incluidos no identificaron nuevas señales relevantes de seguridad durante el seguimiento disponible, todavía se requiere vigilancia poscomercialización continua para evaluar su comportamiento en escenarios de vida real, particularmente en regiones con circulación cambiante de serotipos.

Finalmente, la representación de poblaciones vulnerables fue limitada. Algunos grupos, como niños menores de nueve años, adultos mayores, personas con comorbilidades, inmunocomprometidos y mujeres embarazadas, estuvieron poco representados o fueron excluidos de varios estudios. Esto reduce la posibilidad de generalizar los hallazgos a estos grupos de mayor riesgo y resalta la necesidad de futuros estudios más amplios, diversos y con seguimiento prolongado, que permitan optimizar las estrategias de vacunación contra el dengue según edad, estado serológico, serotipo circulante.

6. CONCLUSIONES

Se concluye que las vacunas CYD-TDV y TAK-003 presentan diferencias relevantes en términos de eficacia, efectividad, inmunogenicidad y seguridad. En esta revisión no se estimó una medida global agrupada, por lo que las conclusiones se sustentan en las estimaciones reportadas por los estudios incluidos. En conjunto, TAK-003 mostró un perfil más favorable en varios desenlaces clínicos, especialmente frente al dengue confirmado virológicamente y la prevención de hospitalizaciones. Su eficacia inicial fue de 80,2 % contra dengue confirmado virológicamente, con mayor protección frente a DENV-2, reportada en 95,1 %, y menor desempeño frente a DENV-3, estimado en 48,9 %. En seguimientos posteriores, la eficacia acumulada se ubicó en 72,7 % y, a 4,5 años, en 61,2 %, mientras que la protección frente a hospitalización se mantuvo entre 84,1 % y 90,4 %, según el tiempo de seguimiento y el desenlace evaluado.

CYD-TDV mostró utilidad principalmente en individuos seropositivos, con mejores resultados en participantes con evidencia previa de infección por dengue. No obstante, su desempeño fue más dependiente del estado serológico basal y presentó limitaciones importantes en seronegativos, especialmente por el mayor riesgo descrito de hospitalización o dengue grave. Por esta razón, su administración requiere valoración serológica previa y una selección cuidadosa de la población candidata, lo que puede dificultar su aplicación en campañas amplias de vacunación en contextos con limitada capacidad diagnóstica.

Desde el punto de vista inmunológico, TAK-003 presentó una respuesta humoral sostenida, con GMT detectables frente a los cuatro serotipos y títulos más altos frente a DENV-2. Además, algunos estudios reportaron seroconversión de 91 % y respuesta tetravalente de 78,9 %, lo que respalda su capacidad inmunogénica. Sin embargo, la menor respuesta relativa frente a DENV-3 y la reducción de la eficacia acumulada durante el seguimiento prolongado indican que su desempeño no debe interpretarse como uniforme frente a todos los serotipos. CYD-TDV también indujo respuesta inmunitaria, aunque los títulos tendieron a disminuir con el tiempo y su efecto fue más consistente en participantes seropositivos.

En cuanto a seguridad, ambas vacunas se asociaron principalmente con eventos adversos locales o sistémicos leves a moderados, como dolor en el sitio de inyección, fiebre, cefalea, mialgia, astenia o malestar general. TAK-003 no mostró nuevas señales relevantes de seguridad

durante los seguimientos disponibles y no se observó un incremento relevante de dengue grave en seronegativos en los estudios incluidos. En cambio, CYD-TDV mantiene como principal limitación su perfil de riesgo en individuos seronegativos, lo que obliga a restringir su uso a personas con infección previa documentada.

La calidad metodológica de los estudios incluidos fue aceptable en términos generales, con predominio de ensayos clínicos aleatorizados y evidencia complementaria observacional, posensayo y de seguimiento. Sin embargo, la heterogeneidad en diseños, tamaños muestrales, edades, regiones geográficas, estado serológico basal, desenlaces y períodos de seguimiento limita la comparación directa entre vacunas. Por ello, los resultados deben interpretarse como una síntesis comparativa de la evidencia disponible y no como una comparación cuantitativa directa equivalente a un metaanálisis.

En conclusión, TAK-003 podría ofrecer mayor aplicabilidad programática en poblaciones con estado serológico heterogéneo, debido a su eficacia frente a dengue confirmado virológicamente, su protección frente a hospitalización y su perfil de seguridad favorable en los estudios analizados. CYD-TDV conserva utilidad en poblaciones seropositivas y en contextos de alta seroprevalencia, pero su uso debe ser más restringido debido al riesgo en seronegativos y a la necesidad de cribado previo. La selección de una vacuna contra el dengue debe considerar el estado serológico basal, el serotipo predominante, la carga epidemiológica local, la factibilidad del tamizaje, la capacidad de vigilancia posvacunación y la sostenibilidad del programa de inmunización.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wong JM, Adams LE, Durbin AP, Muñoz-Jordan JL, et al. Dengue: Ante el aumento de casos de Dengue publicamos una revisión sobre el tema [Internet]. *Pediatrics*. 2022;149(6):e2021055522. [citado el 2024 Jul 12]. Disponible en: <https://www.intramed.net/contenido.asp?contenido=106374>
2. Cogan JE. Dengue and severe dengue [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024 Apr 23 [citado el 2024 Jul 12]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
3. Organización Panamericana de la Salud. Informe de situación No 24. Situación epidemiológica del dengue en las Américas - Semana epidemiológica 24, 2024 [Internet]. 2024 Jul 5 [citado el 2024 Jul 12]. Disponible en:

[https://www.paho.org/es/documentos/informe-situacion-no-24-situacion-epidemiologica-dengue-americas-semana-epidemiologica#:~:text=Entre%20las%20semanas%20epidemiol%C3%B3gicas%20\(S E,de%20los%20%C3%BAltimos%205%20a%C3%B1os](https://www.paho.org/es/documentos/informe-situacion-no-24-situacion-epidemiologica-dengue-americas-semana-epidemiologica#:~:text=Entre%20las%20semanas%20epidemiol%C3%B3gicas%20(S E,de%20los%20%C3%BAltimos%205%20a%C3%B1os)

4. Ministerio de Salud Pública. Ecuador registra un aumento significativo de dengue [Internet]. Quito: Ministerio de Salud Pública; 2024 Mar 16 [citado el 2024 Jul 12]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/ecuador-registra-un-aumento-significativo-de-dengue/>
5. Thomas SJ, Rothman AL, Srikiatkachorn A, Kalayanarooj S. Dengue virus infection: Clinical manifestations and diagnosis [Internet]. UpToDate. 2022 Oct 05 [citado el 2024 Jul 12]. Disponible en: https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/dengue-virus-infection-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=DENGUE&source=search_result&selectedTitle=1%7E110&usage_type=default&display_rank=1
6. Thomas SJ, Rothman AL, Srikiatkachorn A, Kalayanarooj S. Dengue virus infection: Prevention and treatment [Internet]. UpToDate. 2024 Mar 07 [citado el 2024 Jul 12]. Disponible en: https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/dengue-virus-infection-prevention-and-treatment?search=DENGUE&source=search_result&selectedTitle=2%7E110&usage_type=default&display_rank=2
7. Naciones Unidas. Objetivo 3: Garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades [Internet]. 2024 [citado el 2024 Jul 12]. Disponible en: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/health/>
8. Secretaría General. Líneas de investigación institucionales [Internet]. Repositorio Institucional de Documentación Abierta (Universidad Católica de Cuenca). [citado el 2024 Jul 12]. Disponible en: <https://documentacion.ucacue.edu.ec/items/show/2315>
9. Cochrane Methods. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials [Internet]. [citado el 2024 Jul 12]. Disponible en: <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials>
10. Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan) [software]. Version 5.4. Copenhagen: The Cochrane Collaboration; 2014. [Internet]. [citado el 2024 Jul 12]. Disponible en: <https://revman.cochrane.org/myReviews>

11. National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). Study Quality Assessment Tools [Internet]. [citado el 2024 Jul 12]. Disponible en: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>
12. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5:210. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
13. Yuill TM. Dengue (Fiebre rompehuesos, fiebre de Dandy) [Internet]. Manual MSD, versión para profesionales. Universidad de Wisconsin-Madison; 2023 Jun [citado el 2024 Jul 12]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-ec/professional/enfermedades-infecciosas/arbovirus,-arenavirus-y-filovirus/dengue>
14. Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen VVC, Wills B, et al. Dengue: ¿Cuáles son sus manifestaciones clínicas? [Internet]. Intramed. [citado el 2024 Jul 12]. Disponible en: <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=107139>
15. Kallás EG, Cintra MAT, Moreira JA, Patiño EG, et al. Eficacia y seguridad de la vacuna contra el dengue en niños y adultos: Resultados favorables en un seguimiento a dos años [Internet]. Intramed. [citado el 2024 Jul 12]. Disponible en: <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=106680>
16. Villca JR, Sejas J, Orozco N, Talavera A, et al. Guía práctica para el diagnóstico y manejo de casos de dengue en adultos y niños [Internet]. Conferencia: Guía Práctica Diagnóstico y Manejo de Casos de Dengue en Adultos y Niños. Laboratorio de Romer Villca Javier, Laboratorio Educa de Cuidados Críticos; 2023 Apr [citado el 2024 Jul 12]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/370251484_Guia_Practica_Diagnostico_y_Manejo_de_Casos_de_Dengue_en_adultos_y_ninos
17. Kirmse I, Sejópoles AD, Sarto e Silva JC, Quadros SFP, et al. Vacinas da Dengue. *Brazilian Journal of Health Review* [Internet]. 2024 May;7(3):e69852. Disponible en: <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=106680>
18. Sanofi. Comprehensive Guide to Dengvaxia® (Dengue tetravalent vaccine): Efficacy, Safety, and Global Recommendations [Internet]. [citado el 2024 Jul 12]. Disponible en: <https://www.sanofi.com/en/our-company/social-impact/responsible-business-values/information-on-dengvaxia>
19. Takeda. Takeda Announces Voluntary Withdrawal of U.S. Biologics License Application (BLA) for Dengue Vaccine Candidate TAK-003 [Internet]. 2023 Jul 11

[citado el 2024 Jul 12]. Disponible en:

<https://www.takeda.com/newsroom/statements/2023/takeda-announces-voluntary-withdrawal-of-US-biologics-license-application-for-dengue-vaccine-candidate-TAK-003/>

20. Coronel-Martínez DL, Park J, López-Medina E, Capeding MR, Cadena Bonfanti AA, Montalbán MC, et al. Immunogenicity and safety of simplified vaccination schedules for the CYD-TDV dengue vaccine in healthy individuals aged 9–50 years (CYD65): a randomised, controlled, phase 2, non-inferiority study [Internet]. *Lancet Infect Dis*. 2021 Apr;21(4):517-28. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1473309920307672>
21. Tran NH, Chansinghakul D, Chong CY, Low CY, Shek LP, Luong CQ, et al. 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 [Internet]. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(10):2315-27. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6816352/pdf/khvi-15-10-1578595.pdf>
22. Limkittikul K, Hattasingh W, Chansinghakul D, Sabchareon A, Dulyachai W, Frago C, et al. Long-term safety follow-up of children from a randomized-controlled phase IIb proof-of-concept efficacy study of the live, attenuated, tetravalent dengue vaccine (CYD-TDV) in Thailand [Internet]. *Asian Pac J Trop Med*. 2019 Dec;12(9):396-403. Available from: https://journals.lww.com/aptm/fulltext/2019/12090/long_term_safety_follow_up_of_children_from_a.2.aspx
23. DiazGranados CA, Langevin E, Bonaparte M, Sridhar S, Machabert T, Dayan G, et al. CYD tetravalent dengue vaccine performance by baseline immune profile (monotypic/multitypic) in dengue-seropositive individuals [Internet]. *Clin Infect Dis*. 2021 May;72(10):1730–7. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8130022/pdf/ciaa304.pdf>
24. Biswal S, Borja-Tabora C, Martinez Vargas L, Velásquez H, Alera MT, Sierra V, et al.; TIDES study group. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4–16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [Internet]. *Lancet*. 2020 May 2;395(10234):1423–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32197105/>
25. Reynales H, Carrasquilla G, Zambrano B, Cortés S M, Machabert T, Jing J, et al. Secondary analysis of the efficacy and safety trial data of the tetravalent dengue vaccine

- in children and adolescents in Colombia [Internet]. *Infect Dis Ther.* 2020;39:e30. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7182239/pdf/inf-39-e30.pdf>
26. Tricou V, Winkle PJ, Tharenos LM, Rauscher M, Escudero I, Hoffman E, 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 [Internet]. *Vaccine.* 2023 Nov 13;41(47):6999–7006. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X23011325?ref=pdf_download&fr=RR-2&rr=8ee7d2644f0595c8
 27. Tricou V, Yu D, Reynales H, Biswal S, Saez-Llorens X, Sirivichayakul C, 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 [Internet]. *Lancet Glob Health.* 2024;12:e257–70. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2214-109X%2823%2900522-3>
 28. Sirivichayakul C, Biswal S, Saez-Llorens X, López-Medina E, Borja-Tabora C, Bravo L, et al. Efficacy and Safety of a Tetravalent Dengue Vaccine (TAK-003) in Children With Prior Japanese Encephalitis or Yellow Fever Vaccination [Internet]. *J Infect Dis.* 2024 [citado 2024 Dic 7]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38682569/>
 29. Patel SS, Winkle P, Faccin A, Nordio F, LeFevre I, Galindo C. An open-label, Phase 3 trial of TAK-003, a live attenuated dengue tetravalent vaccine, in healthy US adults: immunogenicity and safety when administered during the second half of a 24-month shelf-life [Internet]. *Hum Vaccin Immunother.* 2023;19(2):2254964 [citado 2024 Dic 7]. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10583633/pdf/KHVI_19_2254964.pdf
 30. Green A, Biswal S, Lloyd E, Tricou V, Folschweiller N. Efficacy and safety of Takeda's tetravalent dengue vaccine candidate (TAK-003) after 4.5 years of follow-up: results from participants in Asia [Internet]. Oral Session 3: Vaccines Developments; 2022 Nov 19; Banquet Hall. Singapore: Takeda Pharmaceuticals (Asia Pacific) Pte. Ltd.; 2022 [citado 2024 Dic 7]. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971223001601?ref=pdf_download&fr=RR-2&rr=8eef345bc8e195cf
 31. López-Medina E, Biswal S, Saez-Llorens X, Borja-Tabora C, Bravo L, Sirivichayakul C, et al.; for the TIDES Study Group. Efficacy of a dengue vaccine candidate (TAK-003) in healthy children and adolescents 2 years after vaccination [Internet]. *J Infect*

- Dis. 2022;225(5):1521-32. doi: 10.1093/infdis/jiaa761. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9071282/pdf/jiaa761.pdf>
32. Low JG, Oh HM, Leo YS, Kalimuddin S, Wijaya L, Pang J, et al. IgG, IgM, and Nonstructural Protein 1 Response Profiles after Receipt of Tetravalent Dengue Vaccine TAK-003 in a Phase 2 Randomized Controlled Trial [Internet]. *Am J Trop Med Hyg.* 2023;109(1):102–13. doi:10.4269/ajtmh.23-0549. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11229647/pdf/ajtmh.23-0549.pdf>
33. Tricou V, Gottardo R, Egan MA, Clement F, Leroux-Roels G, Sáez-Llorens X, 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 [Internet]. *Vaccine.* 2022;40(8):1143–51. doi:10.1016/j.vaccine.2022.01.016. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X22000408?ref=pdf_download
34. Tricou V, Low JG, Oh HM, Leo YS, Kalimuddin S, Wijaya L, 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 [Internet]. *Vaccine.* 2020;38(6):1513–9. doi:10.1016/j.vaccine.2019.11.061. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X19316159?ref=pdf_download
35. Turner M, Papadimitriou A, Winkle P, Segall N, Levine M, Doust M, et al. Immunogenicity and safety of lyophilized and liquid dengue tetravalent vaccine candidate formulations in healthy adults: a randomized, phase 2 clinical trial [Internet]. *Hum Vaccin Immunother.* 2020;16(10):2456–64. doi:10.1080/21645515.2020.1727697. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7644226/pdf/KHVI_16_1727697.pdf
36. Petri E, Biswal S, Lloyd E, Tricou V, Folschweiller N. Early onset of protection of the TAK-003 dengue vaccine: Data from the DEN-301 clinical trial [Internet]. *Vaccine.* 2024. doi:10.1016/j.vaccine.2024.126309. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X24009915?ref=pdf_download&fr=RR-2&rr=8eef345bd8ea95cf

37. World Health Organization (WHO). Dengue vaccine: WHO position paper – September 2018. *Wkly Epidemiol Rec.* 2018;36:457–76. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274970>
38. Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR, et al. Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease. *N Engl J Med.* 2015;373(13):1195–206. doi: 10.1056/NEJMoa1503820
39. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SR, et al. Clinical Efficacy and Safety of a Novel Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children in Asia: A Phase 3, Randomised, Observer-Masked, Placebo-Controlled Trial. *Lancet.* 2014;384(9951):1358–65. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61909-3
40. Sirivichayakul C, Barranco-Santana EA, Esquilin-Rivera I, et al. Safety and Immunogenicity of a Tetravalent Dengue Vaccine Candidate (TAK-003) in Healthy Children and Adolescents: A Phase 2, Double-Blind, Randomised, Dose-Ranging Trial and Open-Label Long-Term Extension. *Clin Infect Dis.* 2021;73(11):e2479–92. doi: 10.1093/cid/ciaa1827
41. Tricou V, Sáez-Llorens X, Yu D, et al. Safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine candidate (TAK-003) in children and adolescents: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(2):88–98. doi: 10.1016/S2352-4642(19)30346-2
42. Wilder-Smith A, Gubler DJ. Geographic expansion of dengue: the impact of international travel. *Med Clin North Am.* 2019;103(2):199-210.
43. Organización Mundial de la Salud (OMS). Global strategy for dengue prevention and control, 2021 update. Geneva: WHO; 2021.
44. Bhatt S, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature.* 2013;496(7446):504-507.
45. Halstead SB. Dengvaxia sensitizes seronegatives to severe disease. *J Infect Dis.* 2017;215(8):1187-1195.
46. Guzmán MG, Harris E. Dengue. *Lancet.* 2015;385(9966):453-465.
47. Wilder-Smith A, Gubler DJ. Dengue infections in travelers. *Curr Infect Dis Rep.* 2020;22(2):1-6.
48. Dayan GH, et al. Assessment of dengue vaccine performance against hospitalizations. *Vaccine.* 2020;38(19):3306-3313.

49. Schaffner F, Mathis A. Dengue and other exotic arboviral diseases in Europe: a public health challenge. *BMC Public Health*. 2014;14:776.
50. Sridhar S, et al. A post hoc analysis of the long-term safety of a dengue vaccine in seronegative populations. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(3):264-272.
51. Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP). Plan Nacional de Respuesta ante Dengue. Quito: MSP; 2022.
52. Carvajal TM, et al. Spatial distribution of dengue in Ecuador: assessment of climate and socioeconomic factors. *Trop Med Infect Dis*. 2021;6(4):201.
53. Rodríguez-Barraquer I, et al. The hidden burden of dengue in Amazonian Ecuador. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(2):224-225.
54. Dayan GH, et al. Long-term safety and efficacy of a dengue vaccine in Latin America. *Vaccine*. 2019;37(37):5493-5500.
55. Weaver SC, Vasilakis N. Molecular evolution of dengue viruses: contributions of phylogenetics to understanding the history and epidemiology of the preeminent arboviral disease. *Infect Genet Evol*. 2009;9(4):523-540.
56. Aguiar M, et al. Reevaluating the safety profile of Dengvaxia in seronegative populations. *PLoS One*. 2020;15(10):e0240876.
57. Sridhar S, et al. Effect of dengue serostatus on dengue vaccine safety and efficacy. *N Engl J Med*. 2018;379(4):327-340.
58. Aguiar M, Stollenwerk N. Dengvaxia: Age as surrogate for serostatus. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):245.
59. Biswal S, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children. *N Engl J Med*. 2021;384(24):2190-2203.
60. Tricou V, et al. Long-term follow-up of tetravalent dengue vaccine efficacy. *Clin Infect Dis*. 2021;72(5):738-746.
61. Durbin AP. Future prospects of dengue vaccines. *Trop Med Infect Dis*. 2020;5(4):165.
62. Hadinegoro SR, et al. Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. *N Engl J Med*. 2015;373(13):1195-1206.

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Alexander Geovanny Ruiz Espinoza portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0350074373. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del proyecto de titulación “Efectividad e inmunogenicidad de la vacuna contra el dengue tetravalente recombinante CYD-TDV versus la vacuna TAK-003. Revisión sistemática” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste proyecto de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, 08 de Junio de 2026



F:

Alexander Geovanny Ruiz Espinoza

C.I. 0350074373