



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina**

**Año 2023
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**Actualización sobre la vacunación contra el
dengue, una revisión sistemática
Update on dengue vaccination, a systematic
review**

Nascimento Silva, Arthur

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5493-8122>

Arthur.SilvaNascimento@Alumnos.uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud - Universidad Abierta Interamericana

Laube, Gerardo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8140-0687>

Gerardo.laube@uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud - Universidad Abierta Interamericana

Actualización sobre la vacunación contra el dengue, una revisión sistemática

Update on dengue vaccination, a systematic review

Autores: Nascimento Silva A, Laube G

Resumen

Introducción: El virus del dengue, transmitido por mosquitos *Aedes aegypti*, representa una amenaza global debido a su variabilidad y gravedad. Existen cuatro serotipos de dengue y la inmunidad parcial puede aumentar el riesgo de enfermedades graves. La vacuna Dengvaxia fue aprobada en 2017, pero enfrenta preocupaciones de seguridad. Otras vacunas, como TV003/TV005 Butantan-DV y TAK-003 Qdenga, están en desarrollo. Esta revisión sistemática evalúa la literatura científica sobre las vacunas contra el dengue, buscando comprender su eficacia y seguridad, así como los desafíos en la prevención de la enfermedad. **Material y métodos:** El diseño del estudio se basa en una revisión sistemática de la literatura científica existente sobre las vacunas contra el dengue. Se realizaron repetidas búsquedas en PubMed, utilizando terminologías MeSH. **Resultados:** Se evaluaron tres vacunas (Dengvaxia, TV003/TV005 y TAK-003) en seis estudios. TAK-003 muestra eficacia acumulativa del 62.0% a lo largo de tres años, con un 83.6% contra formas hospitalizadas. En comparación, Dengvaxia presenta variabilidad y TV003/TV005 requiere más investigación. TAK-003, con sólido perfil de seguridad, respalda la prevención a largo plazo del dengue, destacando su potencial frente a otras opciones. **Conclusión:** La vacuna TAK-003 destaca con una eficacia acumulativa del 62.0% contra el dengue confirmado y del 83.6% contra formas hospitalizadas después de tres años. Su perfil de seguridad sólido y respuesta de anticuerpos persistente la posicionan como una opción prometedora. En comparación, Dengvaxia muestra variabilidad y preocupaciones, mientras que TV003/TV005 requiere más investigación. La elección entre estas vacunas depende de la evaluación continua de datos.

Palabras Clave: "Dengue"[Mesh] ; "Dengue Vaccines"[Mesh] ; "Aedes"[Mesh] ; "Vaccination"[Mesh] ; "Humans"[Mesh]

Abstract

Background: The dengue virus, transmitted by *Aedes aegypti* mosquitoes, represents a global threat due to its variability and severity. There are four serotypes of dengue and partial immunity can increase the risk of serious illness. The Dengvaxia vaccine was approved in 2017, but faces safety concerns. Other vaccines, such as TV003/TV005 Butantan-DV and TAK-003 Qdenga, are in development. This systematic review evaluates the scientific literature on dengue vaccines, seeking to understand their efficacy and safety, as well as the challenges in preventing the disease. **Material and methods:** The study design is based on a systematic review of the existing scientific literature on dengue vaccines. Repeated searches were performed on PubMed, using MeSH terminologies. **Results:** Three vaccines (Dengvaxia, TV003/TV005 and TAK-003) were evaluated in six studies. TAK-003 shows cumulative efficacy of 62.0% over three years, with 83.6% against hospitalized forms. In comparison, Dengvaxia has variability and TV003/TV005 requires further investigation. TAK-003, with a solid safety profile, supports long-term prevention of dengue, highlighting its potential over other options. **Conclusion:** The TAK-003 vaccine stands out with a cumulative efficacy of 62.0% against confirmed dengue and 83.6% against hospitalized forms after three years. Its strong safety profile and persistent antibody response position it as a promising option. In comparison, Dengvaxia shows variability and concerns, while TV003/TV005 requires further investigation. The choice between these vaccines depends on continued evaluation of data.

Keywords: "Dengue"[Mesh] ; "Dengue Vaccines"[Mesh] ; "Aedes"[Mesh] ; "Vaccination"[Mesh] ; "Humans"[Mesh]

INTRODUCCIÓN

El virus del dengue (DENV), transmitido principalmente por el mosquito *Aedes aegypti*, constituye una grave amenaza para la salud pública a nivel global. Esta enfermedad, endémica en más de 100 países en regiones tropicales y subtropicales, afecta a millones de personas anualmente, y su carga ha aumentado en las últimas décadas debido a factores como el cambio climático, la urbanización no planificada y la movilidad global [1]. El dengue se caracteriza por su variabilidad clínica, que abarca desde infecciones leves hasta formas graves, como la fiebre hemorrágica por dengue (FHD) y el síndrome de shock por dengue (DSS). Este amplio espectro de manifestaciones está relacionado con la existencia de cuatro serotipos distintos del virus del dengue: DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4 [2].

Un desafío importante en la lucha contra el dengue es la inmunología compleja asociada con la enfermedad. La exposición previa a un serotipo de DENV proporciona inmunidad a largo plazo contra ese serotipo específico, pero solo una inmunidad parcial y temporal contra los otros tres serotipos. Además, la infección por un serotipo diferente después de una infección previa puede aumentar el riesgo de enfermedades graves debido al fenómeno de mejora dependiente de anticuerpos (ADE) [3]. El ADE ocurre cuando los anticuerpos generados en respuesta a una infección anterior con un serotipo de DENV pueden, en lugar de proteger, facilitar la entrada del virus de un serotipo diferente en las células, agravando la enfermedad [3]. Esto subraya la necesidad imperante de desarrollar vacunas que brinden una protección efectiva contra los cuatro serotipos del dengue para prevenir la ADE [3].

En 2017, se aprobó la vacuna Dengvaxia, desarrollada por Sanofi Pasteur, como la primera vacuna contra el dengue [4]. Sin embargo, su implementación se ha visto entorpecida por preocupaciones sobre su seguridad, especialmente en personas sin infección previa por dengue [4]. A pesar de estos desafíos, el desarrollo de vacunas seguras y efectivas contra el dengue sigue siendo crucial dada la carga sustancial que esta enfermedad representa para la salud mundial.

Además de Dengvaxia, otros candidatos a vacunas, como la TV003/TV005 Butantan-DV de Brasil [2] y la TAK-003 Qdenga del laboratorio japonés [5], están en proceso de desarrollo o aprobación en varios países. Estas vacunas utilizan diversos enfoques, como virus vivos atenuados y subunidades virales, para inducir inmunidad contra los cuatro serotipos del dengue. La urgencia de desarrollar vacunas eficaces y seguras contra el dengue se debe a la considerable carga que esta enfermedad representa para la salud global. No obstante, el desarrollo de estas vacunas ha sido un reto persistente debido a la necesidad de proteger contra los cuatro serotipos del dengue para evitar la ADE [1]. A pesar de décadas de esfuerzos, la comunidad científica aún no ha logrado desarrollar una vacuna universal contra el dengue [5].

Esta revisión sistemática tiene como objetivo evaluar críticamente la literatura científica existente sobre las vacunas contra el dengue, incluyendo su eficacia, seguridad y estado de implementación. Se analizarán las vacunas disponibles, como Dengvaxia, y aquellas en desarrollo, como TV003/TV005 Butantan-DV y TAK-003 Qdenga, con el propósito de proporcionar una visión actualizada de los avances y desafíos en la prevención del dengue.

Justificación

Es importante investigar sobre la vacunación del dengue a nivel global por las siguientes razones fundamentales:

1. Carga de enfermedad: El dengue es una enfermedad que afecta a millones de personas en todo el mundo y representa una carga significativa para la salud pública en regiones tropicales y subtropicales. La investigación en vacunación del dengue puede ayudar a reducir la incidencia de la enfermedad y sus complicaciones graves.
2. Efecto en la salud pública: Los brotes de dengue pueden tener un impacto devastador en la salud pública, incluyendo hospitalizaciones y muertes. Investigar vacunas efectivas es esencial para prevenir la propagación de la enfermedad y minimizar su impacto en las comunidades.
3. Costos de atención médica: La atención médica y el tratamiento de los pacientes con dengue pueden generar costos sustanciales para los sistemas de salud. La vacunación puede reducir la necesidad de recursos médicos y disminuir la carga financiera asociada con la enfermedad.
4. Potencial para erradicación: Si se desarrolla una vacuna altamente efectiva contra el dengue, existe la posibilidad de controlar y, en última instancia, erradicar la enfermedad en áreas endémicas. Esto tendría un impacto duradero en la salud global.
5. Prevención de la propagación internacional: En un mundo cada vez más interconectado, la prevención de enfermedades infecciosas como el dengue es esencial para evitar su propagación internacional. Investigar vacunas puede contribuir a la contención de brotes y prevenir la transmisión a nivel global.
6. Reducción de la carga económica: El dengue puede imponer una carga económica significativa a nivel individual, comunitario y nacional debido a la pérdida de productividad y los costos médicos. La vacunación puede reducir estos costos y contribuir al bienestar económico.

7. **Seguridad y efectividad:** Es fundamental investigar la seguridad y la efectividad de las vacunas contra el dengue para garantizar que las estrategias de inmunización sean seguras y beneficien a las poblaciones en riesgo.
8. **Desarrollo de capacidades científicas:** La investigación en vacunación del dengue impulsa el desarrollo de capacidades científicas y tecnológicas en áreas como la virología, la inmunología y la epidemiología, lo que puede ser beneficioso para la investigación biomédica en general.

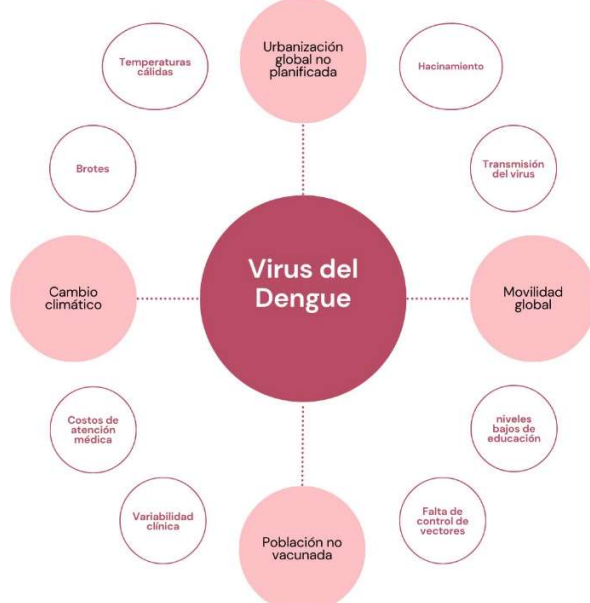


Figura 1. Factores contribuyentes a propagación del virus del dengue.

Pregunta de Investigación

¿En población expuesta al virus del dengue, cuál es el impacto de la vacunación contra el dengue en comparación con la no vacunación o placebo en términos de reducción de la incidencia de infección por dengue y prevención de enfermedad grave?

Objetivo General

Actualizar y profundizar los conocimientos sobre la vacunación del dengue, incluyendo la evaluación de la eficacia y seguridad de las vacunas disponibles, los avances en investigación y desarrollo de nuevas vacunas, y su implementación a nivel global, con el fin de proporcionar una visión actualizada y comprensiva de este campo y su impacto en la prevención y gestión de la enfermedad del dengue.

MATERIALES Y MÉTODOS

El diseño del estudio se basa en una revisión sistemática de la literatura científica existente sobre las vacunas contra el dengue.

Criterios de Inclusión

Se incluirán estudios que aborden la eficacia, seguridad, efectividad, implementación y avances en la investigación de vacunas contra el dengue. Se considerarán estudios en humanos de todas las edades y en diferentes regiones geográficas.

Criterios de Exclusión

Se excluirán estudios que no estén relacionados con las vacunas contra el dengue o que no proporcionen datos relevantes para la revisión. También se excluirán estudios con una calidad metodológica deficiente.

Estrategia de búsqueda bibliográfica

Se realizaron repetidas búsquedas en PUBMed, utilizando terminologías MeSH:

"Dengue"[Mesh]: Con el objeto de buscar artículos sobre dengue en general

"Dengue Vaccines"[Mesh]: Con el objeto de buscar artículos relacionados a vacunación contra el dengue

"Aedes"[Mesh]: Para buscar artículos relacionados al vector del dengue

"Vaccination"[Mesh]: Para buscar información sobre vacunación

RESULTADOS

Se analizaron 3 vacunas (vacuna Dengvaxia, vacuna TV003/TV005 y la vacuna TAK-003) del total de 6 estudios analizados: **TABLA 1.**

Dengue Vaccines: An Update (2022): (7) En este artículo, se proporciona una revisión actualizada de tres vacunas avanzadas contra el dengue: Dengvaxia, TV003/TV005 y TAK-003. La revisión destaca que estas vacunas han demostrado una eficacia variable en la prevención de diferentes serotipos del virus del dengue. Mientras que Dengvaxia es eficaz contra el serotipo 4, su efectividad contra el serotipo 2 es limitada. TV003/TV005 muestra una fuerte protección contra los serotipos 1, 3 y 4, y TAK-003 presenta resultados alentadores en la prevención de múltiples serotipos. A pesar de estos avances, el artículo resalta la necesidad de investigaciones adicionales para lograr una vacuna efectiva y segura contra el dengue, especialmente para proteger contra todos los serotipos del virus. Además, las diferencias en la eficacia entre las vacunas subrayan la importancia de un enfoque más amplio en el desarrollo de vacunas contra el dengue y la vigilancia continua de la seguridad a largo plazo.

Dengue infection and advances in dengue vaccines for children (2019): (8) Este artículo destaca la importancia del fenómeno de la mejora dependiente de anticuerpos (ADE) en la infección por dengue, que puede aumentar la gravedad de la enfermedad en infecciones posteriores. Además, se discute el papel de la proteína no estructural viral 1 (NS1) en la patogénesis del dengue y su capacidad para desencadenar una respuesta inmunológica perjudicial. El artículo menciona tres vacunas en desarrollo: Dengvaxia, TAK-003 y una vacuna tetravalente

contra el dengue atenuada en vivo. A pesar de que Dengvaxia es la única vacuna con licencia, sus resultados de eficacia son mixtos y están sujetos a restricciones de edad y serología. A pesar de los desafíos asociados con la inmunopatología del dengue, el artículo concluye que existen razones para ser optimista acerca de la obtención de una vacuna exitosa contra el dengue, aunque se necesita una comprensión más profunda de los requisitos para la protección inmunológica contra diversas infecciones de dengue.

Dengue Fever: Causes, Complications, and Vaccine Strategies (2016): (9) En este estudio, se llevaron a cabo ensayos clínicos randomizados en adultos de 9 a 45 años en países endémicos de dengue en la fase III y en adultos jóvenes (18 a 45 años) y niños de hasta 14 años. Los resultados revelaron que la eficacia de la vacuna Dengvaxia fue variable y moderada, mostrando una eficacia particularmente baja contra el serotipo 2 del dengue. Además, se observaron tasas de hospitalización más altas en niños de 2 a 5 años vacunados con Dengvaxia. A pesar de su aprobación en algunos países, Dengvaxia se considera menos eficaz en personas sin exposición previa al dengue y ha planteado preocupaciones sobre la mejora dependiente de anticuerpos (ADE). Por lo tanto, se destaca la necesidad de desarrollar una vacuna alternativa que evite la generación de anticuerpos cruzados no neutralizantes y que sea más eficaz, especialmente en personas no expuestas previamente al virus del dengue.

Recent Developments in Recombinant Protein-Based Dengue Vaccines (2018): (10) En este artículo se presentan detalles sobre varios candidatos de vacunas contra el virus del dengue y su estado de desarrollo. Aunque no se centra en resultados principales en el sentido de hallazgos específicos en un estudio clínico, destaca la necesidad de desarrollar una vacuna eficaz contra el dengue que proporcione protección a largo plazo contra todas las serotipos del virus de manera equilibrada y supere el riesgo asociado al efecto de mejora dependiente de anticuerpos (ADE). El artículo también menciona que los avances recientes en las vacunas basadas en proteínas recombinantes abren nuevas posibilidades para desarrollar una vacuna completamente eficaz contra el dengue.

Three-year Efficacy and Safety of Takeda's Dengue Vaccine Candidate (TAK-003) (2022)

Después de 3 años, TAK-003 demostró una eficacia acumulativa del 62.0% contra el dengue confirmado virológicamente (VCD) y del 83.6% contra el VCD hospitalizado. La eficacia varió en individuos seronegativos y seropositivos en la línea de base, disminuyendo al 44.7% contra el VCD en el tercer año, pero manteniéndose robusta al 70.8% contra el VCD hospitalizado. Las tasas de eventos adversos graves fueron bajas y sin relación con la vacuna. TAK-003 mostró eficacia contra el dengue sintomático durante 3 años,

respaldando su evaluación continua en el estudio de eficacia de fase 3.

Safety and Immunogenicity of a Tetravalent Dengue Vaccine in Children Aged 2-17 Years: A Randomised, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial (2019)

La vacuna TAK-003 demostró eficacia acumulativa contra el dengue confirmado virológicamente (VCD) y dengue hospitalizado en niños de 2 a 17 años. Las dosis primarias y otras modalidades de dosificación mantuvieron títulos elevados de anticuerpos. Hubo menor riesgo de dengue en el grupo TAK-003 en comparación con el grupo placebo, sin eventos adversos graves relacionados con la vacuna. La respuesta de anticuerpos persistió hasta 48 meses, independientemente del estado serológico inicial. La vacuna mostró una reducción a largo plazo en el riesgo de enfermedad sintomática por el virus del dengue, respaldando su seguridad y eficacia.

DISCUSIÓN

En este análisis exhaustivo de las vacunas contra el dengue, es esencial contextualizar los resultados de la vacuna TAK-003 en comparación con las otras opciones disponibles, Dengvaxia y TV003/TV005, para obtener una comprensión completa de las fortalezas y limitaciones de cada una.

Dengvaxia:

A lo largo de los estudios, Dengvaxia ha demostrado una eficacia variable, siendo más efectiva contra el serotipo 4 pero mostrando limitaciones en la protección contra el serotipo 2. Además, las tasas de hospitalización más altas en niños de 2 a 5 años vacunados con Dengvaxia son motivo de preocupación. Su eficacia también parece ser más baja en personas sin exposición previa al dengue, planteando desafíos significativos. La mejora dependiente de anticuerpos (ADE) y las restricciones de edad y serología son aspectos críticos a considerar.

TV003/TV005:

Esta vacuna ha destacado por su fuerte protección contra los serotipos 1, 3 y 4. Sin embargo, la información detallada sobre su eficacia y seguridad en comparación con TAK-003 es limitada en los estudios proporcionados. La necesidad de investigaciones adicionales se subraya, especialmente para evaluar su eficacia contra todos los serotipos del virus del dengue.

Vacuna TAK-003:

A diferencia de Dengvaxia y TV003/TV005, la vacuna TAK-003 ha demostrado una eficacia acumulativa del 62.0% contra el dengue confirmado virológicamente (VCD) y del 83.6% contra el VCD hospitalizado después de tres años de seguimiento. Aunque se observa una disminución en la eficacia en el tercer año, sigue siendo robusta, especialmente contra formas graves de la enfermedad. Además, la vacuna TAK-003 ha mostrado una respuesta

de anticuerpos persistente hasta 48 meses, independientemente del estado serológico inicial. Su perfil de seguridad es sólido, con bajas tasas de eventos adversos graves y ninguna relación evidente con la vacuna.

En resumen, la vacuna TAK-003 parece destacarse como una opción más prometedora en comparación con Dengvaxia y TV003/TV005, con resultados alentadores en términos de eficacia, seguridad y persistencia de la respuesta inmunológica. Sin embargo, es fundamental reconocer que cada vacuna tiene sus propias fortalezas y desafíos, y la elección entre ellas dependerá de una evaluación continua de datos a medida que se desarrollen nuevas investigaciones y estudios de fase 3.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). (2021). Dengue y dengue grave. [En línea] Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
2. Pintado Silva J, Fernandez-Sesma A. Challenges on the development of a dengue vaccine: a comprehensive review of the state of the art. *J Gen Virol*. 2023 Mar;104(3):001831. doi: 10.1099/jgv.0.001831. PMID: 36857199; PMCID: PMC10228381.
3. Halstead SB. Neutralization and antibody-dependent enhancement of dengue viruses. *Adv Virus Res*. 2003;60:421-67. doi: 10.1016/s0065-3527(03)60011-4. PMID: 14689700.
4. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SR, Ismail HI, Chotpitayasunondh T, Chua MN, Luong CQ, Rusmil K, Wirawan DN, Nallusamy R, Pitisuttithum P, Thisyakorn U, Yoon IK, van der Vliet D, Langevin E, Laot T, Hutagalung Y, Frago C, Boaz M, Wartel TA, Tornieporth NG, Saville M, Bouckennooghe A; CYD14 Study Group. 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 Oct 11;384(9951):1358-65. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61060-6. Epub 2014 Jul 10. PMID: 25018116.
5. Torres-Flores JM, Reyes-Sandoval A, Salazar MI. Dengue Vaccines: An Update. *BioDrugs*. 2022 May;36(3):325-336. doi: 10.1007/s40259-022-00531-z. Epub 2022 May 24. PMID: 35608749; PMCID: PMC9127483.
6. Thomas, S.J. Is new dengue vaccine efficacy data a relief or cause for concern?. *npj Vaccines* 8, 55 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41541-023-00658-2>
7. Torres-Flores JM, Reyes-Sandoval A, Salazar MI. Dengue Vaccines: An Update. *BioDrugs*. 2022 May;36(3):325-336. doi: 10.1007/s40259-022-00531-z.

Epub 2022 May 24. PMID: 35608749; PMCID: PMC9127483.

8. Halstead SB, Dans LF. Dengue infection and advances in dengue vaccines for children. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019 Oct;3(10):734-741. doi: 10.1016/S2352-4642(19)30205-6. Epub 2019 Aug 1. PMID: 31378686.

9. Khetarpal N, Khanna I. Dengue Fever: Causes, Complications, and Vaccine Strategies. *J Immunol Res*. 2016;2016:6803098. doi: 10.1155/2016/6803098. Epub 2016 Jul 20. PMID: 27525287; PMCID: PMC4971387.

10. Tripathi NK, Shrivastava A. Recent Developments in Recombinant Protein-Based Dengue Vaccines. *Front Immunol*. 2018 Aug 23;9:1919. doi: 10.3389/fimmu.2018.01919. PMID: 30190720; PMCID: PMC6115509.

11. Rivera L, Biswal S, Sáez-Llorens X, Reynales H, López-Medina E, Borja-Tabora C, Bravo L, Sirivichayakul C, Kosalaraksa P, Martinez Vargas L, Yu D, Watanaveeradej V, Espinoza F, Dietze R, Fernando L, Wickramasinghe P, Duarte Moreira Jr E, Fernando AD, Gunasekera D, Luz K, Venânciada Cunha R, Rauscher M, Zent O, Liu M, Hoffman E, Lefevre I, Tricou V, Wallace D, Alera M, Borkowski A. Three-year Efficacy and Safety of Takeda's Dengue Vaccine Candidate (TAK-003). *Clin Infect Dis*. 2022 Aug 24;75(1):107-117. doi: 10.1093/cid/ciab864. PMID: 34606595; PMCID: PMC9402653.

12. Tricou V, Sáez-Llorens X, Yu D, Rivera L, Jimeno J, Villarreal AC, Dato E, Saldaña de Suman O, Montenegro N, DeAntonio R, Mazara S, Vargas M, Mendoza D, Rauscher M, Brose M, Lefevre I, Tuboi S, Borkowski A, Wallace D. Safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine in children aged 2-17 years: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2020 May 2;395(10234):1434-1443. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30556-0. Epub 2020 Mar 17. PMID: 32197107.

TABLA 1.

Número de referencia	Título del estudio	Año	Tipo de estudio	Población de estudio	Edad promedio	Resultados principales	Conclusión
7	Dengue Vaccines: An Update	2022	Revisión	Personas en regiones endémicas de dengue		El artículo revisa tres vacunas avanzadas contra el dengue (Dengvaxia, TV003/TV005 y TAK-003) y señala que estas vacunas han demostrado una eficacia variable en la prevención de diferentes serotipos del virus del dengue. Dengvaxia es eficaz contra el serotipo 4, pero su efectividad contra el serotipo 2 es limitada. TV003/TV005 muestra una fuerte protección contra los serotipos 1, 3 y 4, mientras que TAK-003 demuestra resultados alentadores en la prevención de múltiples serotipos.	A pesar de los avances, aún se requieren investigaciones adicionales para lograr una vacuna efectiva y segura contra el dengue, especialmente para proteger contra todos los serotipos del virus. Las diferencias en la eficacia entre las vacunas resaltan la necesidad de un enfoque más amplio en el desarrollo de vacunas contra el dengue y la importancia de la vigilancia continua de la seguridad a largo plazo.
8	Dengue infection and advances in dengue vaccines for children	2019	Revisión			Se destaca la importancia del fenómeno de la mejora dependiente de anticuerpos (ADE) en la infección por dengue, que puede aumentar la gravedad de la enfermedad en infecciones posteriores. Se discute el papel de la proteína no estructural viral 1 (NS1) en la patogénesis del dengue y su capacidad para desencadenar una respuesta inmunológica perjudicial. Se mencionan tres vacunas en desarrollo: Dengvaxia, TAK-003 y una vacuna tetravalente contra el dengue atenuada en vivo. Dengvaxia ha sido la única vacuna con licencia, pero sus resultados de eficacia son mixtos y están sujetos a restricciones de edad y serología.	A pesar de los desafíos asociados con la inmunopatología del dengue, hay razones para ser optimista acerca de la obtención de una vacuna exitosa contra el dengue. Sin embargo, se necesita una comprensión más profunda de los requisitos para la protección inmunológica contra diversas infecciones de dengue.
9	Dengue Fever: Causes, Complications, and Vaccine Strategies	2016	Ensayo clínico randomizado	Adultos de 9 a 45 años en países endémicos de dengue en la fase III. Adultos de 18 a 45 años en ensayos de fase I y II.	Adultos jóvenes (18 a 45 años) y niños de hasta 14 años.	La eficacia de la vacuna Dengvaxia fue variable y moderada, pero mostró una eficacia particularmente baja contra el serotipo 2 del dengue. Se observaron tasas de hospitalización más altas en niños de 2 a 5 años vacunados con Dengvaxia.	A pesar de su aprobación en algunos países, Dengvaxia se considera menos eficaz en personas sin exposición previa al dengue y ha planteado preocupaciones sobre la mejora dependiente de anticuerpos (ADE). Se destaca la necesidad de desarrollar una vacuna alternativa que evite la generación de anticuerpos cruzados no neutralizantes y que sea más eficaz, especialmente en personas no expuestas previamente al virus del dengue.
10	Recent Developments in Recombinant Protein-Based Dengue Vaccines	2018	Revisión			El artículo presenta información sobre varios candidatos de vacunas contra el virus del dengue y su estado de desarrollo, pero no se centra en resultados principales en el sentido de hallazgos específicos en un estudio clínico.	Necesidad de desarrollar una vacuna eficaz contra el dengue que proporcione protección a largo plazo contra todas las serotipos del virus de manera equilibrada y supere el riesgo asociado al efecto de mejora dependiente de anticuerpos (ADE). También menciona que los avances recientes en las vacunas basadas en proteínas recombinantes abren nuevas posibilidades para desarrollar una vacuna completamente eficaz contra el dengue.
11	Three-year Efficacy and Safety of Takeda's Dengue Vaccine Candidate (TAK-003)	2022	Ensayo clínico randomizado	Pediatricos sanos	4 a 16 años	Después de 3 años, TAK-003 mostró una eficacia acumulativa del 62.0% contra el dengue confirmado virológicamente (VCD) y del 83.6% contra el VCD hospitalizado. En individuos seronegativos en la línea de base, la eficacia fue del 54.3% contra el VCD y del 77.1% contra el VCD hospitalizado, mientras que para seropositivos en la línea de base fue del 65.0% y del 86.0%, respectivamente. Aunque la eficacia contra el VCD disminuyó al 44.7% en el tercer año, se mantuvo robusta contra el VCD hospitalizado con un 70.8%. Las tasas de eventos adversos graves fueron del 2.9% en el grupo TAK-003 y del 3.5% en el grupo de placebo durante el seguimiento a largo plazo, sin ninguna relación con la vacuna. No se identificaron riesgos importantes para la seguridad.	TAK-003 demostró eficacia contra el dengue sintomático durante 3 años. Aunque la eficacia disminuyó con el tiempo, se mantuvo robusta contra el dengue que requiere hospitalización.
12	Safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine in children aged 2-17 years: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial	2019	Ensayo clínico	Pediatricos sanos	4 a 17 años	La vacuna TAK-003 demostró eficacia acumulativa contra el dengue confirmado virológicamente (VCD) y dengue hospitalizado. La serie primaria de dos dosis, así como las otras modalidades de dosificación, mantuvieron títulos elevados de anticuerpos en comparación con el grupo de placebo. La tasa de seropositividad tetravalente fue más alta en aquellos que recibieron una dosis primaria más refuerzo a los 12 meses. Se registró un menor riesgo de dengue confirmado virológicamente en el grupo de TAK-003 en comparación con el grupo de placebo. No se observaron eventos adversos graves relacionados con la vacuna ni casos graves de la enfermedad del virus del dengue entre los participantes vacunados.	La vacuna TAK-003 generó respuestas de anticuerpos contra los cuatro serotipos, manteniéndose hasta 48 meses después de la vacunación, independientemente del estado serológico inicial. No se identificaron riesgos importantes para la seguridad. Se observó una reducción a largo plazo en el riesgo de enfermedad sintomática por el virus del dengue en los vacunados.