

EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA VACUNA TETRAVALENTE TAK-003 CONTRA EL DENGUE: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

AGUSTÍN BENGOLEA¹, CLARA SCIGLIANO¹, JOSE T. RAMOS-ROJAS^{2,3}, GABRIEL RADA²,
HUGO N. CATALANO^{1,4}, ARIEL IZCOVICH^{1,4}

¹Servicio de Clínica Médica, Hospital Alemán, Buenos Aires, ²Fundación Epistemonikos, Chile,
³Escuela de Odontología, Facultad de Medicina, Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo,
Santiago de Chile, Chile, ⁴Escuela de Medicina, Facultad de Medicina Universidad del Salvador,
Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Agustín Bengolea, Hospital Alemán, Av. Pueyrredón 1640, 1118 Buenos Aires, Argentina

E-mail: agustinmbengolea@gmail.com

Recibido: 1-III-2024

Aceptado: 25-IV-2024

Resumen

En Argentina, el virus del dengue ha experimentado un aumento en los últimos años. Este estudio se propone realizar una revisión sistemática para evaluar la efectividad y seguridad de la vacuna TAK-003 tetravalente contra el dengue en este contexto.

Se llevó a cabo una revisión sistemática de ensayos clínicos controlados aleatorizados que comparaban la efectividad y seguridad de la vacuna con placebo en la población general. La búsqueda se efectuó en Epistemonikos y dos investigadores evaluaron los estudios de manera independiente. El riesgo de sesgo se evaluó con la herramienta Rob 2 de Cochrane. Se realizó un metaanálisis de los resultados y la certeza en la evidencia se evaluó mediante la metodología GRADE.

Concluimos, con alta certeza de evidencia, que la vacuna tetravalente contra el dengue reduce las infecciones graves (RR 0.17, IC 95% 0.12 a 0.24) e infecciones por el virus del dengue (RR 0.40, IC 95% 0.36 a 0.45) en una población de ≤ 17 años. La vacuna podría no incrementar el riesgo de eventos adversos serios, aunque es importante destacar la baja certeza de evidencia (RR 1.04, IC 95%: 0.69-1.55).

La aplicación de la vacuna tetravalente contra el dengue disminuye el riesgo de infecciones graves y no graves por el dengue en esa población. No obstante, existe baja certeza en la evidencia en relación a la seguridad de la vacuna. La decisión de la vacunación debe

considerar la magnitud de los beneficios en función del riesgo de infección.

Palabras clave: dengue, vacuna tetravalente, Argentina, GRADE, revisión sistemática

Abstract

Effectiveness and safety of the tetravalent dengue vaccine: a systematic review

In Argentina, the dengue virus has experienced an increase in recent years. This study aims to conduct a systematic review to assess the effectiveness and safety of the tetravalent dengue vaccine TAK-003 in this context.

A systematic review of randomized controlled clinical trials comparing the effectiveness and safety of the vaccine with a placebo in the general population was conducted. The search was carried out on Epistemonikos, and two investigators independently evaluated the studies. Bias risk was assessed using Cochrane's Rob 2 tool. A meta-analysis of the results was performed, and the certainty of evidence was evaluated using the GRADE methodology.

We concluded, with high certainty of evidence, that the tetravalent dengue vaccine reduces severe infections (RR 0.17, 95% CI 0.12 to 0.24) and infections by the den-

gue virus (RR 0.40, 95% CI 0.36 to 0.45) in a population aged ≤ 17 years. The vaccine may not increase the risk of serious adverse events, although it is important to note the low certainty of evidence (RR 1.04, 95% CI: 0.69-1.55).

The use of the tetravalent dengue vaccine decreases the risk of severe and non-severe dengue infections in this population. However, there is low certainty of evidence regarding the vaccine's safety. The decision to vaccinate should consider the magnitude of benefits relative to the risk of infection.

Key words: dengue, tetravalent vaccine, Argentina, GRADE, systematic review

PUNTOS CLAVE

Conocimiento actual

- El dengue causado por serotipos de *Flavivirus* transmitidos por *Aedes aegypti* o *Aedes albopictus*, es un problema significativo de la salud pública. Los cuatro serotipos del virus del dengue provocan enfermedad leve hasta fatal. Las infecciones con diferentes serotipos aumentan el riesgo de dengue grave y mortalidad, resaltando la necesidad de estrategias preventivas efectivas.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- Esta revisión sistemática proporciona conocimientos sobre efectividad y seguridad de la vacuna tetravalente TAK-003, en especial en niños y adolescentes, resaltando la necesidad de recomendaciones personalizadas, vigilancia continua, investigaciones exhaustivas y decisiones basadas en evidencia para prevención y control del dengue. Esta revisión sistemática fue utilizada por el Hospital Alemán en Argentina para formular recomendaciones sobre esta vacuna.

El dengue, un síndrome febril ocasionado por los serotipos del *Flavivirus* transmitido a través de la picadura del mosquito *Aedes aegypti* o *Aedes albopictus*, representa una carga significativa para la salud pública a nivel mundial. Con cuatro serotipos distintos, el virus del dengue se ha convertido en una amenaza persistente,

afectando a millones de personas anualmente. Se estima que se producen alrededor de 390 millones de infecciones por dengue cada año, con consecuencias que van desde manifestaciones leves hasta casos potencialmente mortales. La infección por un serotipo, seguida por otra infección con un serotipo diferente aumenta el riesgo de una persona de padecer dengue grave y hasta morir¹.

La incidencia del dengue ha sido una preocupación constante, con un notable aumento en los últimos años². En Argentina, hasta julio de 2023, se informaron alarmantes 126 431 casos de dengue en el país, superando significativamente el récord de las últimas cuatro décadas establecido en 2016 con 79 455 personas infectadas³. Entre estos casos, el 0.2% evolucionó hacia formas graves y el 0.05% resultó en fatalidades⁴. Esta realidad subraya la urgencia de estrategias efectivas para prevenir y controlar la propagación de la enfermedad.

En este contexto, la vacunación emerge como una herramienta fundamental para prevenir y mitigar la carga del dengue. En este sentido, la vacuna tetravalente contra el dengue se posiciona como una estrategia prometedora, abordando múltiples serotipos y ofreciendo la posibilidad de reducir la incidencia de casos graves y fatales. En abril de 2023, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) aprobó el uso de la vacuna tetravalente TAK-003 (Qdenga), en Argentina⁵.

En el servicio de clínica médica del Hospital Alemán, surgió la interrogante de evaluar la efectividad y seguridad de esta vacuna. Para proporcionar una respuesta rápida y de alta calidad, utilizamos herramientas tecnológicas novedosas que nos permitieron realizar una revisión sistemática para evaluar el cuerpo de evidencia disponible sobre los beneficios para la salud y los daños de la vacuna contra el dengue. Posteriormente, se siguió el proceso de evidencia a decisión, utilizando la metodología de GRADE, para formular una recomendación sobre este tema. Este estudio tiene como objetivo describir el proceso y los resultados de la revisión sistemática.

Métodos

Esta revisión sistemática se desarrolló siguiendo las pautas de los *Preferred Reporting Items for Systematic Re-*

views and Meta-Analyses (PRISMA) para informar revisiones sistemáticas y metaanálisis⁶.

1. Pregunta clínica

¿Cuál es la seguridad y efectividad de la vacuna tetravalente TAK-003 contra la infección por dengue en pacientes sanos (niños y adultos) en comparación con un placebo, independientemente de su estado previo de exposición al virus del dengue?

Pregunta PICO

- Pacientes (P): Pacientes sanos (niños y adultos) independientemente de su estado previo de exposición al virus del dengue

- Intervención (I): Vacuna a virus atenuado tetravalente TAK-003⁷

- Comparador (C): Placebo

- Resultados (O):

- Mortalidad: definida como la mortalidad por cualquier causa

- Infección grave por dengue según los criterios de la Organización Mundial de la Salud⁸

- Infección por dengue: diagnóstico a través de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en un paciente con fiebre y síntomas compatibles

- Dengue hemorrágico: pacientes diagnosticados con dengue y trombocitopenia o shock o signos de sangrado

- Eventos adversos graves: definición según los estudios primarios

- Eventos adversos: definición según los estudios primarios

Es importante destacar que el estado inmunológico o la exposición previa al dengue no fue un criterio de inclusión en este estudio.

2. Búsqueda de literatura

2.1. Búsqueda electrónica

Se realizó una búsqueda en la base de datos de Epistemonikos. Esta base de datos se mantiene actualizada mediante búsquedas regulares en múltiples fuentes y se ha validado como una fuente completa de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados. Estas fuentes incluyen la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas (CDSR), Base de Datos de Resúmenes de Revisiones de Efectividad (DARE), PubMed, LILACS, CINAHL, PsycINFO, EMBASE, EPPI-Centre Evidence Library, Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library, y The JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports⁹. Todas las búsquedas cubrieron el período desde las fechas de inicio de la base de datos hasta el

18/12/2023, sin restricciones en la fecha de publicación, estado o idioma.

La identificación de estudios primarios se complementó con una búsqueda específica en la base de datos de PubMed. La estrategia de búsqueda está disponible en el Apéndice 1.

2.2. Otras fuentes de búsqueda

Para asegurar la identificación de artículos que pudieran no haber sido detectados por la estrategia de búsqueda o que no estén disponibles en las bases de datos incluidas, se incluyeron las siguientes fuentes de información:

- Ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) incluidos en otras revisiones sistemáticas relevantes, identificados a través de una búsqueda en la Base de Datos Epistemonikos.

- Revisión manual de referencias de estudios incluidos.

3. Selección de estudios

Se llevó a cabo el proceso de selección de estudios utilizando el software *Collabratron*, una herramienta de cribado desarrollada en la plataforma *Sustainable Knowledge* (SK) por la Fundación Epistemonikos¹⁰. Dos investigadores independientes (AB, CS) evaluaron el título y el resumen de todos los artículos según los criterios de elegibilidad para población, intervención, comparación y diseño del estudio. Obtuvimos el texto completo de todos los estudios potencialmente elegibles, y dos investigadores (AB, CS) evaluaron su elegibilidad. Cualquier desacuerdo se resolvió mediante discusión, y si fuera necesario, se involucró a un revisor adicional (AI). Las razones de exclusión de los ensayos clínicos (Apéndice 2) y el proceso de selección se registraron en el diagrama de flujo PRISMA.

4. Extracción de datos

La extracción de datos fue realizada por un investigador utilizando formularios estandarizados (AB). Se recopiló información detallada sobre características demográficas, metodología del estudio, población incluida, intervenciones realizadas, comparador utilizado y resultados informados.

5. Evaluación del riesgo de sesgo

Evaluamos el riesgo de sesgo en cada ensayo aleatorizado utilizando la herramienta *Risk of Bias 2* (Rob 2) desarrollada por la Colaboración Cochrane¹¹. Los cinco dominios de sesgo considerados en esta herramienta fueron: sesgo derivado del proceso de aleatorización, sesgo derivado de desviaciones de las intervenciones previstas,

sesgo debido a datos faltantes de resultados, sesgo en la medición de resultados y sesgo en la selección del resultado informado.

6. Medidas de efecto

En el análisis de resultados dicotómicos, expresamos la estimación del impacto terapéutico de la intervención a través de medidas de riesgo junto con el intervalo de confianza del 95% (IC). Para resultados continuos, utilizamos la diferencia de medias y la desviación estándar junto con el IC del 95%.

7. Evaluación de la heterogeneidad

Evaluamos las variaciones en el efecto del tratamiento entre diferentes ensayos clínicos incluidos utilizando la prueba χ^2 (estadística Q) y la estadística I². Se consideró heterogeneidad estadísticamente significativa cuando el valor de p fue <0.1.

8. Síntesis de datos

Realizamos un metaanálisis a través de la plataforma SK, que integra múltiples enfoques estadísticos, incluidos los recomendados por la Colaboración Cochrane¹². Esto implicó seleccionar estudios que mostraran una homogeneidad amplia en diseño, población, intervenciones, comparadores y medidas de resultado informadas. Utilizando el método de varianza inversa y un modelo de efectos aleatorios, examinamos los resultados de estudios clínicamente homogéneos. En casos en los que no hubiera datos suficientes para el metaanálisis, proporcionamos una síntesis narrativa.

Es importante señalar que, para este análisis, se renunció al uso de análisis de subgrupos, ya que no se identificaron posibles modificadores de efecto. Ni la edad, las condiciones de inmunocompromiso ni la exposición previa al dengue se consideraron modificadores de efecto. A la luz de estas consideraciones, optamos por no establecer hipótesis a priori para la heterogeneidad. Este enfoque asegura una exploración matizada e imparcial de los datos, permitiendo una interpretación más completa de los hallazgos del estudio.

9. Evaluación de la certeza de la evidencia

Evaluamos la certeza de la evidencia para todos los resultados utilizando la metodología GRADE, a través de los dominios de riesgo de sesgo, consistencia, evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación. La certeza se clasificó como alta, moderada, baja o muy baja. Las tablas de Resumen de Hallazgos (SoF) se generaron a través de una herramienta tecnológica que las creó automáti-

camente para las comparaciones y resultados principales^{13,14}.

Definimos el objetivo de la certeza de la evidencia siguiendo un enfoque mínimamente contextualizado¹⁵. No se detectaron publicaciones que informaran umbrales clínicos específicos para esta condición; por lo tanto, los investigadores llegaron a un consenso sobre los siguientes umbrales para la diferencia mínima clínicamente importante para cada uno de los resultados. Los umbrales se establecieron teniendo en cuenta que esta es una intervención de prevención primaria.

- Mortalidad: umbral para beneficio: 50 por 100 000
- Infección grave por dengue: umbral para beneficio: 75 por 100 000
- Fiebre hemorrágica: umbral para beneficio: 100 por 100 000
- Infección por dengue: umbral para beneficio: 125 por 100 000
- Eventos adversos graves: umbral para daño: 50 por 100 000
- Eventos adversos: umbral para daño: 20 por 1000

Resultados

1. Resultados de la búsqueda

A través de la estrategia de búsqueda, identificamos 239 referencias para su revisión por título y resumen. De estas, 25 referencias fueron sometidas a evaluación de texto completo, lo que finalmente condujo a la inclusión de 5 ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) informados en 10 referencias que cumplieron con los criterios de selección¹⁶⁻²⁵. Los detalles de las razones de exclusión de los ensayos clínicos y el proceso de selección se encuentran documentados en el diagrama de flujo PRISMA (Fig. 1 y Apéndice 2).

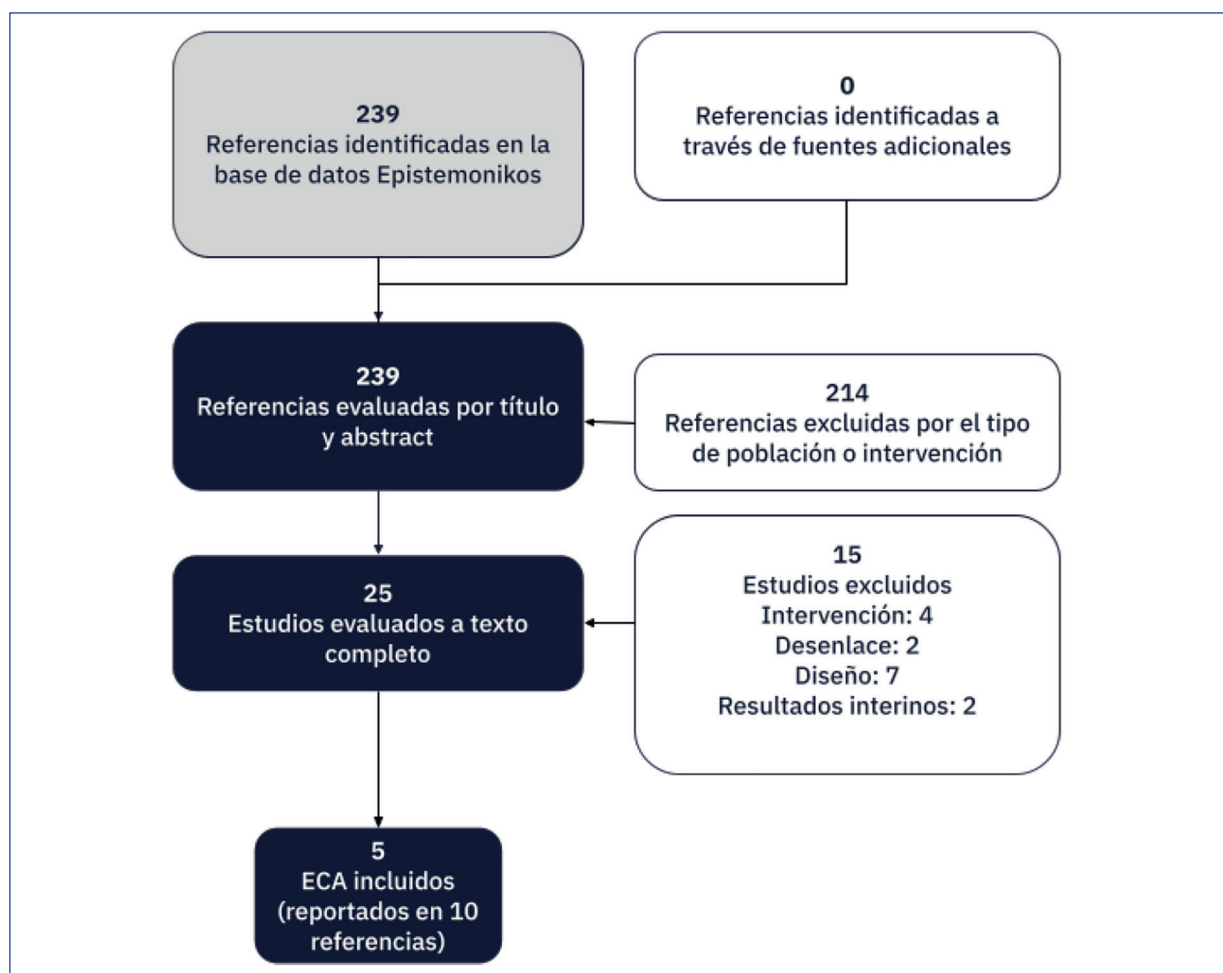
2. Descripción de los estudios incluidos

La población incluida consistió principalmente en niños, adolescentes y adultos jóvenes, y los estudios se realizaron en países con circulación viral tanto alta como baja. El tiempo de seguimiento varió entre 9 y 48 meses. La Tabla 1 brinda una descripción general de las características de los estudios incluidos para el análisis.

3. Evaluación del riesgo de sesgo (Fig. 2)

Tres ensayos clínicos^{17,22,23} fueron evaluados con bajo riesgo de sesgo, uno²⁵ con algunas consideraciones y otro²⁴ con un alto riesgo de sesgo

Figura 1 | Organigrama PRISMA



ECA: ensayo clínico aleatorizado

en todos los resultados analizados. Los detalles completos de la evaluación del riesgo de sesgo para cada dominio se pueden consultar en el Apéndice 3. Aunque se identificaron ciertas consideraciones en algunos dominios de Rob 2 de Cochrane, la interpretación general del riesgo de sesgo en los estudios primarios fue baja.

4. Eficacia y seguridad de la vacuna (Tabla 2)

Versión interactiva: <https://isof.epistemonikos.org/#/finding/658b1e12e3089d04ceba0ebc>

4.1. Mortalidad (Fig. 3)

Un ensayo clínico²¹ que involucró a un total de 20 067 participantes entre 4 y 16 años, informó este resultado. El efecto de la vacuna tetra-

valente contra el dengue en la mortalidad es incierto (RR 1.25, IC del 95%: 0.22 a 6.44; certeza muy baja en la evidencia). La certeza de la evidencia se clasificó como muy baja debido a una imprecisión extremadamente seria. Vale la pena mencionar la baja tasa de eventos en ambos brazos del estudio, enfatizando la posibilidad de que este evento pueda ser poco frecuente. Sin embargo, es importante señalar que el riesgo basal podría sufrir modificaciones en un escenario epidémico.

4.2. Infección grave por dengue (Fig. 4)

Un ensayo clínico²¹ que involucró a 20 067 participantes entre 4 y 16 años, informó este resultado: El uso de la vacuna contra el dengue re-

Tabla 1 | Características de los estudios incluidos

Estudio y años	País	Participantes % mayor de 17 años	Intervención y comparador	N° Pacientes Intervención	N° Pacientes Control	Desenlaces	Seguimiento
DEN-24 ²³ 2014-2014	República Dominicana, Panamá y Filipinas	Niños sanos de 2 a 17 años 0%	TAK-003 o Placebo (0 y 90 días)	1596	198	Eventos adversos serios, infección por dengue	48 meses
DEN-304 ¹⁷ 2018-2019	Estados Unidos	Adultos sanos de 39 a 54 años 100%	TAK-003 o Placebo (0 y 90 días)	788	131	Eventos adversos	8.8 meses
DEN-315 ²⁴ 2017-2019	México	Niños sanos de 12 a 17 años 0%	TAK-003 o Placebo (0 y 90 días)	300	100	Eventos adversos	9 meses
INV-DEN-203 ^{16,25} 2011-2016	Puerto Rico, Colombia, Tailandia y Singapur	Niños y adultos sanos de 1.5 a 45 años 25.67%	TAK-003 o Placebo (0 y 90 días)	249	111	Dengue sintomático, eventos adversos	36 meses
TIDES ¹⁸⁻²² 2016-on going	Brasil, Colombia, República Dominicana, Nicaragua, Panamá, Filipinas, Sri Lanka y Tailandia	Niños sanos de 4 a 16 años 0%	TAK-003 o Placebo (0 y 90 días)	13380	6687	Infección por dengue, hospitalización, dengue severo, fiebre hemorrágica	14.8 meses

N°: número

duce el riesgo de infección grave por el virus del dengue con alta certeza en la evidencia (RR 0.17, IC del 95%: 0.12 a 0.24).

Considerando el riesgo basal de infección grave por el virus del dengue en Argentina^{3,4} (170 por cada 100 000 pacientes con dengue), la utilización de la vacuna tetravalente contra el dengue resultaría en una disminución de las infecciones graves en niños y adolescentes de 4 a 16 años, alcanzando el umbral predeterminado (75 por cada 100 000) con una diferencia de riesgo de 141 personas menos por cada 100 000 (IC del 95%: 150 a 129 menos). La certeza de la evidencia se calificó como alta.

Por otro lado, en una población con un riesgo más alto de infección grave por el virus del dengue, como en Puerto Rico² (riesgo basal de 4990 por cada 100 000 pacientes con dengue), el uso de la vacuna tetravalente contra el dengue resultaría en una disminución de las infecciones graves en niños y adolescentes de 4 a 16 años, según el umbral determinado, con una diferencia de riesgo de 4142 personas menos por cada 100 000 (IC del 95%: 4391 a 3792 menos). La certeza de la evidencia se calificó como alta.

Es importante destacar que se consideraron estimaciones globales por país y no por territorio local, por lo que el riesgo basal de infección

Figura 2 | Evaluación de riesgo de sesgo

Estudios	Dominios de riesgo de sesgo					
	D1	D2	D3	D4	D5	General
INV-DEN-203	+	-	-	+	+	-
DEN-304	+	+	+	-	+	+
TIDES	+	+	+	-	+	+
DEN-24	+	+	+	+	+	+
DEN-315	+	+	+	X	+	X

Dominios:
 D1: Sesgo derivado del proceso de aleatorización
 D2: Sesgo por desviaciones de las intervenciones
 D3: Sesgo debido a datos faltantes en los desenlaces
 D4: Sesgo en la medición de los desenlaces
 D5: Sesgo en la selección del desenlace reportado

Juicio
 X Alto
 - Algunas consideraciones
 + Bajo

DEN-24 Ref. 23; DEN-304 Ref. 17; DEN-315 Ref. 24; INV-DEN-203 Ref. 16, Ref. 25; TIDES Ref. 18-22

grave podría variar dentro de diferentes áreas de cada país.

4.3. Fiebre hemorrágica (Fig. 5)

Un ensayo clínico²¹ que involucró a 20 067 participantes entre 4 y 16 años, informó este resultado. El uso de la vacuna contra el dengue podría reducir el riesgo de desarrollar fiebre hemorrágica con baja certeza en la evidencia (RR 0.35, IC del 95%: 0.15 a 0.81).

En términos de efectos absolutos, el uso de la vacuna tetravalente contra el dengue podría reducir el riesgo de presentar fiebre hemorrágica según los umbrales determinados (diferencia de riesgo de 126 personas menos por 100 000, IC del 95%: 165 a 37 menos). La certeza de la evidencia se clasificó como baja debido a una imprecisión muy seria. Decidimos disminuir la certeza en dos niveles, principalmente debido a la imprecisión derivada del bajo número de eventos en cada grupo, introduciendo fragilidad en los resultados²⁶. Además, el intervalo de confianza (IC) más grande que 3 contribuye aún más a reducir la certeza general de la evidencia a un nivel bajo²⁷.

4.4. Infección por dengue (Fig. 6)

Tres ensayos clínicos^{16,19,23} que involucraron a un total de 22 221 participantes informaron este resultado. El uso de la vacuna contra el dengue reduce la incidencia de eventos adversos graves asociados con alta certeza en la evidencia (RR 0.40, IC del 95%: 0.36 a 0.45; I²=0%). Estos ensayos incluyeron exclusivamente a niños sanos de entre 4 y 16 años.

Considerando el riesgo basal de infección por el virus del dengue en Argentina³ (256 por cada 100 000), la utilización de la vacuna tetravalente contra el dengue resultaría en una disminución de las infecciones en niños y adolescentes de 4 a 16 años, alcanzando el umbral predeterminado (125 por cada 100 000) con una diferencia de riesgo de 154 personas menos por cada 100 000 (IC del 95%: 164 a 141 menos). La certeza de la evidencia se calificó como alta.

Por otro lado, en una población con un riesgo más alto de infección por el virus del dengue, como en Brasil² (riesgo basal de 1383 por cada 100 000), el uso de la vacuna tetravalente contra el dengue resultaría en una disminución de las infecciones en niños y adolescen-

Tabla 2 | Tabla de resumen de hallazgos

Versión interactiva: <https://isof.epistemonikos.org/#/finding/65a5653ce3089d04cd692c1d>

Desenlaces	Mensajes clave	Efecto absoluto		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
		Placebo o no vacunar	Vacuna contra el virus Dengue	Nº de participantes y estudios	
Mortalidad Seguimiento: mediana de 14.8 meses	El efecto de la vacuna tetravalente contra el dengue sobre la mortalidad es muy incierto	30 por 100 000	37 por 100 000	RR 1.25 (0.24 to 6.44)	⊕○○○ Muy baja ^a
		Diferencia: 7 personas más por 100 000 (IC 95%: 23 menos a 163 más personas)		Basado en datos de 20 067 personas en 1 estudio ²¹	
Infección severa por el virus dengue (bajo riesgo)^e Seguimiento: mediana de 14.8 meses	El uso de la vacuna tetravalente contra el dengue resulta en una disminución de la infección severa	170 por 100 000 ^c	29 por 100 000	RR 0.17 (0.12 to 0.24)	⊕⊕⊕⊕ Alta
		Diferencia: 141 personas menos por 100 000 (IC 95%: 150 a 129 menos personas)		Basado en datos de 20 067 personas en 1 estudio ²¹	
Infección severa por el virus dengue (alto riesgo)^e Seguimiento: mediana de 14.8 meses	El uso de la vacuna tetravalente contra el dengue resulta en una disminución de la infección severa	4990 por 100 000 ^c	848 por 100 000	RR 0.17 (0.12 to 0.24)	⊕⊕⊕⊕ Alta
		Diferencia: 4142 personas menos por 100 000 (IC 95%: 4391 a 3792 menos personas)		Basado en datos de 20 067 personas en 1 estudio ²¹	
Infección por virus dengue (alta circulación)^f Seguimiento: 14.8-48 meses	El uso de la vacuna tetravalente contra el dengue resulta en una disminución de la infección por el virus del dengue.	1383 por 100 000 ^d	553 por 100 000	RR 0.40 (0.36 to 0.45)	⊕⊕⊕⊕ Alta
		Diferencia: 830 personas menos por 100 000 (IC 95%: 885 a 761 menos personas)		Basado en datos de 22 221 personas en 3 estudios ^{21,23,25}	
Infección por virus dengue (baja circulación)^f Seguimiento: 14.8-48 meses	El uso de la vacuna tetravalente contra el dengue resulta en una disminución de la infección por el virus del dengue.	256 por 100 000 ^d	102 por 100 000	RR 0.40 (0.36 to 0.45)	⊕⊕⊕⊕ Alta
		Diferencia: 154 persona menos por 100 000 (IC 95%: 164 a 141 menos personas)		Basado en datos de 22 221 personas en 3 estudios ^{21,23,25}	
Fiebre hemorrágica^g Seguimiento: mediana de 14.8 meses	El uso de la vacuna tetravalente contra el dengue podría resultar en una reducción de eventos de fiebre hemorrágica	194 por 100 000	68 por 100 000	RR 0.35 (0.15 to 0.81)	⊕⊕⊕○ Baja ^a
		Diferencia: 126 personas menos por 100 000 (IC 95%: 165 a 37 menos personas)		Basado en datos de 20 067 personas en 1 estudio ²¹	

(continúa)

(continuación)

Desenlaces	Mensajes clave	Efecto absoluto		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
		Placebo o no vacunar	Vacuna contra el virus Dengue	Nº de participantes y estudios	
Eventos adversos serios Seguimiento: 8.8-48 meses	El uso de la vacuna tetravalente contra el dengue podría resultar en un aumento de eventos adversos de cualquier tipo	720 por 100 000	749 por 100 000	RR 1.04 (0.69 to 1.55)	⊕⊕○○ Baja ^a
		Diferencia: 29 personas más por 100 000 (IC 95%: 223 menos a 396 más personas)		Basado en datos de 23 540 personas en 5 estudios ^{17,22-25}	
Eventos adversos de cualquier tipo Seguimiento: 8.8-48 meses	El uso de la vacuna tetravalente contra el dengue podría resultar en un aumento de eventos adversos de cualquier tipo	44 por 1000	62 por 1000	RR 1.41 (0.79 to 2.52)	⊕⊕○○ Baja ^b
		Diferencia: 18 personas más por 1000 (IC 95%: 9 menos a 67 más personas)		Basado en datos de 21 348 personas en 3 estudios ^{21,23,25}	

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza al 95%; ECA: ensayo clínico aleatorizado

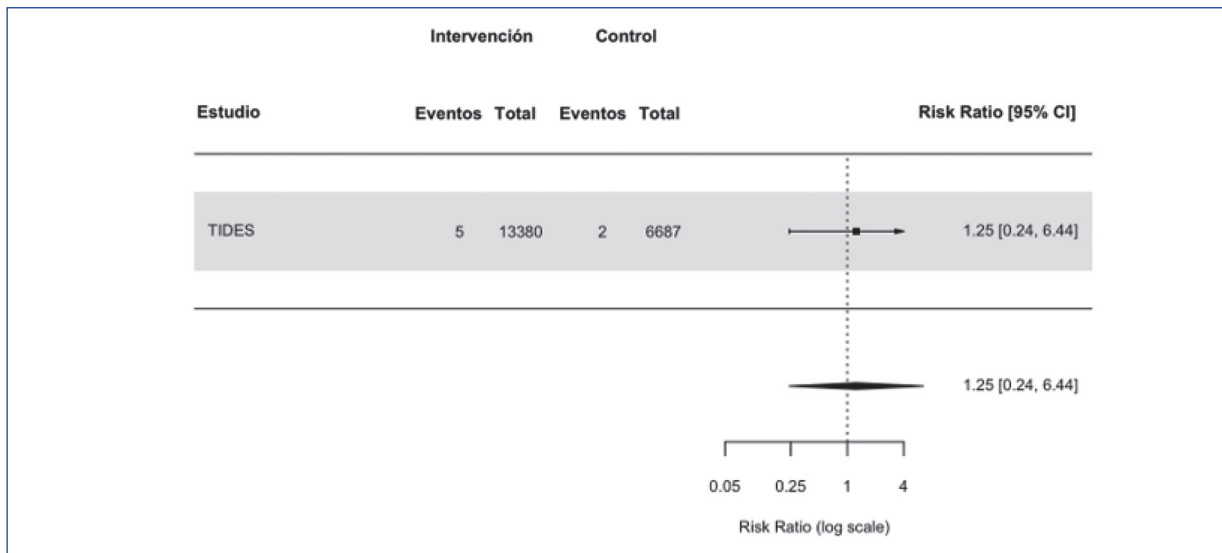
Explicaciones

- a. La certeza de la evidencia se clasificó como muy baja debido a imprecisión extremadamente seria.
- b. La certeza de la evidencia se clasificó como baja debido a inconsistencia seria e imprecisión seria.
- c. Riesgos basales de pacientes con Dengue tomados de: Ministerio de Salud Argentina. Dengue en Argentina: Caracterización epidemiológica, clínica y virológica del brote actual. Alerta Epidemiológica. 2023;
- d. Riesgos basales tomados de: Organización Panamericana de la Salud. Dengue - OPS/OMS. paho.org.
- e. Resultado definido según la Organización Mundial de la Salud: Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: new edition. World Health Organization (WHO). 2009
- f. Resultado definido por infección sintomática con diagnóstico serológico por PCR
- g. Resultado definido como sangrado, trombocitopenia o shock

Bibliografía

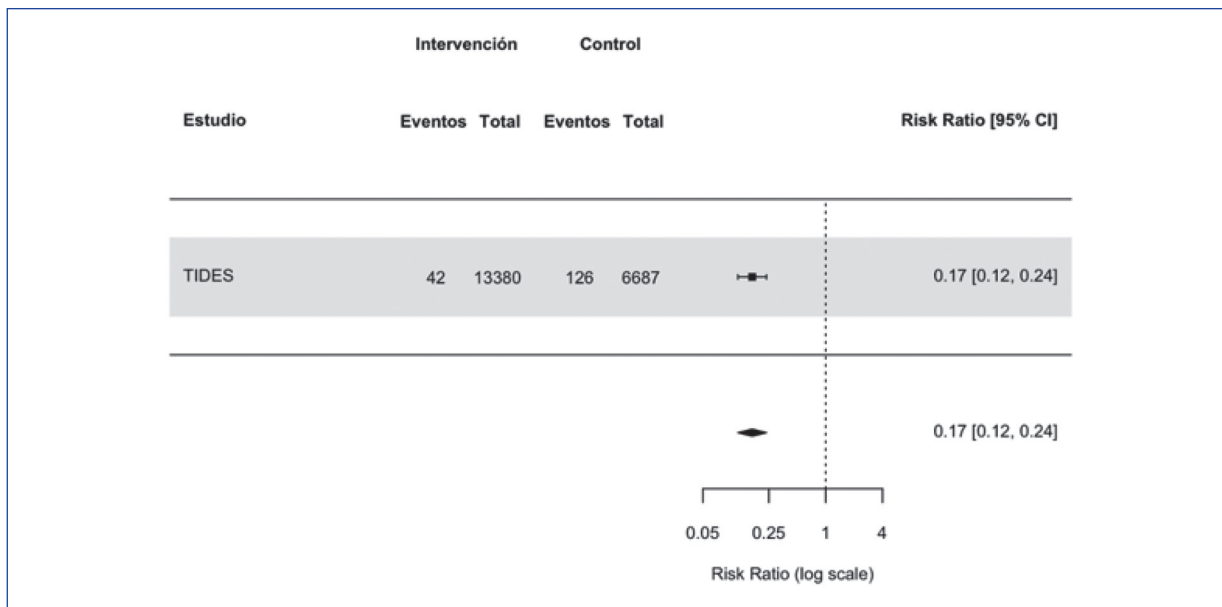
17. Tricou V, Winkle PJ, Tharenos LM, et al. Consistency of immunogenicity in three consecutive lots of a tetravalent dengue vaccine candidate (TAK-003): a randomized placebo-controlled trial in US adults. *Vaccine* 2023; 41: 6999-7006.
21. Rivera L, Biswal S, Sáez-Llorens X, et al. Three-year efficacy and safety of takeda's dengue vaccine candidate (TAK-003). *Clin Infect Dis* 2022; 75: 107-17.
22. Biswal S, Reynales H, Saez-Llorens X, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children and adolescents. *N Engl J Med* 2019; 381: 2009-19.
23. Tricou V, Sáez-Llorens X, Yu D, et al. Safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine in children aged 2–17 years: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet* 2020; 395: 1434-43.
24. Biswal S, Mendez Galvan JF, Macias Parra M, et al. Immunogenicity and safety of a tetravalent dengue vaccine in dengue-naïve adolescents in Mexico City. *Rev Panam Salud Pública* 2021; 45: e67.
25. Sirivichayakul C, Barranco-Santana EA, Esquilin-Rivera I, et al. Safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine candidate in healthy children and adults in dengue-endemic regions: a randomized, placebo-controlled phase 2 study. *J Infect Dis* 2016; 213: 1562-72.

Figura 3 | Metaanálisis para el desenlace mortalidad



CI: intervalo de confianza

Figura 4 | Metaanálisis para el desenlace de infección grave por dengue



CI: intervalo de confianza

tes de 4 a 16 años según el umbral determinado, con una diferencia de riesgo de 830 personas menos por cada 100,000 (IC del 95%: 885 a 761 menos). La certeza de la evidencia se calificó como alta.

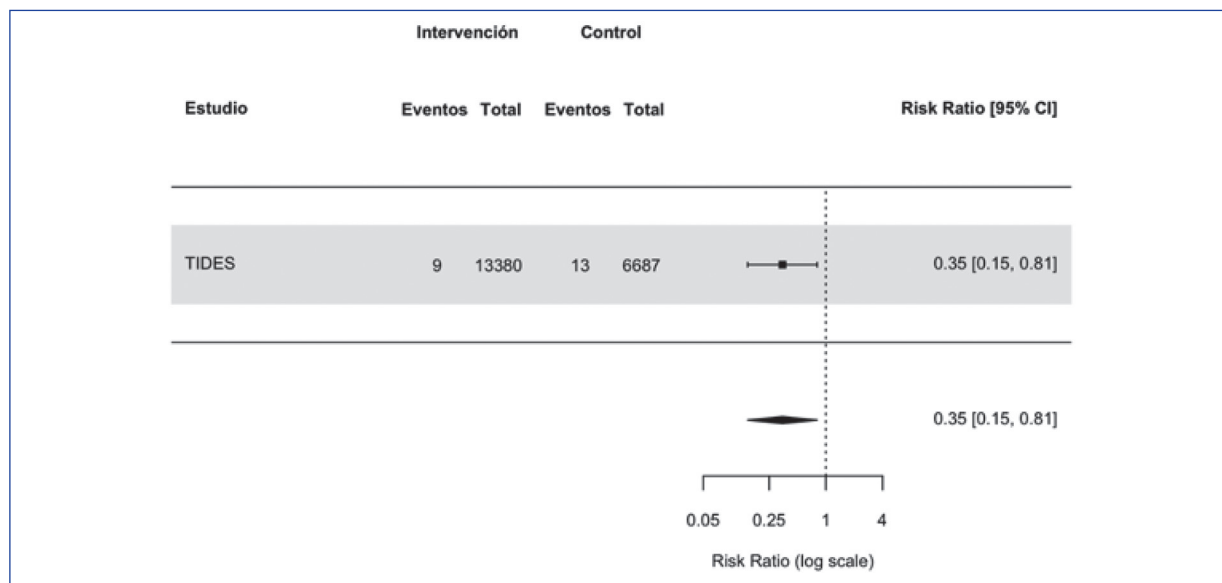
Dado que los ensayos clínicos incluyeron individuos menores de 17 años, estas conclusiones son particularmente pertinentes para este grupo demográfico.

4.5. Eventos adversos graves (Fig. 7)

Cinco ensayos clínicos^{16,17,21,23,24} que involucraron un total de 23 540 participantes, informaron con baja certeza en la evidencia un aumento en eventos adversos graves asociados con el uso de la vacuna contra el dengue (RR 1.04, IC del 95%: 0.69 - 1.55; I2=25%).

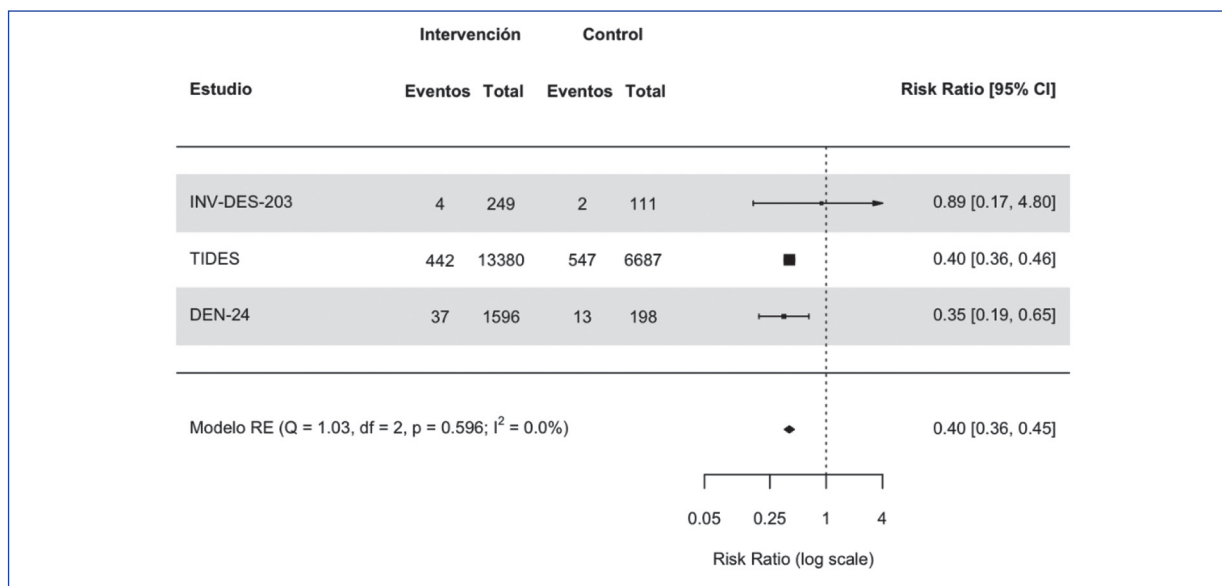
En términos de efectos absolutos, el uso de la vacuna tetravalente contra el dengue podría

Figura 5 | Metaanálisis para el desenlace dengue hemorrágico



CI: intervalo de confianza

Figura 6 | Metaanálisis para el desenlace infección por virus dengue



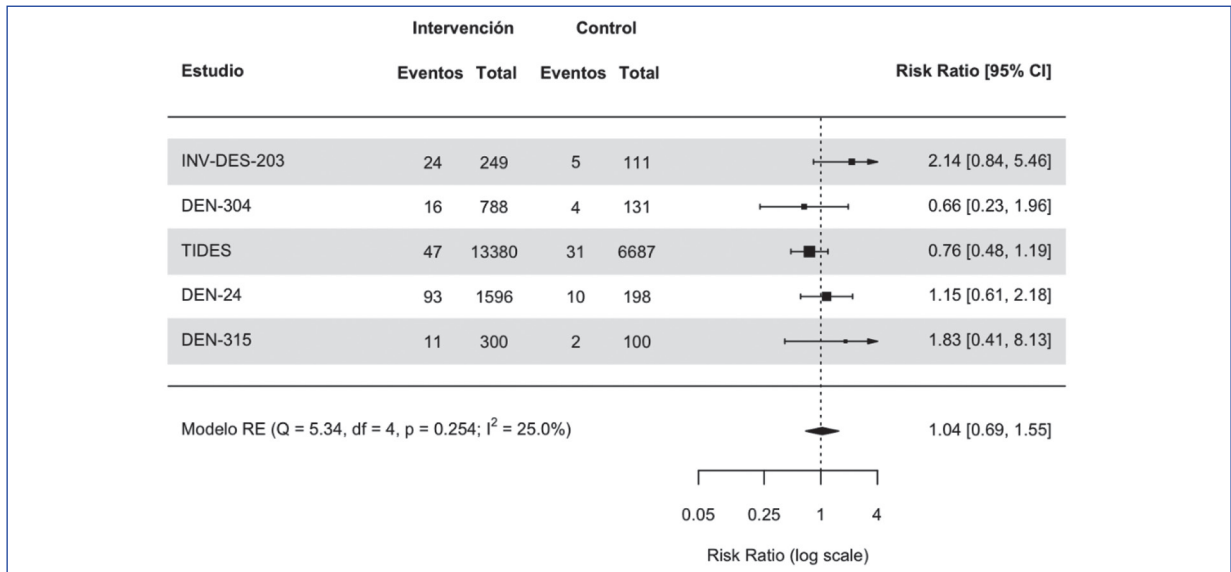
CI: intervalo de confianza; RE: efecto aleatorio

no resultar en un aumento significativo de eventos adversos graves según el umbral determinado (diferencia de riesgo de 29 personas más por cada 100 000, IC del 95%: 223 menos a 396 más). La certeza de la evidencia se clasificó como baja debido a una imprecisión muy seria.

4.6. Eventos adversos (Fig. 8)

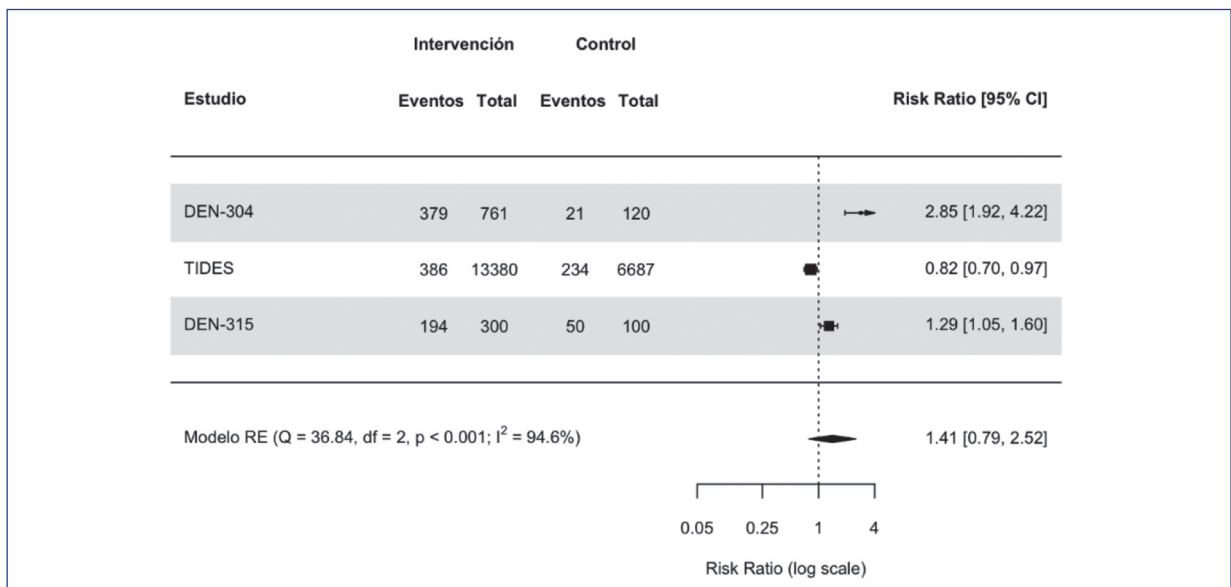
Tres ensayos clínicos^{17,21,24} con un total de 21 348 participantes, en su mayoría niños o adolescentes, informaron con baja certeza en la evidencia de un aumento en eventos adversos de cualquier tipo asociados con el uso de la vacuna contra el dengue (RR 1.41, IC del 95%: 0.79-2.52; I²=94.6%).

Figura 7 | Metaanálisis para el desenlace eventos adversos serios



CI: intervalo de confianza; RE: efecto aleatorio

Figura 8 | Metaanálisis para el desenlace cualquier evento adverso



CI: intervalo de confianza; RE: efecto aleatorio

En términos de efectos absolutos, el uso de la vacuna tetravalente contra el dengue podría resultar en un aumento insignificante de eventos adversos de cualquier tipo según el umbral determinado (diferencia de riesgo de 18 personas más por cada 1000, IC del 95%: 9 menos a 67 más). La certeza de la evidencia se clasificó como baja debido a una imprecisión seria e inconsistencia.

Discusión

Esta revisión sistemática proporciona una evaluación completa sobre la efectividad y seguridad de la vacuna tetravalente TAK-003 contra el dengue. Nuestros hallazgos respaldan su eficacia en la reducción tanto de infecciones graves por dengue como de infecciones por el virus del dengue, con un alto nivel de certeza. Sin embargo, la interpretación se ve enriquecida al considerar el contexto del riesgo de infección, lo que destaca la necesidad de recomendaciones adaptadas a diferentes poblaciones. La variabilidad regional, incluyendo diferencias en la prevalencia y riesgo de infección grave por dengue, debe ser tenida en cuenta al evaluar los beneficios y riesgos de la vacunación.

Aunque este estudio confirma la eficacia de la vacuna, es crucial adoptar una interpretación cuidadosa en cuanto a su seguridad. La baja certeza de la evidencia sobre los efectos adversos resalta la necesidad de una vigilancia continua, incluyendo el seguimiento post-comercialización para evaluar exhaustivamente cualquier posible efecto adverso asociado con la vacuna. Este monitoreo, especialmente en poblaciones diversas y grupos de edad, es esencial para comprender su seguridad a largo plazo, en línea con las preocupaciones identificadas por el grupo de trabajo de vacunas del Ministerio de Salud de Argentina²⁸.

Una fortaleza destacada de nuestro estudio es que, hasta donde sabemos, es la primera revisión sistemática de esta vacuna que emplea una metodología rigurosa como el enfoque GRADE. Además, subrayamos la importancia de considerar el riesgo basal al evaluar la eficacia y seguridad de intervenciones de salud. Sin embargo,

es relevante tener en cuenta que esta revisión se centra en una vacuna tetravalente, mientras que otra vacuna tetravalente global se encuentra actualmente en ensayos de fase 3²⁹.

Se reconocen varias limitaciones: una potencial falta de diversidad en las poblaciones de estudio, una duración de seguimiento inadecuada en algunos estudios y una cobertura incompleta de grupos de edad (solo un estudio sobre inmunogenicidad de la vacuna incluyó adultos, con una edad media de 41.4 años)¹⁷. Es importante señalar que no todos los estudios primarios reportan los resultados del subgrupo de individuos con infecciones previas por dengue, un factor de riesgo sospechado para enfermedades graves en caso de reinfección. Sin embargo, en aquellos que lo reportaron, la efectividad fue similar tanto en pacientes seropositivos como seronegativos¹⁹⁻²³. Además, los efectos relativos tienden a mantenerse consistentes entre subgrupos³⁰, lo que sugiere que cualquier diferencia observada podría estar vinculada al riesgo basal.

En conclusión, esta revisión confirma la vacuna TAK-003 tetravalente contra el dengue como una herramienta eficaz para mitigar el impacto de esta enfermedad, especialmente en regiones altamente endémicas, respaldada por un alto nivel de certeza en la evidencia. Además, resalta la necesidad de investigación y vigilancia continuas, particularmente en cuanto a seguridad, en diversas poblaciones y grupos de edad, especialmente en adultos mayores, no incluidos en los ensayos clínicos. Nuestro estudio refuerza la importancia de la toma de decisiones basadas en evidencia, resaltando la necesidad de evaluaciones integrales para la prevención y control del dengue, validadas en diferentes situaciones de riesgo de infección y en poblaciones específicas.

Agradecimientos: Queremos agradecer a la Fundación Epistemonikos por el invaluable aporte realizado a través del *software* cedido de forma desinteresada para la búsqueda, síntesis de evidencia y proceso de formulación de la recomendación. Permitiendo mejorar significativamente la calidad de todo el proceso.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Pan American health organization / World health organization. Dengue report 2023. En: <https://www.paho.org/es/temas/dengue>; consultado diciembre 2023
2. Pan American Health Organization / World Health Organization. En: <https://www3.paho.org/data/index.php/es/temas/indicadores-dengue/dengue-nacional.html> Dengue report; consultado diciembre 2023.
3. Ministerio de Salud de Argentina. Dengue en Argentina: caracterización epidemiológica, clínica y virológica del brote actual. 2023. En: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2023-04/20230418_Alerta_dengue.pdf; consultado diciembre 2023.
5. Argentina.gob.ar. En: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/la-anmat-aprobo-el-uso-de-la-vacuna-del-laboratorio-takeda-contra-el-dengue>; consultado diciembre 2023.
6. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372: n71.
7. QDENGGA® vacuna tetravalente contra el dengue (elaborada con virus vivos, atenuados). En: <https://content.takeda.com/?contenttype=PI&product=QDEN&language=ESP&country=ARG&documentnumber=1>; consultado diciembre 2023.
8. World Health Organization. Dengue: Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: new edition.; 2009. En: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK143157/>; consultado diciembre 2023
9. Rada G, Pérez D, Araya-Quintanilla F, et al. Epistemonikos: a comprehensive database of systematic reviews for health decision-making. *BMC Med Res Methodol* 2020; 20: 286.
10. Epistemonikos Foundation. Collaboratron™ [Software]. L-OVE Platf. Published online 2017. En: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/647c-dbf675135cca583bcfecfa7dad0560f80e02>; consultado diciembre 2023.
11. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
12. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG (editors). Chapter 10: analysing data and undertaking meta-analyses. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated August 2023)*. Cochrane, 2023. En: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10>; consultado diciembre 2023.
13. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, et al. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes. *J Clin Epidemiol* 2013; 66: 158-72.
14. Guyatt GH, Thorlund K, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 13. Preparing summary of findings tables and evidence profiles-continuous outcomes. *J Clin Epidemiol* 2013; 66: 173-83.
15. Zeng L, Brignardello-Petersen R, Hultcrantz M, et al. GRADE guidelines 32: GRADE offers guidance on choosing targets of GRADE certainty of evidence ratings. *J Clin Epidemiol* 2021; 137: 163-75.
16. Sirivichayakul C, Barranco-Santana EA, Rivera IE, et al. Long-term safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine candidate in children and adults: a randomized, Placebo-Controlled, Phase 2 Study. *J Infect Dis* 2020; 225: 1513-20.
17. Tricou V, Winkle PJ, Tharenos LM, et al. Consistency of immunogenicity in three consecutive lots of a tetravalent dengue vaccine candidate (TAK-003): a randomized placebo-controlled trial in US adults. *Vaccine* 2023; 41: 6999-7006.
18. Biswal S, Borja-Tabora C, Vargas LM, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4–16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020; 395: 1423-33.
19. Sáez-Llorens X, Biswal S, Borja-Tabora C, et al. Effect of the tetravalent dengue vaccine TAK-003 on sequential episodes of symptomatic dengue. *Am J Trop Med Hyg* 2023; 108: 722-6.
20. López-Medina E, Biswal S, Saez-Llorens X, et al. Efficacy of a dengue vaccine candidate (TAK-003) in healthy children and adolescents 2 years after vaccination. *J Infect Dis* 2020; 225: 1521-32.
21. Rivera L, Biswal S, Sáez-Llorens X, et al. Three-year efficacy and safety of takeda s dengue vaccine candidate (TAK-003). *Clin Infect Dis* 2022; 75: 107-17.
22. Biswal S, Reynales H, Saez-Llorens X, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children and adolescents. *N Engl J Med* 2019; 381: 2009-19.
23. Tricou V, Sáez-Llorens X, Yu D, et al. Safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine in children aged 2–17 years: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2020; 395: 1434-43.
24. Biswal S, Mendez Galvan JF, Macias Parra M, et al. Immunogenicity and safety of a tetravalent dengue vaccine in dengue-naïve adolescents in Mexico City. *Rev Panam Salud Pública* 2021; 45: e67.
25. Sirivichayakul C, Barranco-Santana EA, Esquillin-Rivera I, et al. Safety and immunogenicity of a

- tetravalent dengue vaccine candidate in healthy children and adults in dengue-endemic regions: a randomized, placebo-controlled phase 2 study. *J Infect Dis* 2016; 213: 1562-72.
26. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence-impresion. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 1283-93.
 27. GRADE Guidance 34: update on rating imprecision using a minimally contextualized approach - ScienceDirect. En: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895435622001871>; consultado febrero 2024.
 28. DICEI. Ministerio de Salud Argentina. Vacuna contra dengue. Posición del grupo de trabajo. Reunión CoNaInm 9 11 2023. En: [conain-09-11-23-vacuna-contra-dengue-posicion-grupo-de-trabajo.pdf](#); consultado marzo 2024.
 29. Kallás EG, Cintra MAT, Moreira JA et al. Live, attenuated, tetravalent butantan-dengue vaccine in children and adults. *N Engl J Med* 2024; 390: 397-408
 30. Guyatt G, Zhao Y, Mayer M, et al. GRADE guidance 36: updates to GRADE's approach to addressing inconsistency. *J Clin Epidemiol* 2023; 158: 70-83.

Apéndice 1 | Estrategia de búsqueda

PICO Term	#	Boolean strategy
Intervención	1	dengue*
	2	DENV*
	3	#1 OR #2
	4	vaccin*
	5	immunization*
	6	immunisation*
	7	reactogenic*
	8	#4 OR #5 OR #6 OR #7
	9	#3 AND #8
	10	Dengvaxia*
	11	CYDTDV* OR "CYD-TDV" OR "CYD TDV"
	12	Qdenga*
	13	TAK003* OR "TAK-003" OR "TAK 003"
	14	#10 OR #11 OR #12 OR #13
	15	#8 OR #9
Ensayos clínicos	16	"Randomized trial"[EET]
	17	randomi* OR RCT OR placebo* OR trial OR "controlled-trial" OR randomly*
	18	#15 AND (#16 OR #17)

EET (Taxonomía de Evidencia Epistemonikos) es el sistema utilizado en la base de datos de Epistemonikos para indexar artículos. Está compuesto por varios descriptores organizados en categorías, que están jerárquicamente relacionadas entre sí. Algunas de sus categorías son específicas para los componentes de preguntas en formato PICO o equivalentes.

Apéndice 2 | Criterios de exclusión

Referencia de los estudios excluidos	Razón de exclusión
1. Jackson LA, Rupp R, Papadimitriou A, et al. A phase 1 study of safety and immunogenicity following intradermal administration of a tetravalent dengue vaccine candidate. <i>Vaccine</i> 2018; 36: 3976-83.	Diseño incorrecto
2. Turner M., Papadimitriou A., Tricou V., et al. Immunogenicity and safety of lyophilized and liquid dengue tetravalent vaccine candidate formulations in healthy adults: a randomized, phase 2 clinical trial. <i>Hum Vaccines Immunother</i> 2020; 16: 2456-64.	Diseño incorrecto
3. Rupp R, Luckasen GJ, Kirstein JL, et al. Safety and immunogenicity of different doses and schedules of a live attenuated tetravalent dengue vaccine (TDV) in healthy adults: a phase 1b randomized study. <i>Vaccine</i> 2015; 33: 6351-9.	Diseño incorrecto
4. Tricou V, Eyre S, Ramjee M, et al. A randomized phase 3 trial of the immunogenicity and safety of coadministration of a live-attenuated tetravalent dengue vaccine (TAK-003) and an inactivated hepatitis a (HAV) virus vaccine in a dengue non-endemic country. <i>Vaccine</i> 2023; 41: 1398-407.	Intervención incorrecta
5. Sharma M, Watkins H, Kassa Y, et al. Magnitude and functionality of the NS1-specific antibody response elicited by a live-attenuated tetravalent dengue vaccine candidate. <i>J Infect Dis</i> 2020; 221: 867-77.	Desenlace incorrecto
6. Michlmayr D, Andrade P, Narvekar P, et al. Characterization of the type-specific and cross-reactive B-cell responses elicited by a live-attenuated tetravalent dengue vaccine. <i>J Infect Dis</i> 2021; 223: 247-57.	Desenlace incorrecto
7. Patel SS, Rauscher M, Kudela M, Pang H. Clinical safety experience of TAK-003 for dengue fever: a new tetravalent live attenuated vaccine candidate. <i>Clin Infect Dis</i> 2023; 76: e1350-e9.	Diseño incorrecto
8. Tricou V, Low JG, Oh HM, 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. <i>Vaccine</i> 2020; 38: 1513-9.	Diseño incorrecto
9. Tricou V, Gottardo R, Egan MA, et al. Characterization of the cell-mediated immune response to Takeda's live-attenuated tetravalent dengue vaccine in adolescents participating in a phase 2 randomized controlled trial conducted in a dengue-endemic setting. <i>Vaccine</i> 2022; 40: 1143-51.	Diseño incorrecto
10. Tricou V, Essink B, Ervin JE, et al. Immunogenicity and safety of concomitant and sequential administration of yellow fever YF-17D vaccine and tetravalent dengue vaccine candidate TAK-003: A phase 3 randomized, controlled study. <i>PLoS Negl Trop Dis</i> 2023; 17: e0011124.	Intervención incorrecta
11. Sáez-Llorens X, Tricou V, Yu D, et al. Safety and immunogenicity of one versus two doses of Takeda's tetravalent dengue vaccine in children in Asia and Latin America: interim results from a phase 2, randomised, placebo-controlled study. <i>Lancet Infect Dis</i> 2017; 17: 615-25.	Resultados interinos
12. Sabchareon A, Lang J, Chanthavanich P, et al. Safety and immunogenicity of a three dose regimen of two tetravalent live-attenuated dengue vaccines in five- to twelve-year-old Thai children. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2004; 23: 99-109.	Intervención incorrecta
13. Halim C, Tricou V, Nordio F, Folschweiller N. Bridging the immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine candidate (TAK-003) from children and adolescents to adults. <i>NPJ Vaccines</i> 2023; 130: S10.	Diseño incorrecto
14. Sáez-Llorens X, Tricou V, Yu D, et al. Immunogenicity and safety of one versus two doses of tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 2-17 years in Asia and Latin America: 18-month interim data from a phase 2, randomised, placebo-controlled study. <i>Lancet Infect Dis</i> 2018; 18: 162-70.	Resultados interinos
15. George SL, Wong MA, Dube TJ, et al. Safety and immunogenicity of a live attenuated tetravalent dengue vaccine candidate in flavivirus-naive adults: a randomized, double-blinded phase 1 clinical trial. <i>J Infect Dis</i> 2015; 212: 1032-41.	Intervención incorrecta

Apéndice 3 | Detalles de valoración de riesgo de sesgo

Identificación del estudio	
ID Epistemonikos	e6bed0f1e1928e1792d3cd492b3683b7ba1184eb
Estudio	DEN-24
Autor	Tricou V, 2020
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado
Detalles de la valoración de riesgo de sesgo	
Dominio	Detalles del juicio
Riesgo de sesgo derivado del proceso de aleatorización	Bajo 1.1 Sí 1.2 Sí 1.3 Probablemente no
Riesgo de sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas (efecto de asignación a la intervención)	Bajo 2.1 No 2.2 No 2.6 Sí
Datos de resultados faltantes	Bajo 3.1 Probablemente sí
Riesgo de sesgo en la medición del resultado	Bajo 4.1 Probablemente no 4.2 Probablemente no 4.3 Probablemente no
Riesgo de sesgo en la selección del resultado informado	Bajo 5.1 Sí 5.2 No 5.3 No
Juicio general	Bajo riesgo de sesgo
Identificación del estudio	
ID Epistemonikos	6b522f23c032fa672a62b15dbb4f939c46d8a6bd
Estudio	DEN-304
Autor	Tricou V, 2023
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado
Detalles de la valoración de riesgo de sesgo	
Dominio	Detalles del juicio
Riesgo de sesgo derivado del proceso de aleatorización	Bajo 1.1 Sí 1.2 Sí 1.3 No
Riesgo de sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas (efecto de asignación a la intervención)	Bajo 2.1 No 2.2 No 2.6 Probablemente sí
Datos de resultados faltantes	Bajo 3.1 Probablemente sí Algunas preocupaciones 4.1 Probablemente no 4.2 Probablemente no 4.3 Probablemente no
Riesgo de sesgo en la medición del resultado	Bajo
Riesgo de sesgo en la selección del resultado informado	5.1 Sí 5.2 No 5.3 No
Juicio general	Bajo riesgo de sesgo
Identificación del estudio	
ID Epistemonikos	fab54ba9094b0789e509015213fb56351188a104
Estudio	DEN-315
Autor	Biswal S, 2021
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado
Detalles de la valoración de riesgo de sesgo	
Dominio	Detalles del juicio
Riesgo de sesgo derivado del proceso de aleatorización	Bajo 1.1 Sí 1.2 Sí 1.3 Probablemente no
Riesgo de sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas (efecto de asignación a la intervención)	Bajo 2.1 No 2.2 No 2.6 Probablemente sí
Datos de resultados faltantes	Bajo 3.1 Probablemente sí
Riesgo de sesgo en la medición del resultado	Algunas preocupaciones 4.1 Probablemente no 4.2 Probablemente no

(continúa)

(continuación)

Riesgo de sesgo en la selección del resultado informado	4.3 Probablemente sí 4.4 Probablemente sí 4.5 Probablemente sí Low
Juicio general	5.1 Probably yes 5.2 No 5.3 No High risk of bias
Identificación del estudio	
ID Epistemonikos	6584891b732ad4a83b704833
Estudio	INV-DEN-203
Autor	Sirivichayakul C, 2022
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado
Detalles de la valoración de riesgo de sesgo	
Dominio	Detalles del juicio
Riesgo de sesgo derivado del proceso de aleatorización	Bajo 1.1 Sí 1.2 Probablemente sí 1.3 Probablemente no
Riesgo de sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas (efecto de asignación a la intervención)	Algunas preocupaciones 2.1 No 2.2 No 2.6 No information 2.7 Probablemente no
Datos de resultados faltantes	Algunas preocupaciones 3.1 No 3.2 Probablemente no 3.3 Probablemente no
Riesgo de sesgo en la medición del resultado	Bajo 4.1 No 4.2 Probablemente no 4.3 No
Riesgo de sesgo en la selección del resultado informado	Bajo 5.1 Sí 5.2 No 5.3 No
Juicio general	Algunas preocupaciones
Identificación del estudio	
ID Epistemonikos	933ead8561d69383a95eded7ba8583a02b21f385
Estudio	TIDES
Autor	Sáez-Llorens X, 2023
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado
Detalles de la valoración de riesgo de sesgo	
Dominio	Detalles del juicio
Riesgo de sesgo derivado del proceso de aleatorización	Bajo 1.1 Sí 1.2 Probablemente sí 1.3 Probablemente no
Riesgo de sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas (efecto de asignación a la intervención)	Bajo 2.1 No 2.2 No 2.6 Probablemente sí
Datos de resultados faltantes	Bajo 3.1 Probablemente sí
Riesgo de sesgo en la medición del resultado	Algunas preocupaciones 4.1 Probablemente sí 4.2 Probablemente sí 4.3 Probablemente sí 4.4 Probablemente sí 4.5 Probablemente no
Riesgo de sesgo en la selección del resultado informado	Bajo 5.1 Sí 5.2 No 5.3 No
Juicio general	Bajo riesgo de sesgo