

EXANTEMA LUEGO DE LA APLICACIÓN DE LA VACUNA PARA DENGUE (TAK003): PRIMEROS DATOS DE VIGILANCIA PASIVA EN UN CENTRO DE VACUNACIÓN PRIVADO DE ARGENTINA

VANESA E. CASTELLANO¹, TOMÁS ORDUNA², FERNANDO BURGOS¹, VIVIANA LEIRO³,
NADIA SOSA^{1,4}, PABLO BONVEHÍ¹

¹Departamento Científico, Fundación Vacunar, ²Servicio de Medicina Tropical, Hospital de Infecciosas Francisco Javier Muñiz. ³Unidad de Dermatología, Hospital de Infecciosas Francisco Javier Muñiz. ⁴Centros de Vacunación, Vacunar S.A., Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Vanesa E. Castellano, Vacunar S.A., Besares 4693, 1430 Buenos Aires, Argentina

E-mail: vcastellano@fundacionvacunar.org.ar

Recibido: 27-III-2024

Aceptado: 22-IV-2024

Resumen

Introducción: La vacuna tetravalente a virus vivos del laboratorio Takeda, denominada Qdenga®, está disponible en Argentina y aprobada para su uso a partir de los 4 años sin límite de edad.

El objetivo fue describir las características clínicas y evolución de los primeros reportes de exantema post primera dosis.

Material y métodos: Se revisaron los registros de los Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación e Inmunización reportados en los Centros Vacunar entre el 15/11/2023 al 12/12/2023. Se incluyeron los casos con exantema cutáneo que se presentaron fuera del área del sitio de aplicación. Las principales variables analizadas fueron edad, sexo, antecedente de dengue, características del exantema cutáneo, síntomas acompañantes, tiempo transcurrido desde la vacunación al inicio del exantema y evolución. Se calculó la incidencia del exantema: casos/1000 vacunados.

Resultados: Sobre 12 551 dosis aplicadas se incluyeron 15 casos. Mediana de edad: 35 años, sexo femenino: 8/15. Formas clínicas de presentación: generalizado micropapular (3/15), maculopapular (3/15), escarlatiniforme (1/15), urticariano (1/15), multiforme (1/15), eritematoso en cara (1/15) y sin especificar (5/15). Síntomas concomitantes más frecuentes: prurito (5/15), fiebre o febrícula (6/15), cefalea (3/15), dolor retro ocular (2/15), astenia (2/15). Tres casos refirieron antecedente de dengue. La mediana de días de presentación del exantema fue de 8

días post vacunación. Todos los pacientes evolucionaron favorablemente. La incidencia fue de 1.2/1000 vacunados.

Conclusiones: En la vigilancia pasiva, luego de más de 12 000 primeras dosis administradas, se observó la presencia de exantema en menos del 0.12% de los vacunados. Todos evolucionaron favorablemente.

Palabras clave: TAK-003, vacuna tetravalente para dengue, efectos adversos, exantema

Abstract

Exanthema after dengue vaccine (TAK003): first data of passive surveillance in a private vaccination center in Argentina

Introduction: The tetravalent live virus vaccine developed by Takeda called Qdenga® is available in Argentina and approved for use from 4 years of age without age limit.

The objective was to describe clinical characteristics and evolution of the initial reports of rash after the first dose.

Material and methods: The records of Events Supposedly Attributable to Vaccination or Immunization Reported in a Private Vaccination Center were reviewed between 15/11/2023 and 12/12/2023. Cases with skin rash that occurred outside the application site area were included. The main variables analyzed were age,

sex, history of dengue, characteristics of the skin rash, accompanying symptoms, time elapsed from vaccination to the onset of the rash and evolution. The incidence of rash was calculated: cases/10,000 vaccinated.

Results: Out of 12 551 doses applied, 15 cases were included. Median age: 35 years, female sex: 8/15. Clinical forms of presentation: generalized micropapular (3/15), maculopapular (3/15), scarlatiniform (1/15), urticarian (1/15), multiform (1/15), erythematous in the face (1/15) and unspecified (5/15). Most common concomitant symptoms: pruritus (5/15), fever or low-grade fever (6/15), headache (3/15), retro-ocular pain (2/15), asthenia (2/15). Three cases reported a history of dengue. The median number of days of rash presentation was 8 days' post-vaccination. All patients progressed favorably. The overall incidence was 1.2/1000 vaccinated.

Conclusions: In passive surveillance, after more than 12 000 first doses administered, the presence of rash was observed in less than 0.12% of those vaccinated. Everyone evolved favorably.

Key words: TAK-003, dengue tetravalent vaccine, adverse events, pharmacovigilance, rash

PUNTOS CLAVE

- La vacuna para dengue del laboratorio Takeda (TAK003), fue aprobada en Argentina.
- A partir de los datos de la vigilancia pasiva de un vacunatorio privado, se describieron las características clínicas y evolución de los 15 primeros informes de exantema, el evento más reportado post primera dosis.
- La mediana de edad fue de 35 años y las manifestaciones cutáneas fueron heterogéneas. Los síntomas concomitantes más frecuentes fueron prurito, fiebre o febrícula y cefalea.
- El exantema se presentó con una mediana de 8 días post vacunación (rango 0 a 15 días) y todos los casos evolucionaron favorablemente.
- La incidencia fue de 1.2/1000 vacunados.

La vacuna tetravalente a virus vivos del laboratorio Takeda, TAK-003, denominada Qdenga®, está disponible en Argentina. Se encuentra aprobada por ANMAT desde abril de 2023 para su uso desde los 4 años, sin límite de edad, y la

administración de la vacuna estuvo disponible en noviembre del mismo año¹.

Se trata de una vacuna tetravalente de virus vivos atenuados, quimérica, basada en una cepa atenuada de DENV-2, que proporciona la estructura genética para los cuatro virus de esta. Las otras tres cepas de la vacuna son recombinantes que se generan al reemplazar los genes que expresan las proteínas de membrana (prM) y envoltura (E) del DENV-2 por los respectivos de DENV-1, DENV-3 y DENV-4².

Se desarrollaron ensayos clínicos de Fase 1, 2 y 3 con más de 28 000 participantes de 1.5 a 60 años en países endémicos y no endémicos. Un análisis de seguridad integrado fue conducido a partir de dos estudios fase 2 y tres de fase 3, donde no se identificaron riesgos de seguridad importantes. La vacuna fue bien tolerada en personas de entre 4 y 60 años, independientemente de la edad, sexo o del estado serológico basal para dengue³. Las reacciones adversas generalmente ocurrieron en los 2 días posteriores a la inyección, fueron de intensidad leve a moderada, tuvieron una duración breve (de 1 a 3 días) y fueron menos frecuentes tras la segunda dosis.

Dentro del análisis integrado de seguridad los eventos como prurito, urticaria y dermatitis alérgica estuvieron relacionados con la vacuna en los primeros 4 días después de su administración³.

Por otra parte, se ha descrito que la viremia vacunal se asoció con síntomas transitorios, de leves a moderados, como dolor de cabeza, artralgia, mialgia y exantema cutáneo en algunos sujetos⁴.

A partir de la comercialización de la vacuna Qdenga®, comenzó la notificación de los Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación e Inmunización (ESAVI) en los centros de vacunación privada de Vacunar S.A. El sistema de vigilancia es de modalidad pasiva con reporte espontáneo a través de una plataforma online o llamado telefónico. La notificación se realiza de acuerdo a la reglamentación vigente del Ministerio de Salud de la Nación⁵.

El objetivo de este trabajo fue describir las características clínicas, evolución y recursos médicos utilizados para el manejo clínico, de los primeros reportes de exantema por la nueva vacuna para dengue.

Materiales y métodos

Se revisaron los registros de los ESAVI reportados en los Centros Vacunar entre el 15 de noviembre de 2023 al 12 de diciembre 2023. Se incluyeron los casos con manifestaciones cutáneas que se presentaron fuera del área del sitio de aplicación.

Se realizó un estudio descriptivo de la serie de casos registrados en el periodo de estudio. Las variables analizadas fueron edad, sexo, antecedentes personales, antecedente de dengue (confirmado por clínica o serología), dosis, características del exantema cutáneo, síntomas acompañantes, tiempo transcurrido desde la vacunación al inicio del exantema en días y de acuerdo con un intervalo establecido (0-2 días,

3 a 6 días, 7 a 10 días, 11 a 15 días), evolución y recursos médicos utilizados para su control. Se calculó la incidencia en términos de número de casos cada 1000 personas vacunadas.

Las informaciones de los ESAVI fueron exportados a una base de datos en Excel, garantizando el anonimato de los casos.

Resultados

Se reportaron 25 ESAVI en total, sobre 12 551 primeras dosis aplicadas, de los cuales 16 presentaron manifestaciones cutáneas. Un caso se excluyó por presentar reacción cutánea en el sitio de aplicación.

En la Tabla 1 se describen los 15 casos que cumplieron con los criterios de inclusión con las

Tabla 1 | Exantema post vacunación: Características demográficas, epidemiológicas, clínicas, evolución y tratamiento

Caso	Edad (años)	Sexo	Antecedentes	Antecedente de dengue	Intervalo ¹	Manifestación cutánea	Otros síntomas	Tratamiento. Evolución	Consulta médica
1	46	M	Ninguno	Sí	10	Exantema micropapular no pruriginoso en tronco y miembros superiores	Diarrea y febrícula (<37.5) a los 7 días. Cefalea	Loratadina 1mg/día durante 48 h. Resuelve a las 48 h	Sí
2	44	F	HTA, litiasis renal	Sí	11	Exantema micropapular pruriginoso generalizado	Ninguno Dolor y prurito en zona de aplicación y vómitos	Loratadina 1mg/día por 3 días. Resuelve a las 72 h	Sí
3	10	F	Dermatitis atópica	No	2	Exantema eritematoso y ardor	Ninguno	Sin tratamiento Resuelve a las 48 h	No
4	69	M	Ninguno	Sí	8	Exantema maculopapular muy pruriginoso en pliegues que rápidamente se extiende a tronco y miembros	Ninguno	Recibe hidroxizina y por falta de respuesta se agrega prednisona durante una semana, mejorando el cuadro pruriginoso y la reacción en piel. Se realizó laboratorio con parámetros normales y test rápido para EBHGA negativo. Resuelve aproximadamente en 7 días	Sí

(continuación)

Caso	Edad (años)	Sexo	Antecedentes	Antecedente de dengue	Intervalo ¹	Manifestación cutánea	Otros síntomas	Tratamiento. Evolución	Consulta médica
5	35	F	Ninguno	No	15	Exantema cutáneo generalizado	Ninguno	Corticoide inyectable (monodosis) y fexofenadina vía oral por 5 días	Sí
6	6	M	Ninguno	No	Inmediato	Exantema urticariano en ombligo, cuello espalda y axilas	Sangrado nasal	Cede cuadro antes de tomar antihistamínicos	Sí
7	23	F	Ninguno	No	13	Exantema en sitio de aplicación, tórax y cara	Ninguno	Cetirizina 1 dosis c/24h. Al 4to día cede el cuadro pero al suspender medicación se vuelve a exacerbar en la cara	Sí
8	18	F	Ninguno	No	11	Exantema cutáneo	Dolor retro ocular, cefalea y fiebre 2 días previos al exantema	Se medicó con ibuprofeno. Exantema cede a las 48 h. Recuperación <i>ad integrum</i>	Sí
9	4	M	Ninguno	No	2	Exantema cutáneo escarlatiniforme	Tos y febrícula. Test para EBHGA2 negativo	Recibió cetirizina. A las 72 h se recuperó íntegramente	Sí
10	7	M	Ninguno	No	4	Exantema cutáneo generalizado sin prurito.	Ninguno	Recibió cetirizina. Se encuentra recuperado íntegramente al 4to día	Sí
11	64	M	Cardiopatía isquémica	No	8	Exantema eritematoso en cara durante el periodo febril	Fiebre > 38°C	Paracetamol 500 mg cada 6 h por la fiebre	1 día de hospitalización en Guardia
12	4	M	Asmático, dermatitis atópico	No	7	Exantema multiforme muy pruriginoso	Astenia	Meprednisona y fexofenadina 24 h. Resuelve a las 72 h	Sí
13	40	F	Ninguno	No	7	Exantema maculopapular pruriginoso torso, brazos y piernas	Fiebre (7 días), dolor retro ocular, cefalea	Cetirizina y paracetamol. Exantema resuelve en 48 h persistiendo síntomas generales	Sí
14	71	F	Hipotiroidismo e hipercolesterolemia (recibe levotiroxina y rosuvastatina)	No	10	Exantema cutáneo maculopapular que comenzó en brazos y después generalizó, pruriginoso	Ninguno	Desloratadina + betametasona + Hidroxizina. Resolución <i>ad integrum</i> a los 9 días	Sí
15	45	F	Ninguno	No	10	Exantema cutáneo micropapular que comienza en abdomen y se generaliza	Astenia leve y febrícula	Difenhidramina y paracetamol. Resolución <i>ad integrum</i> a los 6 días	Sí

M: masculino; F: femenino

¹Intervalo: días entre vacunación y las manifestaciones cutáneas²Estreptococo beta hemolítico del grupo A

principales variables de estudio. Todos los casos ocurrieron *a posteriori* de la primera dosis de vacuna. Cabe aclarar que todas las dosis aplicadas fueron dosis 1 ya que no transcurrió tiempo suficiente desde la disponibilidad de la vacuna para que se haya iniciado la aplicación de la segunda dosis. La mediana de edad fue de 35 años (media 32.5, DS 24.1), 8/15 de sexo femenino.

En cuanto a las características del exantema, la mediana de días de presentación de este fue de 8 días (media 7.9) desde el momento de la aplicación de la vacuna. En la Figura 1 se describe el tiempo transcurrido desde la vacunación y la presentación del exantema de acuerdo con intervalos definidos. Las formas de presentación fueron generalizada micropapular: 3/15, maculopapular: 3/15, escarlatiniforme: 1/15, urticaria: 1/15, multiforme: 1/15, eritematoso en cara: 1/15 y sin especificar: 5/15. Los síntomas concomitantes más frecuentes fueron prurito: 5/15, fiebre: 3/15, febrícula: 3/15, cefalea: 3/15, dolor retro ocular: 2/15, astenia: 2/15.

Todos los pacientes evolucionaron favorablemente dentro de los 2 a 9 días post inicio del exantema.

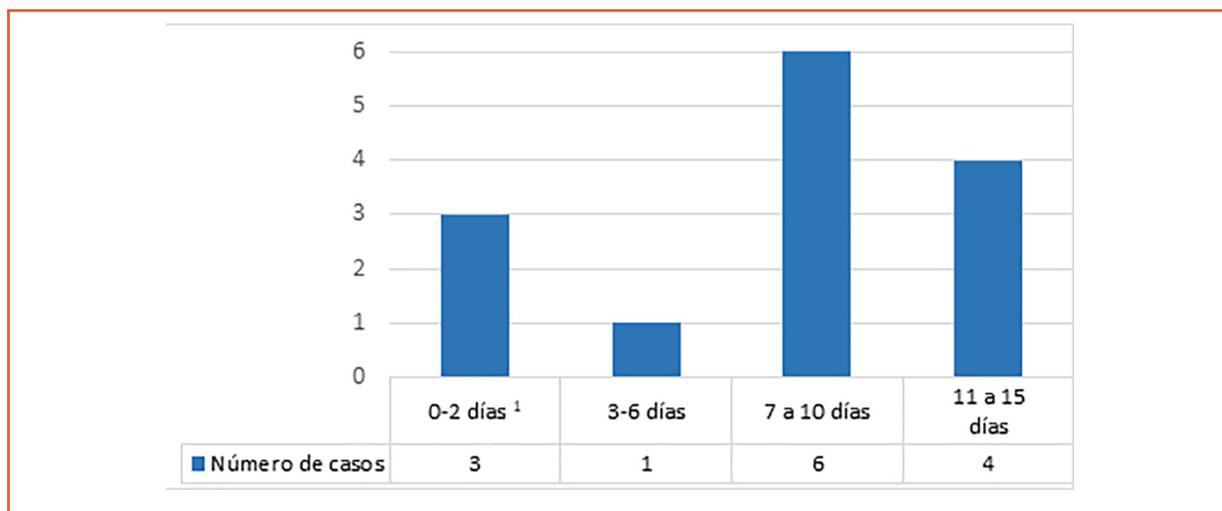
La incidencia (casos/1000 personas vacunadas) fue de 1.2, siendo de 2.7 (4/1462) en el grupo de 4 a 9 años, 1.0 (2/1939) en el grupo de 10 a 18

años, 0.9 (6/6919) en el grupo de 18 a 60 años y 1.3 (3/2231) en el grupo mayor de 60 años.

Discusión

El exantema o erupción cutánea es una reacción común que puede ocurrir como consecuencia de la vacunación con virus vivos atenuados y ha sido descrito en los ensayos clínicos de la vacuna en estudio³. Las manifestaciones cutáneas observadas se presentaron en todos los grupos de edad, 8 casos fueron de sexo femenino, 3 casos refirieron antecedentes de dengue en el pasado. En cuanto al tiempo de la presentación, 1 caso se observó en el período inmediatamente posterior a la vacunación y 2 dentro de las 48 horas, que podrían corresponder a una reacción de hipersensibilidad inmediata y retardada respectivamente. Estas reacciones alérgicas están dirigidas, en su gran mayoría, a compuestos adicionados en el proceso de manufactura^{6,7}. Un primer análisis de farmacovigilancia realizado en Brasil mostró que, sobre 365 210 dosis de la vacuna Qdenga®, se observaron 19.15 casos de hipersensibilidad sobre 100 000 dosis administradas, por lo que este evento debe ser considerado, al igual que en otras vacunas, teniendo en cuenta las precauciones para la buena práctica de vacunación segura⁸.

Figura 1 | Tiempo transcurrido entre la vacunación y la presentación del exantema



¹Un evento inmediato y 2 dentro de las 48 horas

Es importante destacar que la viremia relacionada con el virus vacunal, está descrita en la segunda semana después de la primera inyección, con una duración media de 4 días, y se asocia con síntomas sistémicos⁴. En 10 sujetos de esta serie las manifestaciones cutáneas se presentaron a partir del día 7, que podría corresponder a un evento coincidente con la viremia de los sujetos, como ya fue descrito.

Si bien la secuencia temporal no es similar a la enfermedad por dengue, se reconocen algunos patrones similares en relación con las manifestaciones cutáneas, como la heterogeneidad de las mismas y la presencia de prurito en algunos casos. Por otra parte, no se han presentado casos graves o con manifestaciones patognómicas como la erupción maculopapulosa con intenso eritema e islotes de piel sana^{9,10}.

El tratamiento del exantema cutáneo en esta serie fue variable, desde conducta expectante, pasando por el uso de antihistamínicos, hasta casos donde se utilizaron altas dosis de corticoides.

Cabe mencionar que la recomendación del manejo clínico de la erupción cutánea debe centrarse en aliviar los síntomas y la incomodidad que pueda experimentar el paciente. Entre las medidas, se recomienda el uso de compresas frías o baños de avena, aplicación de cremas o lociones hidratantes, uso de antihistamínicos para reducir la picazón e inflamación y evitar rascarse para prevenir infecciones secundarias. En la actualidad, los fármacos de primera línea para tratar el exantema son los antihistamínicos de segunda y tercera generación (antihistamínicos no sedantes). Estas medicaciones tienen un buen perfil de seguridad, por lo que se consideran la mejor opción para el tratamiento sintomático, sobre todo si se acompaña de prurito intenso. En los casos refractarios, se puede aumentar las dosis. No se aconseja administrar antihistamínicos de primera generación^{11,12}.

El uso de altas dosis de corticosteroides no es recomendable. En caso de emplearse, debe limitarse a ciclos cortos, evitando su administración intramuscular y su uso prolongado¹². Aunque no se dispone de datos en la literatura que indiquen un efecto en la respuesta inmune de la vacuna, se plantea la posibilidad de que pueda reducirse. Además, existe un riesgo teórico de prolongar la viremia, aunque este efecto no fue

observado en el ensayo clínico de pacientes con dengue tratados con prednisona¹³.

Los casos con presentación clínica atípica o de difícil manejo terapéutico deben ser derivados al especialista en dermatología.

En relación con la determinación de administrar la segunda dosis de la vacuna, se debe considerar el riesgo potencial de reacciones alérgicas en los individuos identificados como propensos a ellas. Aquellos pacientes con antecedentes que sugieran una reacción alérgica grave tras la inmunización inicial se consideran de alto riesgo y no deben recibir una nueva dosis de la misma vacuna sin antes haberse sometido a un estudio alergológico exhaustivo^{14,15}. En aquellos casos donde la reacción cutánea fue tardía y posiblemente asociada a la viremia se espera que la segunda dosis no genere mayor riesgo de efectos adversos dada la baja incidencia observada en los estudios clínicos de la vacuna. Por otra parte, la viremia por la vacuna se detecta en raras ocasiones después de la segunda dosis.

Como el período de vacunación contra el dengue coincidió con un incremento de casos de la enfermedad, no podemos descartar por completo que, en algún caso, el exantema esté relacionado a la infección por el virus salvaje del dengue y no el virus vacunal, en el contexto del inicio de la respuesta inmune del individuo vacunado, lo cual también puede modificar las manifestaciones habituales de la enfermedad. De todas maneras, el aumento de la incidencia de casos de dengue en la zona centro del país se presentó a partir de la semana epidemiológica 51, posterior a esta serie de casos¹⁶.

Dado que se trata de casos recolectados a partir de la vigilancia pasiva, es probable que la incidencia observada sea menor a la esperada. Más datos de farmacovigilancia a nivel nacional y de vigilancia activa serán necesarios para estimar el perfil de seguridad de esta vacuna¹⁷.

Desde nuestro conocimiento, este es el primer estudio que describe el exantema cutáneo posterior a la implementación de la nueva vacuna para dengue TAK 003.

La vacuna tetravalente contra el dengue de Takeda, también fue aprobada en más de 30 países, incluyendo a la Agencia Europea de Medicamentos y las agencias regulatorias del Reino Unido, Brasil, Indonesia, Tailandia y Malasia¹⁸.

Brasil ha introducido la vacunación dentro del Sistema Único de Salud⁸. Argentina también ha sido uno de los primeros países en utilizar la vacuna, lo cual nos permite contar con datos iniciales de seguridad.

En conclusión, la vigilancia de seguridad post comercialización o uso masivo de cualquier vacuna es de fundamental importancia para confirmar los eventos adversos observados en los estudios de fase 1 a 3 y para detectar eventos adversos raros o infrecuentes que no puedan ser observados en los estudios clínicos.

En la vigilancia pasiva llevada a cabo luego de más de 12 000 dosis administradas, se observó la presencia de exantema en menos del 0.12% de los vacunados. En todos los casos, la evolución fue favorable.

Se debe continuar con la vigilancia de ESAVI en el futuro para confirmar la seguridad de la va-

cuna y poder disponer ampliamente de una de las herramientas fundamentales para la prevención de esta enfermedad, así como la identificación y el manejo clínico adecuado de los casos de exantema post vacunación.

Agradecimientos: A los colaboradores de este estudio Jéssica Vera, Mirtha Valdeomillos, Fernando Fernández. A Mariano Díaz y Romina Gigliotti, autoridades de la Fundación Vacunar, por la colaboración en este estudio.

Conflicto de intereses: Tomás A Orduna ha recibido honorarios del Laboratorio Takeda por participación como miembro consultivo de Junta Asesora (*Advisory Board*). Pablo E. Bonvehí ha recibido honorarios del Laboratorio Takeda por participación como miembro consultivo de Junta Asesora (*Advisory Board*) y disertante. Vanesa E Castellano, Fernando Burgos, Nadia Sosa, Viviana Leiro no declaran conflictos de intereses para la confección de este manuscrito.

Bibliografía

1. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología. Qdenga. Vacuna Tetravalente Contra El Dengue (Elaborada Con Virus Vivos Atenuados). Vol. No. 59.873.; 2023. En: https://boletin.anmat.gob.ar/abril_2023/Dispo_3129-23.pdf; consultado febrero 2024.
2. 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.
3. Patel SS, Rauscher M, Kudela M, Pang H. Clinical Safety Experience of TAK-003 for Dengue Fever: A New Tetravalent Live Attenuated Vaccine Candidate. *Clin Infect Dis* 2023; 76: e1350-e1359.
4. Tricou V, Low JG, Oh HM, 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.
5. Ministerio de Salud de la Nación. Manual de Vigilancia de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización en Argentina. Fecha: Febrero de 2023. En: <https://www.argentina.gob.ar/salud/inmunoprevenibles/recomendaciones-manuales-y-lineamientos>; consultado abril 2024.
6. Lagosa M, Díaz C, Pamela Hernández P. Respuesta inmune y alergia a vacunas. *Rev Med Clin Condes* 2020; 31: 256-69.
7. Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, et al. International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organ J* 2016; 9:32.
8. Ministry of Health. Department of Health and Environment Surveillance Department of the National Immunization Program. General Coordination of Pharmacovigilance. TECHNICAL NOTE NO. 7/2024-CGFAM/DPNI/SVSA/MS. En: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/notas-tecnicas/2024/nota-tecnica-no-7-2024-cgfam-dpni-svsa-ms/>; consultado marzo 2024.
9. Simmons C P, Farrar J, Nguyen V, Wills B. Dengue. *New Engl J Med* 2012; 366: 1423–32.
10. Aldama Caballero A, Aldama Olmedo O, Rivelli Odonnel V. Manifestaciones cutáneas del dengue. *Piel* 2009; 24:520-3.
11. La Forgia MP, Torre AC, Song A, et al. Actualización práctica de diagnóstico y tratamiento de la urticaria crónica. *Medicina (B Aires)* 2023; 83:772-92.
12. Silvestre-Salvador JF, Serrano-Manzano M, Serrabaldrich E, et al. Recomendaciones para el manejo de la urticaria en atención primaria. *Semergen* 2020; 46:270-6.
13. Hanh Tien NT, Nguyen THQ, Vu TT, et al. Corticosteroids for dengue – Why don't they work? *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7: e2592.

14. Sun Q, Fathy R, McMahon DE, Freeman EE. COVID-19 vaccines and the skin: The landscape of cutaneous vaccine reactions worldwide. *Dermatol Clin* 2021; 39:653-73.
15. Cardona V, Ansotegui I J, Ebisawa M, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J* 2020; 13: 100472.
16. Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico Nacional. Semana epidemiológica 9. Número 694. Año 2024. En: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-epidemiologico-nacional-n-694-se-9-2024>; consultado marzo de 2024.
17. PAHO. Technical Advisory Group (TAG) on Immunization provides regional recommendations on vaccines against dengue, respiratory syncytial virus, and issues statement on ongoing use of COVID-19 vaccines. En <https://www.paho.org/en/news/11-1-2024-paho-technical-advisory-group-tag-immunization-provides-regional-recommendations>; consultado abril 2024.
18. Takeda Accelerates Access to its Dengue Vaccine Through 'Make in India' Manufacturing Partnership with Biological E. 27 Feb, 2024. En: <https://www.prnewswire.com/in/news-releases/takeda-accelerates-access-to-its-dengue-vaccine-through-make-in-india-manufacturing-partnership-with-biological-e-302072045.html>; consultado abril 2024.