

sadi

Sociedad Argentina
de Infectología

Comisión de Vacunas

Comisión de Emergentes
y Enfermedades Endémicas

SLAMVI

Sociedad Latinoamericana
de Medicina del Viajero



**Documento sobre
Vacunas para la
Prevención del
Dengue desarrollado
en conjunto por SADI
y SLAMVI**

**Vidal Gabriela¹, Puscama Alicia¹, Ivalo Silvina¹, Macchi Alejandra^{1,3},
González Ayala Silvia¹, Ferrer Fernanda², Yantorno María Laura²,
Couto Esteban², Echazarreta Sofia², Angeletti Virginia², Lloveras Susana^{2,3},
Biscayart Cristián^{2,3}.**

1. Comisión de Vacunas SADI. 2. Comisión de Emergentes y Enfermedades endémicas SADI. 3. Sociedad Latinoamericana de Medicina del Viajero (SLAMVI).

Introducción

El dengue es una infección viral transmitida a los seres humanos por la picadura de los mosquitos hembras infectados de *Aedes aegypti* y menos frecuentemente, *Aedes albopictus*.^{1,2} Estos mosquitos también son vectores de los virus de la fiebre amarilla chikungunya y Zika.¹

El virus del dengue (DENV), pertenece al género *Flavivirus* de la familia *Flaviviridae*. Existen cuatro serotipos diferentes que producen la enfermedad humana (DENV 1-4),¹⁻³ cada uno de ellos con distintos genotipos y linajes.⁴⁻⁷ Un quinto serotipo, no ha sido reconocido de manera unánime.⁸

Los cuatro tipos de DENV comparten mecanismos y patrones similares de transmisión pero pueden presentar diferencias en las manifestaciones clínicas y en su gravedad.⁹

El aumento de la transmisión en las ciudades situadas en áreas tropicales y subtropicales, donde las poblaciones experimentan un crecimiento progresivo con numerosas situaciones de hacinamiento, se explica por la estrecha relación entre *A. aegypti* y los seres humanos.¹⁰

Las hembras de *Aedes* (o *Stegomyia*) pueden tener intentos de alimentación hematófaga en varios momentos de su ciclo reproductivo, con picos de actividad durante las primeras horas de la mañana y durante el atardecer, aunque se han verificado también otros patrones de alimentación. La replicación viral en el mosquito (ciclo extrínseco) se produce en un período entre 1 a 2 semanas, luego de la cual el virus migra a las glándulas salivales, resultando competente para la transmisión viral a un ser humano susceptible.¹¹ En un estudio con mosquitos locales, han hallado una variabilidad de la incubación extrínseca en días entre 9,7 días (Posadas) y 15,6 días (La Plata) dependiendo de las temperaturas.¹²

A. aegypti está adaptado para reproducirse en las viviendas humanas. Estos insectos depositan sus huevos en recipientes con posibilidad de almacenamiento de agua, tales

como jarrones, platos, floreros, latas, neumáticos u otros. La transmisión viral se ve favorecida por factores climáticos, movilidad y densidad de la población en escenarios con presencia vectorial.^{13,14} De hecho, al pasar la mayor parte de su vida en el interior o en áreas exteriores con sombra cerca de la vivienda, cuanto mayor cantidad de edificios o construcciones abiertas haya, menor necesidad tienen las hembras de dispersarse entre viviendas.¹⁵

Al presente, se considera que la infección otorga inmunidad de por vida contra el serotipo que la ha causado. Sin embargo, existe inmunidad heterotípica, parcial y temporaria que se estima puede durar varios meses y hasta dos años.¹⁶ Una infección posterior a la primaria causada por otro serotipo predispone al riesgo de tener manifestaciones de gravedad de la enfermedad.²

El DENV se disemina con frecuencia de un lugar a otro por viajeros infectados virémicos y cuando el vector está presente, existe la posibilidad que se establezca o incremente la transmisión local.¹⁷

Situación Global

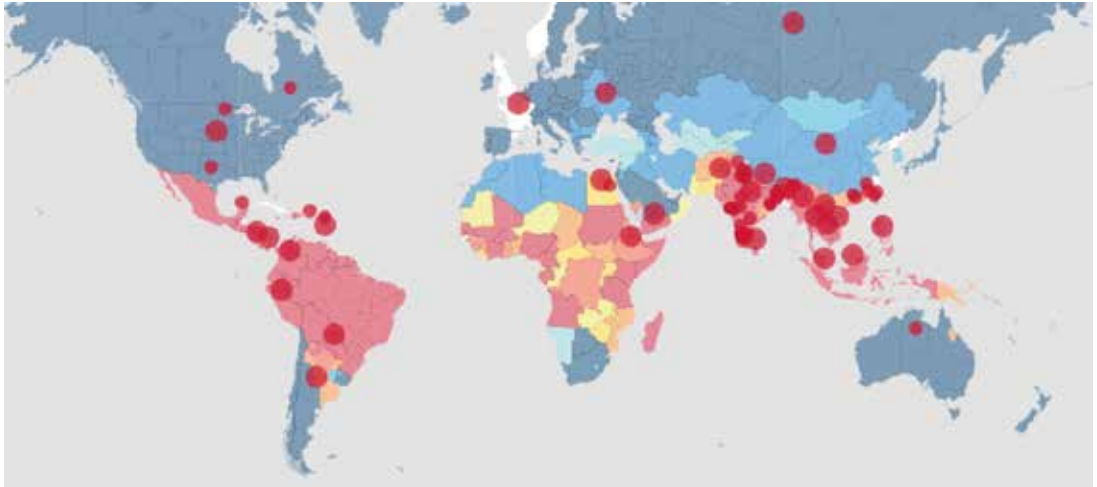
La incidencia en el mundo ha aumentado en forma sostenida, y se estima que la mitad de la población mundial está expuesta al riesgo de contraer esta enfermedad. Anualmente, se estima que se producen en el mundo entre 100 y 400 millones de infecciones, de curso clínico generalmente leves, pudiendo ser asintomáticas alrededor del 75% de los casos.²

Se registran infecciones en más de 100 países, aunque el 70% de la carga de enfermedad se concentra en Asia.²

El número de casos notificados a la Organización Mundial de la Salud (OMS) se ha incrementado en las últimas décadas, desde 505.430 casos en el año 2000 a 5,2 millones en 2019.²

En el mundo, en los últimos 3 meses (junio-septiembre 2023), se notificaron 240 áreas de alerta de las cuales 16 fueron para América latina (Figura 1).

Figura 1. Mapa mundial de casos de dengue



Referencia

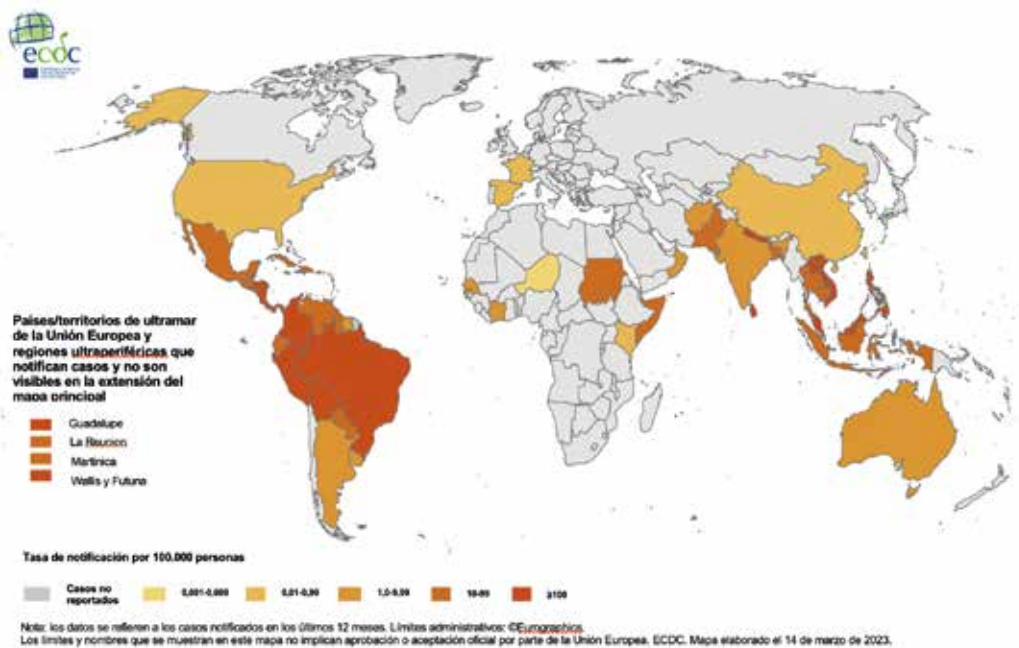
Informes de Mapas de Salud - Informes recientes de casos de dengue locales o importados de fuentes oficiales, periódicos y otros medios. ¹⁸

Mapa de Consenso Global (2013) - Áreas de riesgo determinadas por consenso entre las fuentes incluyendo: sistemas nacionales de vigilancia, literatura publicada, cuestionarios e informes de noticias formales e informales. ¹⁹



Ausente Improbable Incierto Probable Presente

Figura 2 Tasa de incidencia de dengue/100.000 habitantes/país según los casos notificados en los últimos 12 meses, julio 2022 - junio 2023



(Adaptado del [European Centre for Diseases Control-ECDC](https://ecdc.europa.eu/en/diseases/dengue)).²⁰

Situación en Argentina

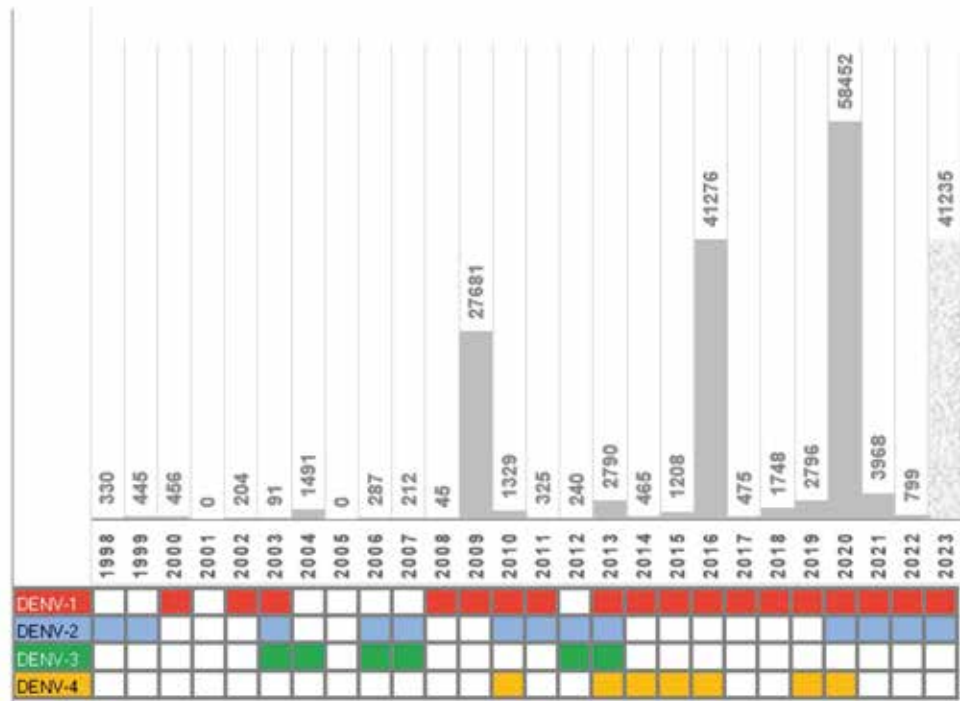
La primera epidemia de dengue en Argentina se registró en 1916 y afectó a la región mesopotámica sin casos en la ciudad de Buenos Aires, a pesar de la circulación documentada de *Aedes aegypti* en esta región desde 1858 (epidemia de fiebre amarilla).²¹

La reemergencia del dengue se produjo en 1997-1998 en Salta (DENV-2) y en el año 2000 en Misiones y Formosa (DENV-1). Se registraron epidemias focalizadas anualmente, excepto en los años 2001 y 2005, en los que no se documentó circulación viral. En el año 2009 ocurrió la primera epidemia nacional (27.910 casos confirmados, con 5 muertes); la segunda tuvo lugar en 2016 (43.888 casos confirmados y probables; 11 fallecidos);²² la tercera en 2019-2020 (58.889 casos confirmados y probables, 26 fallecidos).²³

En relación con el brote epidémico 2022-2023, el Ministerio de Salud de la Nación informó en la semana epidemiológica (SE) 38 que desde la SE 1/2023 hasta la SE 38/2023 se registraron en Argentina 131.198 casos: 122.607 autóctonos, 1.522 importados, 7.069 en investigación y 65 fallecidos. Dieciocho jurisdicciones confirmaron circulación autóctona: todas las jurisdicciones de la región Centro (Buenos Aires, CABA, Córdoba, Entre Ríos, Santa Fe); todas las provincias de la región noroeste (NOA, Catamarca, Jujuy, La Rioja, Salta, Santiago del Estero y Tucumán); todas las del noreste (NEA, Chaco, Corrientes, Formosa y Misiones) y las provincias de San Luis y Mendoza en la región de Cuyo y La Pampa en la región Sur. Cabe, por lo tanto, destacar la expansión de la circulación viral a jurisdicciones que no habían registrado casos autóctonos anteriormente y que los brotes parecen presentarse en forma más frecuente y con mayor cantidad de casos.²⁴ (Ver figuras 3 y 4)

En cuanto a la distribución por serotipos, los prevalentes fueron, entre los años 1998 y 2018, DENV-1 95,3%, DENV-2 3,6%, DENV-4 0,8% y DENV-3 0,3%.²⁵ En el brote de 2020, DENV-1 72%, DENV-4 26% y DENV-2 2%²³ y en 2022-2023, DENV-2 79,50% genotipo III-asiático/americano en 2022 y en 2023 hubo un cambio con el ingreso del genotipo II-Cosmopolita, DENV-1 20,46% genotipo V y DENV-3 0,05%.^{7,26}

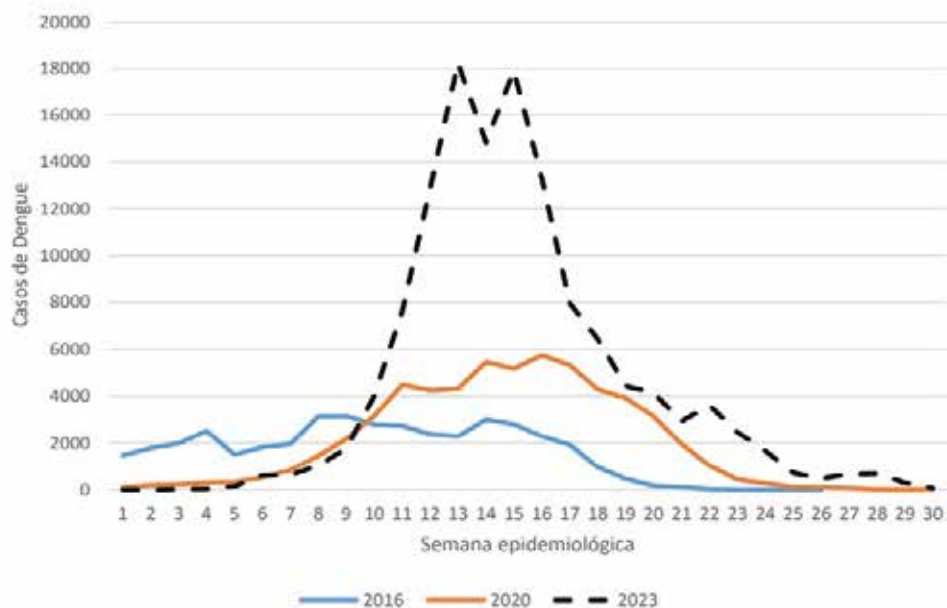
Figura 3. Número de casos y serotipos circulantes por año. Argentina. 1998 a semana epidemiológica (SE) 14 de 2023⁷



SE1 a 52/53 años 1998 a 2022 y SE1 a SE14 2023

Fuente: Dirección de Epidemiología, Ministerio de Salud de la Nación.

Figura 4. Casos de dengue en Argentina por SE en años epidémicos (2016, 2020 y 2023)²⁶



Dengue en viajeros

Dengue es la arbovirosis más frecuente en viajeros, así como una de las principales causas de síndrome febril agudo inespecífico, con aumento exponencial de casos en los últimos 20 años, especialmente en destinos tropicales y subtropicales. El riesgo de contraer dengue durante un viaje depende de varios factores incluido el destino, estación del año, duración del viaje y actividades realizadas.

Los estudios de seroconversión de anticuerpos contra el virus del dengue (DENV) previos y posteriores al viaje han informado tasas de incidencia variables, desde 6,3 a 58,7 por 1000 personas por mes de viaje a regiones endémicas para dengue.²⁷⁻³⁰ En viajeros al sudeste asiático, por ejemplo, se estiman 50 casos por 1000 viajeros enfermos (/1000VE) en años no epidémicos versus 159 casos/1000VE en años epidémicos.³¹

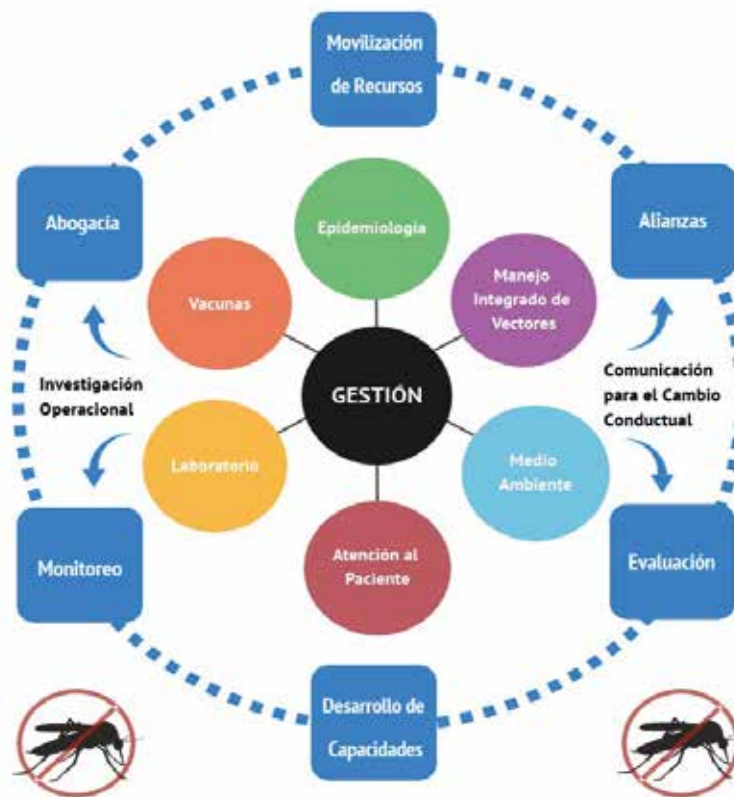
Las formas graves son eventos infrecuentes y se observan con mayor frecuencia en personas que visitan a amigos y familiares en áreas endémicas.¹⁷ El riesgo de progresar a dengue grave depende de determinantes virales, edad del individuo, condiciones predisponentes del huésped, infecciones previas por otro serotipo y la experiencia en el abordaje de estos pacientes de los diversos sistemas de salud. Esta forma clínica puede ocurrir en infecciones primarias, si bien se asocia más comúnmente con infecciones secundarias, estimándose un riesgo relativo en comparación con las anteriores entre 2 y 7. Sin embargo en un análisis de las publicaciones de casos de dengue fatal en viajeros desde 1995 a 2020, sobre un total de 9 eventos, 7 ocurrieron en pacientes con infecciones primarias.³²

En todos los casos, la indicación de vacunación deberá realizarse luego de una evaluación individual del viajero por personal de salud especializado en el tema.

Vacunación

La Estrategia de Gestión Integrada (EGI. Dengue, Organización Panamericana de la Salud) es un modelo para fortalecer los programas nacionales con el objetivo de reducir la morbimortalidad, la carga social y económica generada por los brotes de DENV y ha incorporado a las vacunas como uno de sus componentes.³³ (Ver Figura 5)

Figura 5. Estrategia de Gestión Integrada para la Prevención y Control del Dengue ³⁴



Vacunas

Vacuna quimérica tetravalente Dengvaxia® (CYD-TDV)

Fue la primera vacuna, desarrollada por el laboratorio Sanofi Pasteur, aprobada para la prevención del Dengue en México en 2015,³⁵ por la Administración Nacional de Alimentos, Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT) en Argentina en el año 2017,³⁶ por la Agencia Europea de Medicamento (EMA) en 2018³⁷ y por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) en 2019.³⁸ Su comercialización ha sido autorizada a la fecha por los organismos regulatorios de unos 20 países.³⁹ En Argentina no está disponible.

En el año 2017 se publicaron los resultados de un análisis que evidenció que el subgrupo de participantes que eran seronegativos antes de la administración de la primera dosis de vacuna tenía mayor riesgo de padecer dengue grave y ser hospitalizados que el de los participantes no vacunados.⁴⁰ Por ello, El Comité Asesor Global en Seguridad de las Vacunas (GACVS) de la OMS concluyó que individuos sin infección previa por virus salvajes de Dengue, es decir seronegativos, no deben recibir esta vacuna. Esta decisión fue refrendada por el Grupo Asesor Estratégico de Expertos en Inmunización (SAGE) de la OMS y publicada en un documento de posición en

septiembre de 2018. En éste se incluye también la alternativa que en aquellos países que no dispongan de estudios serológicos previos a la vacunación, sólo se administre la vacuna si las tasas de seroprevalencia son >80% para la edad de 9 años.⁴¹

Vacuna quimérica tetravalente QDENGAR[®] (TAK-003)

Fue desarrollada y producida por el Laboratorio Takeda. Se aprobó en Indonesia en agosto 2022,⁴² por la EMA en diciembre 2022,⁴³ por el Reino Unido en enero 2023⁴⁴ y por la Agencia Regulatoria de Brasil (ANVISA) en marzo 2023.⁴⁵ En Argentina la ANMAT la aprobó en abril de 2023 para su uso en mayores de 4 años de edad ⁴⁶ y estará disponible a corto plazo.

Agente Inmunizante

Vacuna quimérica tetravalente Dengvaxia[®] (CYD-TDV)

Es una vacuna tetravalente de virus vivos atenuados. Se elaboró con tecnología de ADN recombinante y reemplaza varias secuencias genéticas (premembrana –preM- y de la envoltura –E-) en el genoma de virus de la vacuna contra la fiebre amarilla con las secuencias homólogas de los cuatro serotipos de virus del dengue.⁴⁷

Vacuna quimérica tetravalente QDENGAR[®] (TAK-003)

Es una vacuna tetravalente basada en una cepa atenuada de DENV-2 aislada de un paciente en Tailandia (DENV-2 I 6681) que proporciona la estructura genética para los cuatro virus de la misma.^{48,49} La atenuación en el laboratorio se obtuvo después de 53 pasajes en serie en células primarias de riñón de perro (DEN-2 PDK-53).⁴⁹ Las otras tres cepas de la vacuna (TDV-1, TDV-3 y TDV-4) son recombinantes que se generaron al reemplazar los genes que expresan las proteínas de prM y E del componente de TDV-2 por los respectivos de DENV-1, DENV-3 y DENV-4.⁴⁸

Eficacia e Inmunogenicidad

Vacuna quimérica tetravalente Dengvaxia[®] (CYD-TDV)

Eficacia

La eficacia clínica (EV) de Dengvaxia[®] se evaluó en 3 estudios: uno de Fase IIb (CYD23) en

Tailandia y 2 estudios pivotaes de Fase III, CYD14 en Asia (Indonesia, Malasia, Filipinas, Tailandia, Vietnam) y CYD15 en América Latina (Brasil, Colombia, Honduras, México, Puerto Rico).⁵⁰

En el estudio de Fase IIb, un total de 4.002 sujetos de 4 a 11 años de edad fueron aleatorizados para recibir Dengvaxia o un control, independientemente de la infección previa por dengue. De éstos, 3.285 sujetos tenían entre 6 y 11 años de edad (2.184 en el grupo vacunado y 1.101 en el grupo control).⁵¹

En los dos estudios pivotaes de Fase III (CYD14 y CYD15), 19.107 personas que recibieron Dengvaxia® (5.193 en CYD14 y 13.914 en CYD15) y 9.538 sujetos que recibieron placebo (2.598 en CYD14 y 6.940 en CYD15) tenían entre 6 y 16 años de edad.⁵¹

Al comienzo de los estudios CYD14 y CYD15, la seroprevalencia del dengue para la población general en los sitios de ensayo osciló entre 52,8 % y 81,1 % en CYD14 (Asia-Pacífico) y entre 55,7 % y 92,7 % en CYD15 (América Latina).⁵¹

Los resultados de la EV según el criterio principal de valoración (casos de dengue confirmado virológicamente [DCV] sintomáticos que ocurrieron durante el período de 25 meses después de la primera dosis) en sujetos de 6 a 16 años de edad (cualquier estado serológico al inicio) fue para los estudios CYD14 [63,3% (IC 95%, 54,9-70,2)], CYD15 [64,7% (IC 95%, 58,7-69,8)] y CYD23 [32,1% (IC 95%, -1,7-54,4)].⁵¹

Los resultados de la EV según el análisis exploratorio de casos de DCV sintomáticos ocurridos durante el período de 25 meses después de la primera dosis en sujetos de 6 a 16 años de edad, seropositivos al inicio del estudio, fue para el subconjunto de estudios de inmunogenicidad CYD14 [75,6% (IC 95%, 49,6-88,8)], CYD15 [83,7% (IC 95%, 62,2-93,7)] y CYD23 [81,6% (IC 95%, -12,6-98,2)].⁵¹

Los cuatro serotipos contribuyeron a la EV general. Los datos son limitados porque el estado inmunológico inicial se recopiló inicialmente en un subconjunto limitado de sujetos. La EV frente a DCV sintomática debida al serotipo 1 [76,8% (IC 95%, 46,1-90,0)] y al serotipo 2 [55,5% (IC 95%, -15,5-82,8)] es menor en comparación con los serotipos 3 [89,6% (IC 95%, 63,7-97,0)] y el serotipo 4 [96,5 (IC 95%, 73,4-99,5)] durante el período de 25 meses después de la primera dosis, para sujetos de 6 a 16 años que son seropositivos al inicio (subgrupo de inmunogenicidad de los estudios CYD14, CYD15 y CYD23).⁵¹

La EV tiende a ser ligeramente menor en los niños de 6 a 8 años en comparación con los de 9 a 16 años.⁵¹ En este grupo con una infección previa por DENV, mostró una eficacia de alrededor del 80% contra desenlaces de dengue sintomático virológicamente confirmado, hospitalización por dengue y dengue grave.⁴⁷ (Ver tabla 1)

Tabla 1. EV en el grupo de edad 9 -16 años⁴⁷

| Desenlace | Eficacia de la vacuna (IC 95 %) |
|---------------------------------------|---------------------------------|
| Enfermedad virológicamente confirmada | 82% (67%–90%) |
| Hospitalización | 79% (69%–86%) |
| Enfermedad grave | 84% (63%–93%) |

No se ha realizado ningún estudio de eficacia clínica en personas de 17 a 45 años de áreas endémicas. La EV clínica se basa en la extrapolación de datos de inmunogenicidad.⁵¹

Inmunogenicidad

Induce respuestas de células TCD4 y de anticuerpos contra las proteínas estructurales de DENV.¹⁶

En 10 ensayos clínicos de fase II y 6 de fase III realizados en países endémicos (de Asia Pacífico y América Latina) y no endémicos (EE.UU. y Australia) de dengue, en participantes entre 9 meses y 60 años de edad, se observaron los perfiles de inmunogenicidad luego de 3 dosis de la vacuna administradas con 6 meses de diferencia.⁵²

Los títulos de anticuerpos neutralizantes del dengue en sueros fueron determinados en laboratorios centralizados utilizando la prueba de neutralización de reducción de placa del 50% (PRNT50, por sus siglas en inglés) y se presentaron como títulos medios geométricos (GMT, por sus siglas en inglés) en la línea de base, 28 días después de la tercera dosis, y luego anualmente hasta 4 años después de la tercera dosis en algunos estudios.⁵²

El estado serológico inicial (antes de la primera inyección) se definió como: dengue seropositivo si el valor de PRNT50 era ≥ 10 [1/dil] (el límite inferior de cuantificación, LIC), respecto al menos a un serotipo y seronegativo, si el valor de PRNT50 era <límite inferior de cuantificación respecto a cualquiera de los 4 serotipos.⁵¹

La vacuna mostró respuestas de anticuerpos neutralizantes contra los 4 serotipos del dengue; los títulos (GMT) aumentaron desde el inicio hasta después de la dosis 3 y se vieron influenciados por la edad, la seropositividad inicial al dengue y la región, siendo estos más altos en adultos y adolescentes en comparación con niños y lactantes en zonas endémicas (los estudios en regiones no endémicas se realizaron sólo en adultos). Sin embargo, lo contrario tendía a ocurrir en aquellos que eran seronegativos al inicio del estudio.⁵²

Aunque los participantes seropositivos previos tuvieron GMT más altos que los seronegativos con posterioridad a la tercera dosis, la magnitud del aumento de la respuesta inmunitaria fue

mayor en los participantes del último grupo de participantes. Estas observaciones fueron consistentes en todos los estudios y grupos de edad, excepto en lactantes y niños pequeños, donde no hay suficientes datos disponibles para sacar conclusiones.⁵²

El efecto de la seropositividad a otros flavivirus al inicio fue investigado a pesar del bajo número de participantes que eran seronegativos para dengue, pero seropositivos para fiebre amarilla. No se pudo establecer claramente, ni descartar ningún efecto sobre la respuesta inmune al dengue en aquellos individuos con exposición previa a otros flavivirus.⁵²

En los 2 estudios de fase 3, los GMT disminuyeron inicialmente durante los 2 primeros años posteriores a la tercera dosis, pero parecen estabilizarse o aumentar ligeramente de nuevo en el tercer año. Los GMT persistieron entre 1,2 y 3,2 veces más que los niveles iniciales hasta 4 años después de la tercera dosis en otros estudios realizados en países endémicos de dengue.⁵²

Es importante remarcar que no se ha establecido un correlato inmunológico de protección contra la enfermedad.⁵¹

Vacuna quimérica tetravalente QDENGGA® (TAK-003)

Eficacia

El estudio de EV de inmunización tetravalente contra el dengue (TIDES, por sus siglas en inglés) es de fase 3, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, en regiones endémicas de Asia y América Latina. Evalúa la seguridad y eficacia de dos dosis (0 y 90 días) de TAK-003 para prevenir el DCV sintomático en niños y adolescentes (n=20.099 fueron aleatorizados, n=20.071 recibieron al menos una dosis de la vacuna, de 4 a 16 años).⁴⁸

La primera parte del estudio analizó la EV para prevenir DCV 12 meses después de la segunda dosis (criterio de valoración primario), la segunda parte duró otros 6 meses y evaluó la EV de acuerdo con la gravedad de la enfermedad, serotipo y estado serológico inicial a partir de los 30 días y hasta 18 meses después de la segunda dosis (criterios de valoración secundarios). La tercera parte evalúa la EV y seguridad a largo plazo durante 3 años adicionales para completar un total de 4,5 años. El estudio TIDES aún está en curso y se ha iniciado una extensión para evaluar el efecto de una dosis de refuerzo de TAK-003 (NCT02747927), habida cuenta de que se pudo verificar una disminución de la eficacia hacia el segundo año posterior a la primovacuna.⁴⁸

El criterio de valoración primario del estudio fue alcanzado. La EV general a partir de los 30 días después de la segunda dosis y hasta el final de la primera parte del estudio, 12 meses después de la segunda vacunación, fue del 80,2% (IC 95%, 73,3-85,3).⁴⁸ Los resultados de los criterios de valoración secundarios, 18 meses después de la vacunación, mostraron que la eficacia global de

la vacuna fue del 73,3% (IC 95%, 66,5-78,8), 76,1% (IC 95%, 68,5-81,9) en individuos que eran seropositivos al inicio del estudio y 66,2% (IC 95%, 49,1-77,5) en individuos que eran seronegativos al inicio del estudio.⁵³ La eficacia de la vacuna fue del 90,4% (IC 95%, 82,6-94,7) contra la hospitalización por dengue y del 85,9% (IC 95%, 31,9-97,1) contra el dengue hemorrágico (DH).⁵³ La EV varió según los serotipos (Tabla 2). Los criterios de valoración secundarios de EV por serotipo se cumplieron para DENV 1-3, pero no fueron concluyentes frente a DENV-4.⁵³

Tabla 2. Criterios de valoración secundarios de la EV, 18 meses después de la vacunación, por serotipo⁵³

| Serotipo | Eficacia Vacunal (EV) | IC 95% |
|----------|-----------------------|------------|
| DENV-1 | 69,8% | 54,8–79,9 |
| DENV-2 | 95,1% | 89,9–97,6 |
| DENV-3 | 48,9% | 27,2–64,1 |
| DENV-4 | 51,0% | -69,4–85,8 |

En la Tabla 3 se presentan los resultados de EV 18 meses postvacunación según estado serológico y por serotipo de DENV.

Tabla 3. Análisis exploratorio hasta el final de la parte 2, 18 meses después de la vacunación: EV por estado serológico y serotipo⁵³

| Serotipo | EV (IC 95%) | |
|----------|--------------------|----------------------|
| | Seropositivos | Seronegativos |
| DENV-1 | 72,0% (52,2–83,6) | 67,8% (40,3–82,6) |
| DENV-2 | 93,7% (86,1–97,1) | 98,1% (85,8–99,7) |
| DENV-3 | 61,8% (43,0–74,4) | -68,2% (-318,9–32,4) |
| DENV-4 | 61,2% (-44,3–89,6) | --- |

- No se demostró EV para DENV-3 en participantes inicialmente seronegativos
- El análisis de la EV por estado serológico no se realizó para DENV-4 debido al reducido número de casos.

Debe señalarse que no hay datos de eficacia en individuos mayores de 16 años. La aprobación entre los 17 y 60 años se basa en la extrapolación de datos de inmunogenicidad de estudios realizados en localidades endémicas y no endémicas, aplicando criterios de inmunopuente. Estos estudios verificaron la no inferioridad en la respuesta inmunogénica para la población entre 17 y 60 años.⁵⁴ La eficacia y seguridad en mayores de 60 años no ha sido estudiada.

Inmunogenicidad

La vacuna está diseñada para inducir respuestas inmunes protectoras humorales y celulares contra los cuatro serotipos del dengue. Además, el uso de DENV-2 como columna vertebral para la vacuna puede conferir protección adicional contra el dengue ya que contiene los genes para las proteínas conservadas no estructurales (NS). Se ha demostrado que las proteínas NS son importantes en la generación de respuestas mediadas por células T para la infección por dengue. También los anticuerpos contra NS1 se han asociado con respuestas inmunitarias humorales de protección cruzada.⁵⁵

En el estudio TIDES, los GMT fueron similares a las observados en estudios previos de la misma formulación de vacuna, y el 99,5% de los participantes que eran seronegativos al inicio mostraron seropositividad tetravalente un mes después de la segunda dosis de la vacuna. Los GMT más altos se observaron contra DENV-2, independientemente de la línea de base del estado serológico.⁴⁸

En el grupo seronegativo basal, el análisis de los GMT a los 9, 15 y 27 meses mostró una tendencia general de disminución en el tiempo de DEN-2, mientras que los GMT para DENV-1, DENV-3 y DENV-4 permanecieron relativamente estables en los vacunados.⁵⁶

Hubo cambios mínimos en las tasas de seropositividad tetravalente de 91,3% en el mes 9 y 85,9% en el mes 27. La exploración adicional no sugirió ninguna diferencia notable en GMT o tasas de seropositividad entre los diferentes grupos de edad seronegativas al inicio del estudio.⁵⁶

En un estudio de fase 2 a gran escala, TAK-003 generó la producción de anticuerpos neutralizantes para los cuatro serotipos de DENV. Estos anticuerpos persistieron durante al menos 4 años después de la vacunación, independientemente del estado serológico inicial.⁵⁷

Persistencia

Vacuna quimérica tetravalente Dengvaxia® (CYD-TDV)

En un análisis post-hoc de eficacia a largo plazo durante la fase de expansión de vigilancia de los estudios de Fase III, CYD14 y CYD15, los GMT persistieron después de la dosis 1 de la vacuna

hasta 5 años y el comienzo del 6to año en personas de 6 años de edad y mayores. Los GMT dependieron de la edad y el estado serológico de dengue al inicio del estudio. En el grupo de seronegativos, la eficacia de la vacuna fue nula o modesta.⁵⁸

Por otro lado, se evaluó el efecto de una dosis de refuerzo en sujetos, que vivían en áreas endémicas después de un esquema de 3 dosis, cuyo resultado fue variable entre los serotipos y los estudios.^{59,60}

En el estudio CYD63, en individuos de 9 a 45 años al recibir la primera dosis del esquema de 3 dosis, los GMT aumentaron en todos los serotipos. Se demostró la no inferioridad para los serotipos 1, 3 y 4, pero no para el serotipo 2. Estos datos muestran que el refuerzo administrado después de 5 años o más tendió a restaurar los GMT a niveles observados después de la 3a dosis.⁵⁹

En otro estudio, en sujetos entre 9 y 50 años, una dosis de refuerzo 1 o 2 años después del régimen de vacunación primaria de tres dosis demostró la no inferioridad para los serotipos 2 y 3 pero no para los serotipos 1 y 4. Por lo tanto, no provocó un efecto de refuerzo consistente y significativo contra todos los serotipos del dengue en los participantes seropositivos para el dengue al inicio del estudio.⁶⁰

El motivo de la falta/limitación del efecto de refuerzo con Dengvaxia sigue sin entenderse en términos de mecanismos e implicancias clínicas.⁵¹

Vacuna quimérica tetravalente QDENGGA® (TAK-003)

En el estudio TIDES la EV (para dengue sintomático), dos años después de la vacunación (~27 meses desde la primera dosis), fue del 72,7% (IC 95%, 67,1–77,3). En seropositivos al inicio 74,8% (IC 95%, 68,6–79,8) y en seronegativos 67% (IC 95%, 53,6–76,5).⁵⁶ La eficacia para prevenir hospitalización por dengue fue del 89,2% (IC 95%, 82,4–93,3), 90% (IC 95%, 81,9–94,5) en los participantes inicialmente seropositivos y 87% (IC 95%, 70,1–94,3) en los seronegativos.⁵⁶

En el año 1 y el año 2, la eficacia fue similar independientemente de estado serológico contra DENV-1 o DENV-2, y sin eficacia contra DENV-3 en seronegativos basales. La eficacia contra DENV-4 no pudo ser establecida debido a los escasos casos identificados de infección por este serotipo durante el estudio.⁵⁶

De acuerdo con los datos de tres años de seguimiento después de la vacunación, desde la primera dosis hasta el tercer año después de la segunda dosis, la eficacia por cada 100 persona-años fue 62,0% (IC 95%, 56,6–66,7) contra la DCV. En seropositivos al inicio 65% (IC 95%, 58,9–70,1) y en seronegativos 54,3% (IC 95%, 41,9–64,1). La eficacia contra la hospitalización por DCV fue 83,6% (IC 95%: 76,8–88,4), en seropositivos iniciales 86% (IC 95%, 78,4–91,0) y en seronegativos 77,1% (IC 95%, 58,6–87,3).⁶¹ La falta de eficacia previamente observada contra DENV-3 en los seronegativos al inicio del estudio continuó hasta el tercer año. La evaluación del

desempeño de la vacuna contra DENV-4 en seronegativos estuvo limitada por el reducido número de casos.⁶¹

TAK-003 demostró una eficacia sostenida, hasta 4,5 años contra la hospitalización por dengue y dengue en general, independientemente del estado serológico inicial. La eficacia declinó en forma variable según el serotipo.^{62,63}

Indicaciones y edad de la primovacunación

Vacuna quimérica tetravalente Dengvaxia® (CYD-TDV)

Está indicada para la prevención del dengue causada por cualquier serotipo del virus en personas entre los 6 y los 45 años de edad con antecedente de infección previa por DENV, confirmada por una prueba, ya sea documentada en la historia clínica o realizada antes de la vacunación.⁵¹

Vacuna quimérica tetravalente QDENGGA® (TAK-003)

Está indicada para la prevención del dengue causada por cualquier serotipo del virus en personas mayores de 4 años de edad.⁴⁶

Dosis, Vías de administración y Presentación

Vacuna quimérica tetravalente Dengvaxia® (CYD-TDV)

Deben administrarse tres dosis con intervalos de 6 meses (0, 6 y 12 meses) de 0,5 mL cada una, por vía subcutánea, preferentemente en la región deltoidea. . Se presenta liofilizada para reconstituir con una solución estéril de cloruro de sodio (jeringa prellenada) en vial monodosis y multidosis.⁵¹

Vacuna quimérica tetravalente QDENGGA® (TAK-003)

Deben administrarse dos dosis (0 y 3 meses) de 0,5 mL cada una, por vía subcutánea, preferentemente en la región deltoidea.

Es una vacuna de 2 componentes, un vial que contiene la vacuna liofilizada y un vial o jeringa prellenada que contiene el diluyente (solución de cloruro de sodio al 0,22%).⁴⁶

Revacunación

Vacuna quimérica tetravalente Dengvaxia® (CYD-TDV)

La necesidad de una dosis de refuerzo no ha sido establecida.⁵¹

Vacuna quimérica tetravalente QDENGGA® (TAK-003)

La necesidad de una dosis de refuerzo no ha sido establecida.⁴⁶

Seguridad

Vacuna quimérica tetravalente Dengvaxia® (CYD-TDV)

En sujetos de 6 a 45 años de edad, las reacciones notificadas con mayor frecuencia, independientemente del estado serológico contra el dengue antes de la vacunación, fueron cefalea (51%), dolor en el sitio de inyección (49%), malestar general (41%), mialgia (41%), astenia (32%) y fiebre (14%). Las reacciones adversas ocurrieron en los 3 días posteriores a la vacunación, excepto fiebre, que se presentó dentro de los 14 días posteriores a la inyección. Las reacciones adversas fueron generalmente de gravedad leve a moderada y de corta duración (0 a 3 días). Las reacciones adversas sistémicas tendieron a ser menos frecuentes después de la segunda y tercera aplicación en comparación con la primera. Muy raramente se han notificado reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas. En general, se observaron las mismas reacciones adversas, pero con menor frecuencia, en individuos seropositivos al dengue.

En un análisis exploratorio de seguimiento a largo plazo desde la primera inyección en tres estudios de eficacia, se observó un riesgo incrementado de hospitalización por dengue, incluido el dengue clínicamente grave en sujetos vacunados sin infección previa por dengue. Los datos obtenidos en los estudios clínicos pivotaes muestran que, durante un periodo de 6 años, en sujetos sin infección previa por dengue, el riesgo de dengue grave se incrementa en sujetos de 6 a 16 años de edad vacunados con esta vacuna comparado con sujetos no vacunados en el mismo grupo de edad. Las estimaciones del análisis a largo plazo sugieren que la presentación de un riesgo mayor se produjo principalmente durante el tercer año tras la primera inyección. No se observó este aumento del riesgo en personas con infección previa por el virus del dengue.⁵¹

Vacuna quimérica tetravalente QDENGGA® (TAK-003)

En los estudios clínicos los eventos adversos notificados con más frecuencia, en sujetos entre los 4 y los 60 años de edad, fueron dolor en el sitio de la inyección (50%), cefalea (35%), mialgia (31%), eritema en el sitio de la aplicación (27%), malestar general (24%), astenia (20%) y fiebre (11%). Ocurrieron generalmente en los 2 días posteriores a la inyección, de gravedad leve a

moderada, duración corta (1 a 3 días) y menos frecuentes después de la segunda dosis de la vacuna que después de la primera.⁴⁶

En el estudio clínico DEN-205, se observó viremia transitoria después de la vacunación en el 49% de los participantes del estudio sin antecedentes de dengue y en el 16% de los participantes del estudio seropositivos basales. La viremia por lo general comenzó en la segunda semana después de la primera inyección y tuvo una duración media de 4 días y se asoció con síntomas transitorios, de leves a moderados, como cefalea, artralgias, mialgias y exantema en algunos sujetos. En raras ocasiones se ha observado con posterioridad a la segunda dosis. No se identificaron eventos relacionados con la seguridad luego de tres años de la segunda dosis.⁶¹ Cabe aclarar que a los 54 meses después de la segunda dosis de la vacuna, si bien no tuvo significancia estadística, una mayor proporción de vacunados seronegativos basales fueron hospitalizados con infección confirmada por serotipo 3 en comparación con el grupo placebo.⁶²

Contraindicaciones

Vacuna quimérica tetraivalente Dengvaxia® (CYD-TDV)

- Hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes o tras la administración previa de Dengvaxia® o de una vacuna que contenga los mismos componentes.
- Personas con inmunodeficiencia mediada por células congénita o adquirida, incluidas terapias inmunosupresoras como quimioterapia o altas dosis de corticosteroides sistémicos (p. ej., 20 mg o 2 mg/kg de prednisona durante 2 semanas o más) dentro de las 4 semanas anteriores a la vacunación.
- Individuos con infección por VIH sintomática o asintomática cuando se acompaña con evidencia de deterioro de la función inmunológica.
- Embarazadas (las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante al menos un mes después de cada dosis).
- Lactancia materna.⁵¹

Precauciones

La administración de la vacuna debe posponerse en individuos con enfermedad febril aguda moderada a grave.

Los tapones de las jeringas precargadas contienen un derivado del látex natural, que puede causar reacciones alérgicas en personas sensibles al látex.⁵¹

Vacuna quimérica tetravalente QDENGAR (TAK-003)

Hipersensibilidad a las sustancias activas o cualquiera de los excipientes de la vacuna o hipersensibilidad a una dosis previa de Qdenga®.

- Personas con deficiencia inmune congénita o adquirida, incluyendo tratamientos inmunosupresores tales como quimioterapia o dosis altas de corticoides (20 mg/día o 2 mg/kg/día de prednisona por 2 semanas o más) dentro de las 4 semanas antes de la vacunación como con otra vacuna de virus vivos atenuados.
- Individuos con infección por VIH sintomática o asintomática cuando se acompaña con evidencia de función inmune alterada.
- Embarazadas
- Lactancia materna⁴⁶

Precauciones

La vacunación debe posponerse en sujetos que padezcan una enfermedad febril aguda grave.⁴⁶

Uso simultáneo con otras vacunas

Vacuna quimérica tetravalente Dengvaxia® (CYD-TDV)

Si se administra con otra vacuna al mismo tiempo deben utilizarse diferentes sitios de aplicación.

Se puede coadministrar con vacuna triple bacteriana acelular (dTpa). Con vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH), recombinante bivalente y tetravalente no se pudo evaluar la inferioridad de la respuesta inmune humoral a los 28 días después de la última inyección porque el número de sujetos evaluables fue limitado. Los análisis de inmunogenicidad en el grupo de administración concomitante y en el grupo de administración secuencial fueron únicamente descriptivos. No hubo evidencia de una mayor tasa de reactogenicidad o cambio en el perfil de seguridad de las vacunas cuando las vacunas dTpa o contra el VPH se administraron concomitantemente con Dengvaxia® en ninguno de los estudios.⁵¹ Tampoco se han visto modificaciones relevantes en la reactogenicidad o el perfil de seguridad en el uso simultáneo con vacunas de fiebre amarilla en adultos⁶⁴ y niños de 12 meses.⁶⁵

Vacuna quimérica tetravalente QDENGAR (TAK-003)

Si se administra con otra vacuna al mismo tiempo deben utilizarse diferentes sitios de inyección.

Puede coadministrar con la vacuna contra la hepatitis A (estudiada en adultos 18-60 años)⁶⁶ y contra la fiebre amarilla.⁶⁷ En un estudio clínico que incluyó aproximadamente 300 sujetos, recibieron concomitantemente la vacuna contra la fiebre amarilla 17D, no hubo efecto en las tasas de seroprotección de la fiebre amarilla pero las respuestas de anticuerpos contra el dengue se redujeron. Para DENV-1 no se cumplieron los criterios de no inferioridad.⁶⁷ El significado clínico de estos hallazgos es desconocido.

Conservación y presentación

Vacuna quimérica tetravalente Dengvaxia® (CYD-TDV)

Conservar en la heladera entre 2°C y 8°C. No congelar.

Almacenar en el empaque original para protegerlo de la luz.

En la presentación monodosis, después de la reconstitución con el disolvente proporcionado, debe utilizarse inmediatamente. En la presentación multidosis se debe mantener en la heladera (entre 2°C y 8°C) y utilizarse en las 6 horas siguientes.⁵¹

Vacuna quimérica tetravalente QDENGGA® (TAK-003)

Conservar en la heladera entre 2°C y 8°C. No congelar.

Almacenar en el empaque original para protegerlo de la luz.

Después de la reconstitución con el disolvente proporcionado debe utilizarse inmediatamente y hasta un período máximo de 2 horas a temperatura ambiente.⁴⁶

Vacunas en desarrollo

Existen alrededor de 15 vacunas en desarrollo contra el dengue que introducen nuevas estrategias de inmunización al escenario tradicional. Las candidatas más avanzadas son TDV003/005, dos vacunas de virus vivos atenuados.⁶⁸ Cabe aclarar que una vacuna inactivada de GSK ha sido discontinuada de la investigación.

Las vacunas TV003/TV005 fueron desarrolladas por el Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas de los EE.UU. (NIAID, por sus siglas en inglés).⁶⁸

En contraste con la utilización de un solo vector principal común, como en las vacunas licenciadas a la fecha, los investigadores del NIAID tomaron un enfoque diferente en el desarrollo de las vacunas de dengue tetravalentes de virus vivos atenuados.⁶⁹ Generaron tres cepas virales del dengue de tipo salvaje atenuadas a través de la eliminación de una serie de 30/31 nucleótidos de la región 3' no traducida (UTR, por sus siglas en inglés) y mutaciones adicionales en proteínas no estructurales: rDENV1 Δ 30, rDENV3 Δ 30/31 y rDENV4 Δ 30. Como rDENV2 Δ 30 no resultó ser una cepa suficientemente atenuada, el componente DENV-2 de esta vacuna fue obtenido al sustituir los genes de prM y E de DENV-2 en el esqueleto rDENV4 Δ 30 para generar la cepa quimérica rDENV2/4 Δ 30.⁶⁸

Por otro lado, rDENV2/4 Δ 30 mostró la tasa más baja de seroconversión (76%), en comparación con los otros serotipos (92% para DENV-1, 97% para DENV-3, 100% para DENV-4) en TV003; por ello se incrementó 10 veces la dosis en TV005.⁶⁸⁻⁷⁰ Este aumento de la dosis mejoró la replicación y la subsiguiente inmunogenicidad de rDENV2/4 Δ 30 (90%) y dio como resultado una respuesta más equilibrada.⁷⁰ Por lo tanto, TV003 y TV005 son dos formulaciones de vacunas diferentes, que solo difieren en la dosis del componente DENV2.⁶⁸

Aunque una dosis de refuerzo de TV003 administrada a los 6 meses aumentó las tasas de seroconversión de DENV2 del 76% al 94%, no se encontró que una segunda dosis contribuyera a aumentar significativamente los títulos medios máximos de anticuerpos neutralizantes para cualquier serotipo.⁶⁹

Al estar formulada con tres serotipos homólogos de DENV (DENV1, DENV3 y DENV4), la vacuna TV003 indujo respuestas amplias y cruzadas de células T. Cada componente de la vacuna tetravalente TV003 provocó respuestas de células T CD8+ detectables comparables a la infección natural por dengue.⁶⁹

El evento adverso observado más frecuentemente en los estudios clínicos Fase I y II fue la erupción cutánea maculopapular leve en el 61 al 79% de los vacunados. Menos comunes fueron neutropenia leve y temporal y niveles séricos elevados de alanina aminotransferasa.⁶⁸

TV003 ha sido licenciada de forma independiente a diferentes empresas para diferentes regiones geográficas tales como Merck, Sharp & Dohme, el Instituto Butantan de Brasil (TV003 del NIAID y la elaborada por Butantán-Butantán DV, análoga pero no igual).⁶⁸

Asimismo, acaba de ser publicado un estudio de fase I llevado a cabo por India, con un producto manufacturado por el Serum Institute[CRBI] de ese país asiático.⁷¹

A continuación, en relación a la vacuna TAK-003 (Takeda), presentamos los aspectos destacados de la Reunión del Grupo Asesor de Expertos en Inmunización (SAGE por sus siglas en inglés) de la OMS llevada a cabo del 25-29 de septiembre de 2023.⁷²

(El informe completo se publicará en el Weekly Epidemiological Record del 1 de diciembre de 2023, debiendo considerarse definitiva únicamente la redacción del informe completo).

- La vacuna tetravalente viva atenuada contra el dengue desarrollada por Takeda (TAK-003) ha demostrado eficacia contra los cuatro serotipos del virus en niños seropositivos al inicio (4-16 años) en países endémicos y contra los serotipos 1 y 2 en niños seronegativos al inicio.
- En niños seronegativos iniciales, el estudio de la vacuna no demostró eficacia contra la enfermedad sintomática contra los serotipos 3 y 4 y la hospitalización por el serotipo 3; hubo muy pocos casos de serotipo 4 hospitalizados para evaluar la eficacia. No se puede descartar el riesgo potencial de un aumento de la enfermedad debido a los serotipos 3 y 4 en niños vacunados seronegativos.
- SAGE recomendó que se considere la introducción de la vacuna en entornos con alta carga de morbilidad por dengue y alta intensidad de transmisión para maximizar el impacto en la salud pública y minimizar cualquier riesgo potencial en personas seronegativas.
- SAGE recomendó que la vacuna se administre a niños de 6 a 16 años de edad. Dentro de este rango de edad, la vacuna debe introducirse aproximadamente 1 a 2 años antes del pico de incidencia específica de la edad de hospitalizaciones relacionadas con el dengue. La vacuna debe administrarse en un esquema de 2 dosis con un intervalo de 3 meses entre dosis.
- SAGE recomendó que la introducción de la vacuna se acompañe de una estrategia de comunicación bien diseñada y con participación de la comunidad.
- Se deben realizar estudios posteriores a la autorización para estudiar mejor la eficacia y seguridad de la vacuna contra los serotipos 3 y 4.

La vacunación debe ser parte de una “Estrategia de gestión integrada para la prevención y control del dengue”.

Teniendo en cuenta la evidencia y los datos disponibles a la fecha en relación a la vacuna QDENGGA se destacan los siguientes aspectos:

1. Los estudios de eficacia se llevaron a cabo en individuos entre los 4 y los 16 años de edad.
2. Se observó adecuada eficacia clínica global, sin discriminar el serotipo causante de infección, para prevenir enfermedad en general e internación independientemente del seroestado previo, aunque la eficacia clínica fue mayor en individuos seropositivos al inicio del estudio.
3. En individuos seronegativos no demostró eficacia contra DENV-3 y no hay datos de eficacia y seguridad para DENV-4, debido a la baja incidencia de casos por este serotipo durante el estudio de fase III.
4. A la fecha, no se registra aumento de casos de dengue grave y hospitalización con significado estadístico en individuos seronegativos que recibieron la vacuna.
5. Las evidencias entre los 17 y 60 años surgen de estudios puente de inmunogenicidad.
6. No se dispone de datos de seguridad y eficacia en personas mayores de 60 años.
7. En nuestro país ha sido aprobada por ANMAT para su uso a partir de los 4 años sin límite de edad.
8. Está contraindicada en pacientes inmunocomprometidos, embarazo y lactancia.

Consideraciones para su indicación

- A.** *Individuos de 4 a 60 años de edad que habiten en áreas con riesgo de transmisión, idealmente (ver punto 2) con infección previa.*
- B.** *Viajeros a áreas endémicas de 4 a 60 años de edad, idealmente (ver punto 2) con infección previa dependiendo de: destino, serotipos circulantes, estación del año, tiempo de estadía y características del viajero (mayor riesgo en aquellos que visitan familiares y amigos). Es importante tener en cuenta el tiempo necesario que permita completar preferentemente el esquema de 2 dosis para lograr una adecuada inmunización previa al viaje.*

13 de octubre de 2023

Para ver sólo la información sobre la vacuna TAK-003 (Takeda) ver Anexo I

Referencias

1. Centers for Disease Control and Prevention. Acerca del Dengue: Lo que debe saber. CDC. Published June 14, 2023. Accessed August 24, 2023. <https://www.cdc.gov/dengue/es/about/index.html>
2. Organización Mundial de la Salud. Dengue y dengue grave. Dengue y dengue grave. Published September 23, 2021. Accessed August 24, 2023. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
3. Izmirly AM, Alturki SO, Alturki SO, Connors J, Haddad EK. Challenges in Dengue Vaccines Development: Pre-existing Infections and Cross-Reactivity. *Front Immunol*. 2020;11:1055. doi:10.3389/fimmu.2020.01055
4. Gardella-Garcia CE, Perez-Ramirez G, Navarrete-Espinosa J, et al. Specific genetic markers for detecting subtypes of dengue virus serotype-2 in isolates from the states of Oaxaca and Veracruz, Mexico. *BMC Microbiol*. 2008;8:117. doi:10.1186/1471-2180-8-117
5. Waman VP, Kolekar P, Ramtirthkar MR, Kale MM, Kulkarni-Kale U. Analysis of genotype diversity and evolution of Dengue virus serotype 2 using complete genomes. *PeerJ*. 2016;4:e2326. doi:10.7717/peerj.2326
6. Li L, Guo X, Zhang X, et al. A unified global genotyping framework of dengue virus serotype-1 for a stratified coordinated surveillance strategy of dengue epidemics. *Infect Dis Poverty*. 2022;11(1):107. doi:10.1186/s40249-022-01024-5
7. Ministerio de Salud, Argentina. Dengue en Argentina: caracterización epidemiológica, clínica y virológica del brote actual. Ministerio de Salud, Argentina; 2023. Accessed August 24, 2023. https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2023-04/20230418_Alerta_dengue.pdf
8. Normile D. Tropical medicine. Surprising new dengue virus throws a spanner in disease control efforts. *Science*. 2013;342(6157):415. doi:10.1126/science.342.6157.415
9. Yuan K, Chen Y, Zhong M, Lin Y, Liu L. Risk and predictive factors for severe dengue infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(4):e0267186. doi:10.1371/journal.pone.0267186
10. Reiter P, Lathrop S, Bunning M, et al. Texas Lifestyle Limits Transmission of Dengue Virus. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(1):86-89. doi:10.3201/eid0901.020220
11. Mutebi JP, Wilke ABB, Ostrum E, et al. Diel activity patterns of two distinct populations of *Aedes aegypti* in Miami, FL and Brownsville, TX. *Sci Rep*. 2022;12(1):5315. doi:10.1038/s41598-022-06586-w
12. Ciota AT, Chin PA, Ehrbar DJ, Micieli MV, Fonseca DM, Kramer LD. Differential Effects of Temperature and Mosquito Genetics Determine Transmissibility of Arboviruses by *Aedes aegypti* in Argentina. *Am J Trop Med Hyg*. 2018;99(2):417-424. doi:10.4269/ajtmh.18-0097

13. Campbell KM, Lin CD, Iamsirithaworn S, Scott TW. The complex relationship between weather and dengue virus transmission in Thailand. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;89(6):1066-1080. doi:10.4269/ajtmh.13-0321
14. Campbell KM, Haldeman K, Lehnig C, et al. Weather Regulates Location, Timing, and Intensity of Dengue Virus Transmission between Humans and Mosquitoes. *PLOS Neglected Tropical Diseases.* 2015;9(7):e0003957. doi:10.1371/journal.pntd.0003957
15. Brady OJ, Hay SI. The Global Expansion of Dengue: How *Aedes aegypti* Mosquitoes Enabled the First Pandemic Arbovirus. *Annu Rev Entomol.* 2020;65(1):191-208. doi:10.1146/annurev-ento-011019-024918
16. Flipse J, Smit JM. The Complexity of a Dengue Vaccine: A Review of the Human Antibody Response. Simmons CP, ed. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(6):e0003749. doi:10.1371/journal.pntd.0003749
17. Halstead S, Wilder-Smith A. Severe dengue in travellers: pathogenesis, risk and clinical management. *Journal of Travel Medicine.* 2019;26(7):taz062. doi:10.1093/jtm/taz062
18. HealthMap. Accessed August 25, 2023. <http://healthmap.org>
19. Brady OJ, Gething PW, Bhatt S, et al. Refining the Global Spatial Limits of Dengue Virus Transmission by Evidence-Based Consensus. Reithinger R, ed. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(8):e1760. doi:10.1371/journal.pntd.0001760
20. European Centre for Diseases Control. Communicable disease threats report, 23-29 July 2023, week 30. Published July 28, 2023. Accessed August 25, 2023. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/communicable-disease-threats-report-23-29-july-2023-week-30>
21. Seijo A, Romer Y, Espinosa M, et al. [Outbreak of indigenous dengue in the Buenos Aires Metropolitan Area. Experience of the F. J. Muñiz Hospital]. *Medicina (B Aires).* 2009;69(6):593-600.
22. Ministerio de Salud, Argentina. Boletín Integrado de Vigilancia N 322 SE 32 | 2016. Ministerio de Salud, Argentina; 2016. Accessed August 31, 2023. <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/boletin-integrado-de-vigilancia-n322-se32.pdf>
23. Ministerio de Salud, Argentina. Boletín epidemiológico nacional N 507 SE 31 | 2020. Ministerio de Salud, Argentina; 2020. <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-integrado-de-vigilancia-n507-se31-2020>
24. Ministerio de Salud, Argentina. Boletín epidemiológico nacional N 671 SE 38 | 2023. Published online 2023. Accessed October 5, 2023. <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-epidemiologico-nacional-n-671-se-38-2023>
25. Varela T, Giovacchini C, Angeleri P, Morales M, Fabbri C, Luppó V. Elaboración de criterios epidemiológicos para estratificar por departamento poblacional de dengue grave. *Rev argent salud publica.* Published online 2019:38-41. Accessed August 24, 2023. <http://rasp.msal.gov.ar/rasp/articulos/volumen39/38-41.pdf>

26. Ministerio de Salud, Argentina. Boletín epidemiológico nacional N 663 SE 30 | 2023. Published 2023. Accessed August 24, 2023. <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-epidemiologico-nacional-n-663-se-30-2023>
27. Potasman I, Srugo I, Schwartz E. Dengue seroconversion among Israeli travelers to tropical countries. *Emerging infectious diseases*. 1999;5(6). doi:10.3201/eid0506.990615
28. Cobelens F, Groen J, Osterhaus A, Leentvaar-Kuipers A, Wertheim-van Dillen P, Kager P. Incidence and risk factors of probable dengue virus infection among Dutch travellers to Asia. *Tropical medicine & international health : TM & IH*. 2002;7(4). doi:10.1046/j.1365-3156.2002.00864.x
29. Baaten G, Sonder G, Zaaijer H, van Gool T, Kint J, van den Hoek A. Travel-related dengue virus infection, The Netherlands, 2006-2007. *Emerging infectious diseases*. 2011;17(5). doi:10.3201/eid1705.101125
30. Olivero RM, Hamer DH, MacLeod WB, et al. Dengue Virus Seroconversion in Travelers to Dengue-Endemic Areas. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;95(5):1130-1136. doi:10.4269/ajtmh.16-0159
31. Osman S, Preet R. Dengue, chikungunya and Zika in GeoSentinel surveillance of international travellers: a literature review from 1995 to 2020. *Journal of Travel Medicine*. 2020;27(8):taaa222. doi:10.1093/jtm/taaa222
32. Huits R, Schwartz E. Fatal outcomes of imported dengue fever in adult travelers from non-endemic areas are associated with primary infections. *Journal of Travel Medicine*. 2021;28(5):taab020. doi:10.1093/jtm/taab020
33. San Martín JL, Brathwaite-Dick O. [Integrated strategy for dengue prevention and control in the Region of the Americas]. *Rev Panam Salud Publica*. 2007;21(1):55-63. doi:10.1590/s1020-49892007000100011
34. Estrategia de gestión integrada para la prevención y el control del dengue - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud. Accessed August 24, 2023. <https://www.paho.org/es/temas/dengue/estrategia-gestion-integrada-para-prevencion-control-dengue>
35. Pandey A. Mexico Approves World's First Dengue Vaccine. *International Business Times*. Published December 10, 2015. Accessed August 31, 2023. <https://www.ibtimes.com/sanofis-dengvaxia-worlds-first-dengue-vaccine-approved-use-mexico-2219515>
36. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología. Dengvaxia/Vacuna Tetravalente Contra El Dengue (de Virus Vivos Atenuados). Vol 3135.; 2017. Accessed August 24, 2023. https://boletin.anmat.gob.ar/abril_2015/Dispo_3135-15.pdf
37. European Medicines Agency. Dengvaxia. Dengue tetravalent vaccine (live, attenuated). Published December 12, 2018. Accessed August 24, 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/dengvaxia-epar-medicine-overview_en.pdf

38. Food and Drug Administration O of the. First FDA-approved vaccine for the prevention of dengue disease in endemic regions. FDA. Published May 1, 2019. Accessed August 24, 2023. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/-first-fda-approved-vaccine-prevention-dengue-disease-endemic-regions>
39. Thomas SJ. Is new dengue vaccine efficacy data a relief or cause for concern? NPJ Vaccines. 2023;8(1):55. doi:10.1038/s41541-023-00658-2
40. Ferguson NM, Rodríguez-Barraquer I, Dorigatti I, Mier-Y-Teran-Romero L, Laydon DJ, Cummings DAT. Benefits and risks of the Sanofi-Pasteur dengue vaccine: Modeling optimal deployment. Science. 2016;353(6303):1033-1036. doi:10.1126/science.aaf9590
41. Organización Mundial de la Salud. Dengue vaccine:WHO position paper, September 2018. Vaccine. 2019;37(35):4848-4849. doi:10.1016/j.vaccine.2018.09.063
42. Takeda's QDENGAR[®] (Dengue Tetravalent Vaccine [Live, Attenuated]) Approved in Indonesia for Use Regardless of Prior Dengue Exposure. Accessed August 24, 2023. <https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2022/takedas-qdenga-dengue-tetravalent-vaccine-live-attenuated-approved-in-indonesia-for-use-regardless-of-prior-dengue-exposure/>
43. European Medicines Agency. Qdenga. European Medicines Agency. Published October 12, 2022. Accessed August 24, 2023. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/-qdenga>
44. Takeda UK Ltd. Takeda UK Ltd. announces MHRA approval for dengue virus vaccine candidate Qdenga[®]. Published February 6, 2023. Accessed August 31, 2023. <https://www.prnewswire.co.uk/news-releases/takeda-uk-ltd-announces-mhra-approval-for-dengue-virus-vaccine-candidate-qdenga-301739438.html>
45. Qdenga (Vacina dengue 1, 2, 3 e 4 atenuada): novo registro. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Accessed August 24, 2023. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/qdenga-vacina-dengue-1-2-3-e-4-atenuada-novo-registro>
46. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología. Qdenga. Vacuna Tetravalente Contra El Dengue (Elaborada Con Virus Vivos Atenuados). Vol No 59.873.; 2023. Accessed August 24, 2023. http://boletin.anmat.gob.ar/marzo_2022/Dispo_2119-22.pdf
47. Centers for Disease Control and Prevention. About Dengue Vaccine. Accessed January 20, 2022. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/dengue/hcp/about-vaccine.html>
48. Biswal S, Reynales H, Saez-Llorens X, et al. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents. N Engl J Med. 2019;381(21):2009-2019. doi:10.1056/NEJ-Moa1903869
49. Osorio JE, Huang CYH, Kinney RM, Stinchcomb DT. Development of DENVax: a chimeric dengue-2 PDK-53-based tetravalent vaccine for protection against dengue fever. Vaccine. 2011;29(42):7251-7260. doi:10.1016/j.vaccine.2011.07.020

50. Guy B, Briand O, Lang J, Saville M, Jackson N. Development of the Sanofi Pasteur tetravalent dengue vaccine: One more step forward. *Vaccine*. 2015;33(50):7100-7111. doi:10.1016/j.vaccine.2015.09.108
51. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología. Dengvaxia/Vacuna Tetravalente Contra El Dengue (de Virus Vivos Atenuados). Proyecto de Prospecto Para Médicos. Sanofi-Pasteur. Vol 2119/22.; 2022. Accessed August 24, 2023. http://boletin.anmat.gob.ar/marzo_2022/Dispo_2119-22.pdf
52. Vigne C, Dupuy M, Richetin A, et al. Integrated immunogenicity analysis of a tetravalent dengue vaccine up to 4 y after vaccination. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(9):2004-2016. doi:10.1080/21645515.2017.1333211
53. Biswal S, Borja-Tabora C, MartinezVargas L, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4-16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10234):1423-1433. doi:10.1016/S0140-6736(20)30414-1
54. LeFevre I, Bravo L, Folschweiller N, et al. Bridging the immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003) from children and adolescents to adults. *NPJ Vaccines*. 2023;8(1):75. doi:10.1038/s41541-023-00670-6
55. Osorio JE, Partidos CD, Wallace D, Stinchcomb DT. Development of a recombinant, chimeric tetravalent dengue vaccine candidate. *Vaccine*. 2015;33(50):7112-7120. doi:10.1016/j.vaccine.2015.11.022
56. 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. *The Journal of Infectious Diseases*. 2022;225(9):1521-1532. doi:10.1093/infdis/jjaa761
57. Tricou V, Sáez-Llorens X, Yu D, et al. Safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine in children aged 2-17 years: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2020;395(10234):1434-1443. doi:10.1016/S0140-6736(20)30556-0
58. Dayan GH, Langevin E, Gilbert PB, et al. Assessment of the long-term efficacy of a dengue vaccine against symptomatic, virologically-confirmed dengue disease by baseline dengue serostatus. *Vaccine*. 2020;38(19):3531-3536. doi:10.1016/j.vaccine.2020.03.029
59. Park J, Archuleta S, Oh MLH, et al. Immunogenicity and safety of a dengue vaccine given as a booster in Singapore: a randomized Phase II, placebo-controlled trial evaluating its effects 5-6 years after completion of the primary series. *Hum Vaccin Immunother*. 2020;16(3):523-529. doi:10.1080/21645515.2019.1661204
60. Coronel-Martinez DL, Park J, López-Medina E, et al. Immunogenicity and safety of booster CYD-TDV dengue vaccine after alternative primary vaccination schedules in healthy individuals aged 9-50 years: a randomised, controlled, phase 2, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(6):901-911. doi:10.1016/S1473-3099(21)00706-4
61. Rivera L, Biswal S, Sáez-Llorens X, et al. Three-year Efficacy and Safety of Takeda's Dengue Vaccine Candidate (TAK-003). *Clinical Infectious Diseases*. 2022;75(1):107-117. doi:10.1093/cid/ciab864

62. Biswal S. Takeda dengue vaccine (TAK-003) safety and efficacy. ACIP presentation meeting presented at: 24/02/23; February 8, 2023. Accessed September 6, 2023. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-02/slides-02-23/Dengue-02-Biswal-508.pdf>
63. Tricou V, Folschweiller N, Lloyd E, Rauscher M, Biswal S. Efficacy and Safety of Takeda's Tetravalent Dengue Vaccine Candidate (TAK-003) After 4.5 Years of Follow-Up. ICMM 2021 presented at: 2021; Bruselas. Accessed September 6, 2023. https://icmmworldcongress2021.org/slides/theme1/Vianney_Tricou.pdf
64. Kirstein J, Douglas W, Thakur M, et al. Immunogenicity of the CYD tetravalent dengue vaccine using an accelerated schedule: randomised phase II study in US adults. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):475. doi:10.1186/s12879-018-3389-x
65. López P, Lanata CF, Zambrano B, et al. Immunogenicity and Safety of Yellow Fever Vaccine (Stamaril) When Administered Concomitantly With a Tetravalent Dengue Vaccine Candidate in Healthy Toddlers at 12–13 Months of Age in Colombia and Peru: A Randomized Trial. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2016;35(10):1140–1147. doi:10.1097/INF.0000000000001250
66. Tricou V, Eyre S, Ramjee M, et al. A randomized phase 3 trial of the immunogenicity and safety of coadministration of a live-attenuated tetravalent dengue vaccine (TAK-003) and an inactivated hepatitis a (HAV) virus vaccine in a dengue non-endemic country. *Vaccine*. 2023;41(7):1398–1407. doi:10.1016/j.vaccine.2023.01.007
67. 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. *Clapham HE, ed. PLoS Negl Trop Dis*. 2023;17(3):e0011124. doi:10.1371/journal.pntd.0011124
68. Redoni M, Yacoub S, Rivino L, Giacobbe DR, Luzzati R, Di Bella S. Dengue: Status of current and under-development vaccines. *Rev Med Virol*. 2020;30(4). doi:10.1002/rmv.2101
69. Hou J, Ye W, Chen J. Current Development and Challenges of Tetravalent Live-Attenuated Dengue Vaccines. *Front Immunol*. 2022;13:840104. doi:10.3389/fimmu.2022.840104
70. Kirkpatrick BD, Durbin AP, Pierce KK, et al. Robust and Balanced Immune Responses to All 4 Dengue Virus Serotypes Following Administration of a Single Dose of a Live Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine to Healthy, Flavivirus-Naive Adults. *J Infect Dis*. 2015;212(5):702–710. doi:10.1093/infdis/jiv082
71. Gunale B, Farinola N, Yeolekar L, et al. A Phase I, double-blind, randomized, placebo-controlled study to evaluate the safety and immunogenicity of a tetravalent live attenuated dengue vaccine in adults. *Vaccine*. 2023;41(38):5614–5621. doi:10.1016/j.vaccine.2023.07.045
72. WHO. Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) - September 2023. Meetings Highlights. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/2021-dha-docs/highlights-3.pdf?sfvrsn=9237c77d_1