



Actualización en el desarrollo de la vacuna contra el dengue

Update on the development of the dengue vaccine

Atualização sobre o desenvolvimento da vacina contra a dengue

Sharon Salomé Yari Guamán ^I

salomeyari101@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-0349-999X>

Claudia Gabriela Clavijo Rosales ^{II}

claudia.clavijo@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-8426-0904>

Correspondencia: salomeyari101@gmail.com

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 23 de noviembre de 2022 * **Aceptado:** 12 de diciembre de 2022 * **Publicado:** 5 de enero de 2023

- I. Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.
- II. Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.

Resumen

Antecedentes: El Dengue es una de las enfermedades virales causada por el flavivirus, que se propaga rápidamente alrededor de las 125 zonas tropicales y subtropicales existentes en el mundo. Se estima que, aproximadamente, 390 millones de infecciones suceden por año y sin embargo, la inmunización no brinda la adecuada protección contra este patógeno, por lo que, el desarrollo de nuevas vacunas implicaría una mejora en el sistema de salud y sociedad. Actualmente, distintos ensayos clínicos están en progreso para el lanzamiento de una nueva vacuna efectiva y segura para contrarrestar los efectos que puede ocasionar el virus del Dengue. **Objetivo:** Describir la actualización del desarrollo de la vacuna contra el Dengue. **Metodología:** Se realizará un estudio no experimental de tipo descriptivo/narrativo, de revisión bibliográfica en base de artículos indexados en diversas fuentes científicas, específicamente en la base de datos PubMed, limitado a los idiomas inglés y español a partir del año 2018 a 2022. Se analizará revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y estudios comparativos. **Resultados:** En las nuevas investigaciones de ensayos clínicos y preclínicos prevalece el estudio de vacunas vivas atenuadas, de subunidades recombinante, tetravalente de ADN e inactiva purificada para desarrollar una nueva vacuna eficaz contra el Dengue. **Conclusiones:** la vacuna TV003 o DENVax, es la única que se encuentra en ensayos clínicos de fase III y la más prometedora mostrando una excelente inmunidad y protección. **Palabras Clave:** Dengue; Dengue Grave; Desarrollo de Vacunas; Infecciones por Flavivirus; Vacunas contra el Dengue; Virus del Dengue.

Abstract

Background: Dengue is one of the viral diseases caused by the flavivirus, which spreads rapidly around the 125 tropical and subtropical areas in the world. It is estimated that approximately 390 million infections occur per year and yet immunization does not provide adequate protection against this pathogen, therefore, the development of new vaccines would imply an improvement in the health system and society. Currently, different clinical trials are in progress for the launch of a new effective and safe vaccine to counteract the effects that the Dengue virus can cause. **Objective:** Describe the update of the development of the Dengue vaccine. **Methodology:** A non-experimental study of a descriptive/narrative type will be carried out, of a bibliographic review based on articles indexed in various scientific sources, specifically in the PubMed database, limited to the English

and Spanish languages from 2018 to 2022. Systematic reviews, meta-analyses, clinical trials and comparative studies will be analyzed. Results: In the new investigations of clinical and preclinical trials, the study of live attenuated vaccines, recombinant subunits, tetravalent DNA and inactivated purified vaccines prevails to develop a new effective vaccine against Dengue. Conclusions: the TV003 or DENVax vaccine is the only one in phase III clinical trials and the most promising, showing excellent immunity and protection.

Keywords: Dengue; Severe Dengue; Vaccine Development; Flavivirus infections; Vaccines against Dengue; dengue virus.

Resumo

Introdução: A dengue é uma das doenças virais causadas pelo flavivírus, que se espalha rapidamente pelas 125 áreas tropicais e subtropicais do mundo. Estima-se que ocorram aproximadamente 390 milhões de infecções por ano e ainda assim a imunização não confere proteção adequada contra esse patógeno, portanto, o desenvolvimento de novas vacinas implicaria em melhoria do sistema de saúde e da sociedade. Atualmente, diferentes ensaios clínicos estão em andamento para o lançamento de uma nova vacina eficaz e segura para neutralizar os efeitos que o vírus da dengue pode causar. **Objetivo:** Descrever a atualização do desenvolvimento da vacina contra Dengue. **Metodologia:** Será realizado um estudo não experimental do tipo descritivo/narrativo, de revisão bibliográfica com base em artigos indexados em diversas fontes científicas, especificamente na base de dados PubMed, limitado aos idiomas inglês e espanhol de 2018 a 2022. Serão analisadas revisões sistemáticas, metanálises, ensaios clínicos e estudos comparativos. **Resultados:** Nas novas investigações de ensaios clínicos e pré-clínicos, prevalece o estudo de vacinas vivas atenuadas, subunidades recombinantes, DNA tetravalente e vacinas purificadas inativadas para desenvolver uma nova vacina eficaz contra a Dengue. **Conclusões:** a vacina TV003 ou DENVax é a única em fase III de ensaios clínicos e a mais promissora, apresentando excelente imunidade e proteção.

Palavras-chave: Dengue; Dengue Grave; Desenvolvimento de Vacinas; Infecções por Flavivírus; Vacinas contra Dengue; vírus da dengue.

Introducción

El Dengue es una de las patologías tropicales y virales, causada por el flavivirus, que se propaga más rápidamente alrededor del mundo (1,2). Predominantemente los dos principales vectores son el Mosquito *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* de los cuatro que posee el virus del dengue, donde un individuo a lo largo de su vida puede contagiarse cuatro veces con cada uno de sus serovares (3). Sin embargo, en los últimos años se identificó un nuevo serovar (serovar 5 del virus del dengue) (4).

En 2019, la OMS (5) eligió a esta enfermedad transmitida por mosquitos, como una de las 10 más importantes amenazas para la salud a nivel global. La mayor parte de Asia es una de las regiones alarmantes en conjunto con el continente Americano, en especial, América Latina tropical (6). Ecuador al ser un país endémico para el Dengue, se posiciona como la enfermedad transmitida por vectores número uno, con un total de 13 668 nuevos casos reportados durante el 2022 (SE 33) (7). Al no existir un manejo terapéutico específico, su prevención a nivel primario debe ser primordial para evitar su propagación en el medio ambiente.

Actualmente, en el mercado la vacuna viva atenuada tetravalente recombinada CYD-TDV (Dengvaxia) es la más utilizada al ser autorizada en varios países (8,9). Otorga protección contra el dengue grave en individuos seropositivos pero aumenta el riesgo de hospitalización (10) y empeoramiento del cuadro clínico tales como: vómitos, sangrado, dolor abdominal y acumulación de líquido (11). Al ser una enfermedad desatendida, desafortunadamente el avance en el desarrollo de nuevas vacunas ha sido lento, por lo que una combinación con el control de vectores podría resultar beneficiosa (12). Por ello, el objetivo principal de este estudio fue describir la actualización del desarrollo de la vacuna contra el Dengue.

Desarrollo del tema

El DENV es un miembro del género *Flavivirus* de la familia *Flaviviridae*, transmitido por la picadura del mosquito *Aedes*, en especial por el *Aedes aegypti* (2,13,14). Existen cuatro serovares (DENV-1-2-3-4) nivel mundial que lo poseen la mayoría en las zonas endémicas, cada uno serológica y genéticamente diferentes pero con los mismos antígenos estructurales (3). Sin embargo, en los últimos años se identificó un nuevo serovar (serovar 5 del virus del dengue) (4). El autor Bhatt (15) estima que 390 millones de infecciones suceden por año (96 millones con clínicamente aparentes); de estos 500 000 a 1 000 000 se convierten en pacientes graves que lamentablemente fallecen (16). Se desarrollo un mapa global de alta resolución de la intensidad de

la transmisión del dengue donde se estimó con un índice de confianza del 95% que, 105 millones de contagios ocurren cada año y 51 millones corresponden a la fase febril, siendo las regiones de Sudamérica (Brasil, Colombia y Venezuela), sudeste asiático (Indonesia, Tailandia y Filipinas) y África (parte occidental y central) las más afectadas (17).

El Dengue puede manifestarse asintómicamente o con síntomas similares a la gripe tales como: erupciones cutáneas, fiebre, artralgia y mialgia (18–20); pero si llega a convertirse en severo puede presentar hemorragia, fuga vascular y afectación de órganos (21). Entre las disfunciones orgánicas potencialmente mortales que puede llegar a manifestar una paciente con dengue graves están entre las más importantes, la lesión renal aguda y síndrome de dificultad respiratoria aguda (22).

Los autores Khobragade y Kadam (1) determinaron que la vacuna tetravalente contra el Dengue, mediante una revisión sistemática más un metaanálisis, fue del 58% a partir de 11 estudios agrupados con intervalo de confianza [IC] del 95%, concluyen que posee una buena eficacia. Por otro lado, Silveira, Tura y Santos (23) llevaron a cabo el mismo tipo de estudio y mostraron una eficacia de la vacuna CYD-TDV (Dengvaxia) del 44%; baja eficacia contra el dengue sintomático, específicamente contra los DENV-1 y DENV-2 (23). Esta fue la primera en ser autorizada en distintos países alrededor del mundo, no obstante, se ha evidenciado una baja eficacia en el grupo etario infantil y adultos sin dengue, sumado al hecho de que existe un alto riesgo de que los pacientes se agraven (8).

El Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas y la Escuela de Salud Pública Bloomberg de Johns Hopkins está llevando a cabo ensayos de fase III con una única dosis, en Brasil, de la vacuna TV003/TV005 (de Butantan) que posee tres DENV atenuadas más algunas delecciones en la región no traducida 3' sumado a un virus quimérico en las proteína E del DENV-2 reemplazan a las del DENV-4 (24). La vacuna tetravalente llamada TAK-003 (de Takeda) que contiene un virus DENV-2 vivo atenuado que brinda la columna vertebral genética para los cuatro serovares del virus del Dengue; la cepa DENV-2 (TDV-2) se basa en un virus atenuado creado en laboratorio a partir del riñón primario de perro; las otras cepas TDV-1-3-4 son quimeras de se crearon reemplazando los genes de premembrana y envoltura del TDV-2 con los de las cepas de tipo salvaje DENV-1-3-4 (5). Su eficacia contra el dengue virológicamente confirmado fue del 80,2% con un [IC] del 95%, es decir, es eficiente; cabe mencionar que este ensayo todavía está en curso por lo que los resultados finales definirán si esta nueva vacuna es segura y eficaz (5).

Metodología

Se realizó un estudio no experimental de tipo descriptivo/narrativo, de revisión bibliográfica en base de artículos indexados en la base de datos PubMed a partir del 1/01/2018 al 31/12/2022, exclusivos en el idioma español e inglés. Entre los criterios de inclusión se tomaron artículos originales que aborden el tema: Desarrollo de la vacuna contra el Dengue, limitado al idioma inglés y español publicados en el periodo de 2018 al 2022, artículos cuya metodología y resultados sean claros, revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y estudios comparativos, y artículos de revistas indexadas dentro de los cuartiles 1 al 4. Como criterios de exclusión, artículos asociados al Desarrollo de la vacuna contra el Dengue publicados en sitios webs no oficiales y revistas no indexadas, artículos duplicados y errata y con metodología y resultados poco claros. Entre las estrategias de búsqueda se realizó una búsqueda científica minuciosa con información actualizada y con las siguientes palabras claves: Dengue, Dengue Grave, Desarrollo de Vacunas, Infecciones por Flavivirus, Vacunas contra el Dengue, Virus del Dengue y también en inglés; Dengue, Dengue Vaccines, Dengue Virus, Flavivirus Infections, Severe dengue, Vaccine Development. A través de los operadores booleanos “AND”, “OR” y “NOT”.

Resultados

Tabla 1: Actualización del desarrollo de la vacuna contra el Dengue

Vacuna y tipo	Autor/es y año	País	Estudio	Población	Duración	Método	Interpretación
DENVax (TAK-003). Tetravalente viva atenuada	Tricou, et al (25). 2020	Filipinas, Panamá y República Dominicana	Fase II, controlado con placebo	1 800 niños de 2-17 años	48 meses	Se administró a 201 individuos una serie primaria de 2 dosis, a 398 una dosis primaria, a 002 una dosis primaria más	Mostro respuesta de anticuerpos contras los cuatro serovares de DENV independientemente del estado serológico inicial. No se evidencio problemas graves

						refuerzo al año y a 199 placebo.	tras su administración.
Waickman, et al (26). 2019	Estados Unidos	Fase III, esquema de vacunación de 2 dosis	80 adultos	120 días		Se administro una dosis y se recogió sangre el día de la inmunización (día 0) y también los días 14, 28 y 120.	Una sola dosis muestra una alta respuesta de células T a los 28 y 120 días después de su vacunación. Existe una potente reactividad cruzada contra los productos génicos no estructurales de DENV-1-3-4
Turner, et al (27). 2020	Estados Unidos	Fase II, doble ciego y aleatorizada	1 002 adultos de 18-49 años	6 meses		7 centros y se repartieron en 4 grupos: 200 personas una dosis de líquido Shantha, 100 dos dosis de líquido Shantha, 100 dos dosis de líquido IDT y a 600 dos dosis de IDT liofilizadas.	La formulación líquida Shantha TAK-003 es segura y muy bien tolerada. Para el DENV-2 su inmunogénica es buena después de la primera dosis y para los serovares 2 y 4 después de dos dosis.

	Sirivichayakul, et al (28). 2022	Puerto Rico, Colombia, Singapur y Tailandia	Fase II, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	360 participantes antes de 1.5-45 años	5 años	Parte 1: se dividió en 4 grupos para administrales 2 dosis o placebo con 90 días de diferencia. Parte 2: fase de expansión	La respuesta inmune persiste incluso 3 años después de la primera vacunación. No se evidencio riesgo significativo por lo que es bien tolerada TAK-003 en la población de estudio.
CYD-TDV (Dengvaxia). Viva atenuada y tetravalente recombinada	Forrat, et al (29). 2021	Asia y América Latina	Dos estudios de fase III (CYD14/CYD15) y uno de fase IIb (CYD23/CYD57)	CYD14 : 9874 de 2-14 años. CYD15 : 16 319 de 9-16 años. CYD23 CYD57 : 3036 de 4-11 años.	6 años	Primeros 2 años vigilancia activa de Dengue sintomática y posteriormente , los otros 4 años del Dengue grave y hospitalizado.	La protección contra el Dengue grave se observó en individuos mayores a los 9 años durante los 6 años de estudio, con altas tasas en los dos primeros años.
	Park, et al (30). 2021	Singapur	Fase II, aleatorizado, controlado	269 individuos de 9-45 años	24 meses	Se vacunaron con una dosis de refuerzo a 89 participantes y	La dosis de refuerzo a 5 años de su vacunación inicial aumenta el número de anticuerpos

			o con placebo			un número de 29 al grupo placebo.	neutralizantes y se evidencia una activación de las células B de memoria.
Tran, et al (31). 2019	Singapur y Vietnam	Fase II, aleatorizados y controlados	1 118 participantes antes de 2-45 años	5 años	Los participantes recibieron tres dosis a los 0, 6 y 12 meses divididos en un grupo de estudio y otro de control	Las tasas de seropositividades y los GMT de anticuerpos neutralizantes tras la inmunización fueron mejores en Vietnam que en Singapur. Se observó una duradera respuesta de células T contra el DENV-1-2-3-4.	
Coronel - Martínez, et al (32). 2021	Colombia y Filipinas	Fase II, controlado y aleatorizado	1050 participantes antes de 9-50 años	4 años	3 dosis en un intervalo de 0-6-12 meses o una dosis de placebo y dos de CYC-TDV o dos de placebo y una de la vacuna.	Los perfiles de reactividad fueron casi iguales en todos los grupos de estudio y los efectos adversos no fueron graves. El esquema de 2 dosis podría ser una buena alternativa en personas seropositivas.	

PIV. Purificada de virus inactivado	Friberg, et al (33). 2020	Estados Unidos	Fase I, ensayo escalado de dosis	20 adultos	56 días	Día 0 fueron vacunados y el día 28 con la vacuna PIV contra el DENV-1	Esta vacuna tras un régimen de dos dosis dio como respuesta una inducción de células CD4T específicas para el DENV
TVDV (Vaxfectina). Tetravalente de ADN del dengue	Danko, et al (34). 2018	Estados Unidos	Fase I, ensayo escalado de dosis	40 individuos de 18-50 años	270 días	Se administró 3 dosis: bajas de TVDV solo, TVDV de dosis baja o dosis altas de TVDV (Vaxfectin) a los 0, 30 y 90 días.	Las respuestas antidengue de las células T e IFN γ estuvieron presentes en la mayoría; sin embargo, los anticuerpos neutralizantes antidengue fueron escasos. Entre sus efectos se notificó el dolor y sensibilidad en el lugar de inyección.
V180. De subunidades recombinante	Durbin, et al (35). 2020	Estados Unidos	Fase I, aleatorizado, controlado con placebo	112 adultos 18-50 años	180 días	Adultos que recibieron la vacuna TV003/TV005 previamente, se le inyectó V180 y se les	En la población previamente inmunizada con LATV, aumento la frecuencia de seropositividades al DENV y los títulos

						monitorizo los días 15, 28 y 180.	de neutralización media geométrica.
DPIV+ AS03B. Inactivada purificada con dengue adyuvante + tetravalente B	Lin, et al (36). 2020	Estados Unidos	Fase ½ aleatorizado, ciego al observador y controlado con placebo	140 adultos de 20-49 años	2 años	Divididos en 3 grupos de estudios con regímenes de 0-1 mes, 0-1-6 meses o 0-3 meses	Mayor respuesta después de la administración de 3 dosis a la inducción de células B de memoria específicas de DENV. El régimen 0-3 meses y 0-1-6 fue igual de excelente a la hora de la inducción de respuesta de anticuerpos de larga duración.
V181: TV003 /TV005. Viva, atenuada y tetravalente	Russell, et al (37). 2022	Estados Unidos y Puerto Rico	Fase I, de 3 brazos, aleatorizado, multicéntrico y controlado con placebo	120 adultos de 18-50 años	22 meses	Participantes recibieron 2 dosis de vacuna activa (TV003 o TV005 o V181) o placebo	TV003 mostro títulos de neutralización contra el Dengue más altos en comparación con los de TV005. A los 6 meses después de una dosis única resulto en una seropositividad al dengue tetravalente

							al máximo en los subgrupos con experiencia con flavivirus.
Butant an-DV. Tetravalente liofilizada contra el dengue vivo atenuado	Kallas, et al (38). 2020	Brasil	Fase II, aleatorizado, controlado con placebo	300 adultos de 18-59 años	2 años	50 participantes sin tratamiento previo para el DENV se administró dos dosis o placebo con 6 meses de diferencia. Después a 250 recibieron una sola dosis o a su vez placebo.	Entre los efectos adversos más frecuentes estuvo la erupción. En cuanto a su seguridad fue buena así como la respuesta de anticuerpos contra los 4 serovares del Dengue.
TDENV-PIV. Inactivada purificada tetravalente contra el dengue	Diaz, et al (39). 2020	Puerto Rico	Fase I, aleatorizado, ciego al observador y controlado con placebo	100 participantes antes de 20-39 años	6 años	Dos dosis o placebo programadas de 0-28 días	Mostraron resultados bien tolerados e inmunogénicos de más de 3 años después de su inmunización. Los serovares DENV-1 y 4 fueron los que más prevalecieron durante este periodo de tiempo.

LD-TDV. Formulación de dosis baja contra el dengue tetravalente	Jackson, et al (40). 2018	Estados Unidos	Fase Ib, aleatorizada, parcialmente ciego y de grupo paralelo	67 participantes antes de 18-45 años	270 días	Día 1: 1 o 2 dosis. Día 90: otra dosis o placebo	Fue bien tolerada independientemente de la vía de administración e indujo respuestas inmunes del DENV1-2-3-4. Mientras que su viremia solo fue detectable tras 21 días después de la vacunación.
TDENV-PIV y TDENV-V-LAV. Inactiva purificada y viva atenuada contra el DENV	Lin, et al (41). 2021	Estados Unidos	Fase I, aleatorizado, abierto, prime-boost en humanos	80 participantes antes de 18-49 años	180 días	4 grupos que recibieron TDENV-PIV con adyuvante de alumbre y TDENV-LAV en diferentes dosis de 28 o 180 días de diferencia tras el día 0 de vacunación	Perfil de seguridad aceptable con una inmunogenicidad superior que aprueba la dosis de refuerzo contra el Dengue. Entre los eventos adversos sistémicos a resaltar están dolor abdominal, artralgia, diarrea, fatiga y fiebre.

Discusión

Una de las alternativas más prometedoras en el desarrollo de nuevas vacunas es la TAK-003 de Takeda y de tipo viva atenuada y tetravalente conocida antes como DENVax, que acorde Waickman, et al (50) demostró que con una sola dosis provoca una excelente y duradera inmunidad mediada por células T de hasta 4 meses tras su administración. Ensayos clínicos confirman su seguridad, como el de Biswal, et al (16) donde tras la inmunización de dos dosis su eficacia fue del 80,2% con un [IC] del 95%, es decir, es eficiente; cabe mencionar que este ensayo todavía está en curso por lo que los resultados finales definirán si esta nueva vacuna es segura y eficaz.

En la actualidad se está llevando distintos ensayos clínicos para lograr una mayor eficacia en esta vacuna, acorde a los autores Wang y Tricou (42,46) mencionan que brinda una excelente protección contra los cuatro serovares del DENV y este primero asegura que la vacuna posee una eficacia general del 79%, mientras que Foucambert, et al (63) en su ensayo demuestra que es una alternativa comprometedora con una eficacia del 86%. En comparación con la vacuna tetravalente viva atenuada y recombinante ya instaurada en el mercado denominada CYD-TDV (Dengvaxia) de Sanofi Pasteur desde el 2015, que arrojó una eficacia del 58% en el metaanálisis y revisión sistemática de Khobragade y Kadam (1). Mientras que en otras investigaciones bajo al 44%, es decir, posee una respuesta ineficaz, específicamente contra los DENV 1-2 en el Dengue sintomático, lo que resulta en una baja adopción en las regiones endémicas (23).

En dos estudios de fase III (CYD14/CYD15) y uno de fase IIB (CYD23/CYD57) con la duración de 6 años de seguimiento realizado por Forrat, et al (29) demostraron que la protección contra el Dengue grave se observó en individuos mayores a 9 años, con altas tasas en los dos primeros años y un aminoro el riesgo de hospitalización en pacientes seropositivos entre los 6-8 años. Se añaden los autores como Park, Tran y Coronel-Martinez (30–32) que aluden la activación de las células B de memoria, una respuesta duradera de células T contra el DENV1-4 y que un esquema de 2 dosis podría ser una buena alternativa en personas seropositivas, respectivamente.

Entre otras opciones de inmunización esta TV003, vacuna viva atenuada, tetravalente y recombinante, que según Izmirly, et al (70) provoca respuestas inmunes tanto en personas seropositivas como seronegativas (pero más en las primeras) y su inmunidad ataca a los serovares DENV 1-4, un punto importante pues es la meta en todos los estudios que se están abordando. A su vez, también se cuenta la combinación de la vacuna anterior más la TV005 (Tetravax) que es un virus atenuado para tres de los cuatro serovares del Dengue (DENV-1-3-4) desarrollado por

Institutos Nacionales de la Salud (NIH) de los Estados Unidos (42), Instituto Butantan en Brasil y Panacea Biotec Ltd en la India (16).

Conclusiones

El objetivo de todas las vacunas que se están desarrollando es el mismo, lograr un alto grado de inmunogenicidad para todos los serovares del DENV sumado a que sea de bajo costo y se pueda producir en muy buena cantidad. Entre las vacunas vivas atenuadas tenemos CYD-TDV y TV003 (DENVax) la primera ya con licencia y la siguiente en ensayo de fase III. Dengvaxia puede estimular anticuerpos neutralizantes en la especie humana pero no tiene la capacidad de neutralizar el DENV-2 por lo que se limita su uso. Se tiene la perspectiva de que se llegue a instaurar y comercializar una nueva vacuna que cuente con todos los requisitos necesarios para una eficacia óptima aunque todavía no se estudia a profundidad el quinto serovar del virus del Dengue.

Fuente de Financiamiento

Este estudio es autofinanciado.

Conflicto de intereses

No existe algún conflicto personal, profesional o financiero de otro tipo

Referencias

1. Khobragade AW, Kadam DD. Efficacy of Tetravalent Dengue Vaccine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Indian J Community Med.* 2021;46(2):191–4.
2. Mulik V, Dad N, Buhmaid S. Dengue in pregnancy: Review article. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;261:205–10.
3. Paz-Bailey G, Adams L, Wong JM, Poehling KA, Chen WH, McNally V, et al. Dengue Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2021. *MMWR Recomm Rep.* 2021;70(6):1–16.
4. Jing Q, Wang M. Dengue epidemiology. *J Glob Health.* 2019;3(2):37–45.

5. Biswal S, Reynales H, Saez-Llorens X, Lopez P, Borja-Tabora C, Kosalaraksa P, et al. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2019;381(21):2009–19.
6. Yang X, Quam MBM, Zhang T, Sang S. Global burden for dengue and the evolving pattern in the past 30 years. *J Travel Med*. 2021;28(8):taab146.
7. Ministerio de Salud Pública. Gacetas Vectoriales [Internet]. 2022 [citado el 23 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2022/08/VECTORES-SE_33.pdf
8. Huang CH, Tsai YT, Wang SF, Wang WH, Chen YH. Dengue vaccine: an update. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021;19(12):1495–502.
9. Rosa BR, da Cunha AJ, Medronho RDA. Efficacy, immunogenicity and safety of a recombinant tetravalent dengue vaccine (CYD-TDV) in children aged 2–17 years: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(3):e019368.
10. Halstead SB, Dans LF. Dengue infection and advances in dengue vaccines for children. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(10):734–41.
11. Sangkaew S, Ming D, Boonyasiri A, Honeyford K, Kalayanaroj S, Yacoub S, et al. Risk predictors of progression to severe disease during the febrile phase of dengue: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(7):1014–26.
12. Wilder-Smith A, Ooi EE, Horstick O, Wills B. Dengue. *Lancet*. 2019;393(10169):350–63.
13. Sreaton G, Mongkolsapaya J. Which Dengue Vaccine Approach Is the Most Promising, and Should We Be Concerned about Enhanced Disease after Vaccination? *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018;10(6):a029520.
14. Nascimento EJM, Huleatt JW, Cordeiro MT, Castanha PMS, George JK, Grebe E, et al. Development of antibody biomarkers of long term and recent dengue virus infections. *J Virol Methods*. 2018;257:62–8.

15. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013;496(7446):504–7.
16. Norshidah H, Vignesh R, Lai NS. Updates on Dengue Vaccine and Antiviral: Where Are We Heading? *Molecules*. 2021;26(22):6768.
17. Cattarino L, Rodríguez-Barraquer I, Imai N, Cummings DA, Ferguson NM. Mapping global variation in dengue transmission intensity. *Sci Transl Med*. 2020;12(528):eaax4144.
18. Dalugama C, Shelton J, Ekanayake M, Gawarammana IB. Dengue fever complicated with Guillain-Barré syndrome: a case report and review of the literature. *J Med Case Reports*. 2018;12(1):137.
19. Silva MMO, Tauro LB, Kikuti M, Anjos RO, Santos VC, Gonçalves TSF, et al. Concomitant Transmission of Dengue, Chikungunya, and Zika Viruses in Brazil: Clinical and Epidemiological Findings From Surveillance for Acute Febrile Illness. *Clin Infect Dis*. 2019;69(8):1353–9.
20. Sharp TM, Fischer M, Muñoz-Jordán JL, Paz-Bailey G, Staples JE, Gregory CJ, et al. Dengue and Zika Virus Diagnostic Testing for Patients with a Clinically Compatible Illness and Risk for Infection with Both Viruses. *MMWR Recomm Rep*. 2019;68(1):1–10.
21. Bignardi PR, Pinto GR, Boscaroli MLN, Lima RAA, Delfino VDA. Acute kidney injury associated with dengue virus infection: a review. *Braz J Nephrol*. 2022;44(2):232–7.
22. Bhattacharya D, Angurana SK, Nallasamy K, Iyer R, Jayashree M. Severe Dengue and Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in PICU. *Indian J Pediatr*. 2019;86(12):1094–8.
23. da Silveira LTC, Tura B, Santos M. Systematic review of dengue vaccine efficacy. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):750.
24. Kirkpatrick BD, Durbin AP, Pierce KK, Carmolli MP, Tibery CM, Grier PL, 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):702–10.
25. Tricou V, Sáez-Llorens X, Yu D, Rivera L, Jimeno J, Villarreal AC, 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):1434–43.
 26. Waickman AT, Friberg H, Gargulak M, Kong A, Polhemus M, Endy T, et al. Assessing the Diversity and Stability of Cellular Immunity Generated in Response to the Candidate Live-Attenuated Dengue Virus Vaccine TAK-003. *Front Immunol.* 2019;10:1778.
 27. Turner M, Papadimitriou A, Winkle P, Segall N, Levin M, Doust M, et al. Immunogenicity and safety of lyophilized and liquid dengue tetravalent vaccine candidate formulations in healthy adults: a randomized, phase 2 clinical trial. *Hum Vaccin Immunother.* 2020;16(10):2456–64.
 28. Sirivichayakul C, Barranco-Santana EA, Rivera IE, Kilbury J, Raanan M, Borkowski A, 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.* 2022;225(9):1513–20.
 29. Forrat R, Dayan GH, DiazGranados CA, Bonaparte M, Laot T, Capeding MR, et al. Analysis of Hospitalized and Severe Dengue Cases Over the 6 years of Follow-up of the Tetravalent Dengue Vaccine (CYD-TDV) Efficacy Trials in Asia and Latin America. *Clin Infect Dis.* 2021;73(6):1003–12.
 30. Park J, Archuleta S, Oh MLH, Shek LPC, Wang H, Bonaparte M, et al. Humoral and cellular immunogenicity and safety following a booster dose of a tetravalent dengue vaccine 5+ years after completion of the primary series in Singapore: 2-year follow-up of a randomized phase II, placebo-controlled trial. *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17(7):2107–16.
 31. Tran NH, Chansinghakul D, Chong CY, Low CY, Shek LP, Luong CQ, et al. Long-term immunogenicity and safety of tetravalent dengue vaccine (CYD-TDV) in healthy

- populations in Singapore and Vietnam: 4-year follow-up of randomized, controlled, phase II trials. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(10):2315–27.
32. Coronel-Martínez DL, Park J, López-Medina E, Capeding MR, Cadena Bonfanti AA, Montalbán MC, et al. Immunogenicity and safety of simplified vaccination schedules for the CYD-TDV dengue vaccine in healthy individuals aged 9-50 years (CYD65): a randomised, controlled, phase 2, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(4):517–28.
 33. Friberg H, Martinez LJ, Lin L, Blaylock JM, De La Barrera RA, Rothman AL, et al. Cell-Mediated Immunity Generated in Response to a Purified Inactivated Vaccine for Dengue Virus Type 1. *mSphere.* 2020;5(1):e00671-19.
 34. Danko JR, Kochel T, Teneza-Mora N, Luke TC, Raviprakash K, Sun P, et al. Safety and Immunogenicity of a Tetravalent Dengue DNA Vaccine Administered with a Cationic Lipid-Based Adjuvant in a Phase 1 Clinical Trial. *Am J Trop Med Hyg.* 2018;98(3):849–56.
 35. Durbin AP, Pierce KK, Kirkpatrick BD, Grier P, Sabundayo BP, He H, et al. Immunogenicity and Safety of a Tetravalent Recombinant Subunit Dengue Vaccine in Adults Previously Vaccinated with a Live Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine: Results of a Phase-I Randomized Clinical Trial. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103(2):855–63.
 36. Lin L, Lyke KE, Koren M, Jarman RG, Eckels KH, Lepine E, et al. Safety and Immunogenicity of an AS03B-Adjuvanted Inactivated Tetravalent Dengue Virus Vaccine Administered on Varying Schedules to Healthy U.S. Adults: A Phase 1/2 Randomized Study. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103(1):132–41.
 37. Russell KL, Rupp RE, Morales-Ramirez JO, Diaz-Perez C, Andrews CP, Lee AW, et al. A phase I randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of a live-attenuated quadrivalent dengue vaccine in flavivirus-naïve and flavivirus-experienced healthy adults. *Hum Vaccin Immunother.* 2022;18(5):2046960.

38. Kallas EG, Precioso AR, Palacios R, Thomé B, Braga PE, Vanni T, et al. Safety and immunogenicity of the tetravalent, live-attenuated dengue vaccine Butantan-DV in adults in Brazil: a two-step, double-blind, randomised placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(7):839–50.
39. Diaz C, Koren M, Lin L, Martinez LJ, Eckels KH, Campos M, et al. Safety and Immunogenicity of Different Formulations of a Tetravalent Dengue Purified Inactivated Vaccine in Healthy Adults from Puerto Rico: Final Results after 3 Years of Follow-Up from a Randomized, Placebo-Controlled Phase I Study. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;102(5):951–4.
40. Jackson LA, Rupp R, Papadimitriou A, Wallace D, Raanan M, Moss KJ. A phase 1 study of safety and immunogenicity following intradermal administration of a tetravalent dengue vaccine candidate. *Vaccine.* 2018;36(27):3976–83.
41. Lin L, Koren MA, Paolino KM, Eckels KH, De La Barrera R, Friberg H, et al. Immunogenicity of a Live-Attenuated Dengue Vaccine Using a Heterologous Prime-Boost Strategy in a Phase 1 Randomized Clinical Trial. *J Infect Dis.* 2021;223(10):1707–16.
42. Prompetchara E, Ketloy C, Thomas SJ, Ruxrungtham K. Dengue vaccine: Global development update. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020;38(3):178–85.

© 2023 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).