



APOYO AL DOCUMENTO DE POSICIÓN DE LA INTERNATIONAL DENGUE INICIATIVE

MIEMBROS DE LA INTERNATIONAL DENGUE INICIATIVE

Arrendondo, José Luis	México
Avila-Aguero, Maria Luisa	Costa Rica
Belaunzaran, Francisco	México
Bonvehi, Pablo	Argentina
Bosco, Joao	Brasil
Brea del Castillo, José	República Dominicana
Carrasquilla, Gabriel	Colombia
Casapia, Martín	Perú
Cassio, José	Brasil
Castro, Hector	Paraguay
Deseda, Carmen	Puerto Rico
Dueñas, Lourdes	El Salvador
Falleiros, Luiza	Brasil
Freire de Andrade, Jacy	Brasil
Gonzalez Ayala, Silvia	Argentina
Hernandez, Marte	México
Leite, Jose Geraldo	Brasil
Lopez, Eduardo	Colombia
Lopez, Maria Graciela	Venezuela
Lopez, Pío	Colombia
Luna, Expedito	Brasil
Macias, Mercedes	México
Margolis, Harold	Estados Unidos
Mariño, Cristina	Colombia
Martinez, Celia	Paraguay
Martinez, Jose Guadalupe	México
Moreira Edson	Brasil
Moreno, Sarbelio	México
Mosqueda, Juan luis	México
Orduna, Tomas	Argentina
Ramos Castañeda, José	México
Ramos, Nicolas	Colombia
Reynales, Humberto	Colombia
Rivera, Doris	Honduras
Rocha, Crisanta	Nicaragua
Salgado, Doris	Colombia
Torres Martinez, Carlos	Colombia
Torres Rojas, Jaime	Venezuela
Villar, Luis	Colombia



APOYO AL DOCUMENTO DE POSICIÓN DE LA INTERNATIONAL DENGUE INICIATIVE

COMITÉ EDITOR

Avila-Aguero, Maria Luisa	Costa Rica
Brea del Castillo, Jose	Republica Dominicana
Deseda, Carmen	Puerto Rico
Falleiros Arlant, Luiza	Brasil
Martinez, Jose Guadalupe	México
Torres Martinez, Carlos	Colombia
Torres Rojas, Jaime	Venezuela

DOCUMENTO DE POSICIÓN

Un grupo de alrededor de 40 expertos de diferentes disciplinas, infectólogos, salubristas, epidemiólogos y virólogos, con amplia experiencia en dengue y vacunas ha venido reuniéndose de manera periódica con el fin de analizar los datos relacionados con el comportamiento epidemiológico del dengue en la región y cómo podría ser impactado con la introducción de una vacuna contra el dengue.

Adicionalmente, por medio del análisis de la información disponible, se busca establecer una posición consensuada que pueda apoyar a los países en la decisión y en las actividades necesarias para la introducción de una vacuna contra el dengue en los programas nacionales de inmunización bajo la premisa que la vacuna debe ser introducida como herramienta adicional dentro de la estrategia de gestión integrada.

Este grupo, avalado por las Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE) se ha autodenominado “International Dengue Initiative”.

Este grupo está comprometido a seguir trabajando en el análisis de los datos del comportamiento de la enfermedad y del impacto ante la introducción de las diferentes vacunas una vez disponibles en nuestra región y dar las mejores recomendaciones basadas en evidencia.

Este documento refleja las principales conclusiones de la cuarta reunión del grupo llevada a cabo en abril del 2016 y que tiene en cuenta la reciente publicación de las recomendaciones del Comité Asesor de la Organización Mundial de la Salud (OMS), SAGE por sus siglas en inglés. [1]

El dengue es una enfermedad altamente prevalente en más de 140 países (más de la mitad de la población mundial), e infecta alrededor de 390 millones de personas anualmente de las cuales cerca de 100 millones son sintomáticas creando una considerable carga para los sistemas de salud de los países que afecta. La mayor carga de la enfermedad la sufren las regiones más empobrecidas y con menos recursos. El crecimiento de la enfermedad, así como la diseminación de los vectores que la transmiten ha sido exponencial durante las últimas dos décadas.

Por otro lado, es difícil estimar el verdadero impacto del dengue debido a que la enfermedad con frecuencia no es reconocida ni reportada.[2,3] En cuanto a su severidad, la OMS estima que se presentan anualmente 3,2 millones de casos de dengue grave que generan al menos medio millón de hospitalizaciones. Se estima que entre 13 000 a 20 000 personas mueren cada año por dengue, de los cuales al menos 6 000 son niños. [2, 4]



América Latina es el continente que reporta más casos a la OMS y la enfermedad viene creciendo de manera vertiginosa. Es así como en los últimos 5 años se ha reportado un número de casos equivalente a la suma de las dos décadas anteriores. La definición de casos graves cambió en el año 2009 [5] lo cual dificulta la comparación a través del tiempo. Sin embargo, durante el brote del 2010 se reportaron 48 404 casos graves en la región. La distribución etaria de los casos de dengue varía en los países de la región. Si bien, cerca del 70% de la carga se encuentra en los adolescentes y adultos jóvenes. En países como Venezuela la mayor incidencia de casos graves se presentó en la población menor de 15 años, mientras que en México el segmento de población más afectado fue entre 10 y 19 años. [6,7,8]

La carga económica de la enfermedad puede llegar a ser de 8 900 millones USD. El costo estimado del dengue en las Américas es de alrededor de 2 000 millones de dólares anuales en promedio. El costo por caso en la región varía dependiendo de la severidad, la perspectiva social o del pagador y el sistema de atención de los países. De acuerdo al estudio de Sheparad y cols. [9], el costo de un caso ambulatorio puede llegar a ser tan alto como 486 USD en el caso de México y el de un caso hospitalizado llega hasta 1336 USD en Panamá. El impacto económico supera ampliamente el de enfermedades como el cólera, infección por el virus del papiloma humano, rotavirus y rabia canina. Globalmente la enfermedad se asocia a 1,1 millón de DALYs perdidos por año. [9]

El impacto del dengue es mayor en las comunidades más pobres: las poblaciones sin abastecimiento de agua, sin canalización, sin sistemas apropiados de manejo de residuos sólidos, tendrán mayor riesgo de contraer la enfermedad. Por ello, no se puede desligar la elevada incidencia de dengue en nuestra región con los problemas sociales y de inequidad a los que se enfrenta la región. La inequidad se puede visualizar incluso en la forma como se planifican y construyen las ciudades. El comportamiento urbano del dengue tiene sus raíces en el saneamiento ambiental, la falta de políticas sostenidas e integrales de planificación urbana, el inadecuado abastecimiento de agua adecuada para consumo humano, el inadecuado manejo de residuos sólidos, entre otros. Es evidente que la eliminación de criaderos es probablemente una prioridad para el sistema de salud pero no para una familia que vive en un tugurio, favela o villa miseria sin los servicios básicos y que carece de los recursos para suplir sus necesidades básicas. [10]

La diseminación de vectores ha contribuido de manera creciente a la incidencia incrementada de infecciones por dengue. La urbanización descontrolada, globalización y viajes, el calentamiento global y la desaceleración en los esfuerzos para controlar el vector son factores adicionales de indudable importancia. Todos estos factores contribuyen a la variabilidad temporal y geográfica de la enfermedad, razón por la cual existe gran heterogeneidad en los datos de prevalencia e incidencia de la circulación del virus que hace que los datos nacionales enmascaren datos subnacionales o locales.



La estrategia de prevención y control ha estado dirigida hacia el vector (Manejo integrado del vector: OMS). A pesar de los esfuerzos, hay pocos datos sobre el impacto de estas intervenciones en la incidencia del dengue. La meta es lograr una disminución del 30% en el número de casos para el 2020. Miles de millones de dólares podrían ser ahorrados globalmente cada año si se logra esa meta. Como parte de las estrategias de prevención y control la utilización de una vacuna es de fundamental importancia.

Varias vacunas contra dengue se han venido desarrollando y están en diferentes fases de desarrollo (Tabla 1). La OMS ha elaborado recomendaciones para asegurar la calidad, seguridad y eficacia de las vacunas contra dengue. [11]

Actualmente solo se dispone de una nueva vacuna (CYD-TDV-Dengvaxia) registrada o en proceso de registro en varios países del mundo incluyendo algunos de Latinoamérica. La vacuna CYD-TDV es una vacuna tetravalente viva atenuada recombinante que tiene una estructura quimérica con un esqueleto atenuado de virus de fiebre amarilla (17YD) en el cual se reemplazan los genes que codifican para las proteínas de PrM y E por los genes del virus de dengue. Este proceso se lleva a cabo para cada uno de los virus (DEN1-4). La vacuna se aplica en un esquema de tres dosis separadas por 6 meses (0-6-12 meses). Dos estudios aleatorizados fase 3 conocidos como CYD14 y CYD 15 fueron publicados entre el 2014 y 2015. Estos estudios fueron realizados en los 10 países con mayor incidencia de enfermedad en el mundo. Se incluyeron más de 31 000 pacientes de los cuales 10 275 provenían de países del Sureste asiático (2-14 años) y 20 869 de Latinoamérica (9-16 años). Estos estudios desarrollados de acuerdo a las recomendaciones OMS constan de dos fases: una fase activa con contactos periódicos semanales a los sujetos del estudio y evaluación de todos los casos febriles con el fin de evaluar la eficacia de la vacuna para prevenir los casos de dengue sintomáticos y virológicamente confirmados y una segunda fase que consta de cuatro años adicionales de seguimiento. Esta fase está aún en proceso y básicamente está diseñada para evaluar la seguridad de la vacuna a largo plazo, evaluándose los casos de dengue que requieren hospitalización y definiéndose la hospitalización como un subrogado de seguridad. [11]

La vacuna CYD-TDV induce anticuerpos y seroconversión en los niños que la reciben, pero esos títulos son más altos en los pacientes seropositivos (inmunidad previa) que en los seronegativos. La respuesta multitípica también es mayor en los seropositivos.

En estos estudios, la eficacia vacunal por protocolo fue de 56,5% en el Sureste Asiático y de 60,8% en Latinoamérica. En el caso particular de nuestro continente, los países incluidos fueron Brasil, Colombia, Honduras, México y Puerto Rico. La eficacia vacunal varía de acuerdo al serotipo, la edad y al estado inmune previo.



En el protocolo asiático (CYD14) la eficacia varió de acuerdo al grupo etario, siendo mayor a medida que aumenta la edad, encontrándose una eficacia de 33,7% en los niños de 2 a 5 años, y de 74,4%, en la población de 12 a 14 años. De acuerdo al estado inmune previo la eficacia es variable siendo la eficacia en seropositivos del pool de los 2 estudios de 78,2% (95% IC 65,4%-86,3%) vs 38,1% (95% IC -3,4%-62,9 %) en seronegativos. La edad y la seropositividad tuvieron una alta correlación. [12,13]

En cuanto a la eficacia por virus se identificó más alta para los virus DEN3 (74,9% IC 65,1%-82,0%) y DEN4 (76,9% IC 65,0%-84,4%), mientras que es menor para el DEN1 (50,2% IC 35,6%-61,5%) y el DEN2 (39,6% IC 18,7%-55,2%). Finalmente, la eficacia vacunal fue muy alta para la prevención de la hospitalización (72,7%) y para el dengue grave (79,1%). [2]

No existen datos para poder plantear un esquema alternativo al recomendado de tres dosis, ya que en los estudios de eficacia en Asia cerca del 99% de los sujetos recibieron el esquema completo, así como en los estudios de América Latina, donde el 95% recibieron las tres dosis. A pesar de ello, se ha demostrado un efecto protector de la vacuna entre dosis: la eficacia de la vacuna en el análisis combinado entre la dosis uno y la dosis dos fue de 70,8% y entre la dosis 2 y la dosis 3 la eficacia fue de un 66,6%. [2]

Durante el primer año de seguimiento de la fase hospitalaria (año 3 de seguimiento post dosis uno) se encontró un aumento en el riesgo de hospitalización por dengue en el grupo de 2 a 5 años en el grupo vacunado vs el grupo control, (RR 7,5 95% IC 1,2%-313,8%). Durante los años 4 y 5 el riesgo ha disminuido a 1,4 (95% IC 0,6-4,0) y a 1,5 (95% IC 0,3-15,2), respectivamente. Por tanto, el riesgo acumulado en 4 años de seguimiento post dosis uno es de 1,3 (95% IC 0,8-2,1). [2]

Diferentes hipótesis se han trabajado para explicar este fenómeno incluyendo disminución de la protección vacunar (haming), sesgos inducidos por el diseño del protocolo (efecto clúster) o que la vacuna induzca una potenciación en los vacunados seronegativos que incremente la respuesta inmune ante la exposición natural al virus salvaje. En contra de esta última hipótesis, está el hecho que no se ha encontrado una mayor severidad en la presentación de la enfermedad en estos niños ni en su patrón de citoquinas o viremia entre el grupo vacunado vs el grupo control, así como tampoco en la fase activa vs la fase hospitalaria.

De acuerdo a los datos anteriores dónde se demuestra mayor eficacia con el aumento de la edad y el riesgo mayor de hospitalización en el análisis interino del tercer año de seguimiento post dosis uno en el grupo de niños menores, el laboratorio productor decidió hacer un análisis post hoc en población mayor de 9 años. Este análisis es válido, teniendo en cuenta que los dos estudios tienen el mismo diseño y evaluación de puntos finales.



Adicionalmente, la población mayor de 9 años corresponde al total del estudio CYD15 y a aproximadamente 6 000 sujetos de la población del estudio CYD14, lo que da suficiente poder para determinar el perfil de la vacuna en este grupo etario. De acuerdo a los datos de este análisis publicado recientemente por Hadinegoro S, et al [13], la eficacia de la vacuna en sujetos mayores de 9 años para la prevención de los casos de dengue virológicamente confirmado independiente del serotipo es de 65,6%. En esta población se encontró una eficacia diferencial, pero estadísticamente Significativa, entre seropositivos y seronegativos: 81,9% (95% IC 67,2%–90,0%) vs 52,5% (95% IC 5,9%–76,1%) respectivamente. En mayores de 9 años, la eficacia fue de 80,8% y 93,2% para hospitalización y dengue grave respectivamente.

Durante la fase de seguimiento hospitalario de acuerdo a los datos disponibles, en la población de 6-8, 9-11 y 12-16 años no se encontró un aumento del riesgo de hospitalización de manera consistente a través de los diferentes estudios. Hasta el momento tampoco se ha encontrado un riesgo mayor de hospitalización en seronegativos mayores de 9 años. [2]

La introducción de una vacuna para una enfermedad con las características del dengue requiere de un juicioso análisis de varios factores más allá de la eficacia vacunal. El impacto sobre la carga de enfermedad medido por indicadores como la incidencia de enfermedad inmunoprevenible (VPDI) y el número de niños a vacunar para prevenir un evento de enfermedad (NNV) pueden ofrecer una visión más adecuada del impacto que la eficacia. Una publicación reciente mostró que en Latinoamérica la vacuna tetravalente contra el dengue tendría un impacto comparable al que ha tenido las vacunas contra rotavirus, Haemophilus influenzae tipo b y Neumococo en términos de VPDI y NNV. [14]

Se han desarrollado modelos matemáticos para tratar de predecir el impacto de CYD-TDV dentro de un programa de inmunización rutinario. Con una cobertura del 80% para 3 dosis y vacunando a partir de los 9 años, todos los modelos han encontrado una reducción global de la enfermedad en entornos con intensidad de transmisión moderada a alta (ser prevalencia >50% a los 9 años). Si la ser prevalencia supera 70% la reducción en dengue sintomático y hospitalizado oscilaría entre 10%-30% en un periodo de 30 años. A prevalencias menores del 30%, el modelo asume que podría presentarse un incremento en hospitalizaciones en los pacientes vacunados. Esa conclusión no puede ser refutada ni confirmada por los datos de los estudios clínicos hasta ahora realizados. [2] Sin embargo, los estudios de ser prevalencia previos a la introducción de la vacuna en países con alta carga de enfermedad y de dengue grave no deben ser el factor determinante para la toma de decisión ya que atrasa una medida que puede ser altamente exitosa para el control de la enfermedad.



Otros factores de tipo logístico, programáticos y por supuesto financiero tienen importancia crucial en la introducción exitosa de la vacuna. Estudios de costo- efectividad están comenzando a publicarse. Uno de ellos mostró que en entornos epidemiológicos con seroprevalencias entre 50%-90% la vacuna sería costo-efectiva si el costo total del esquema (3 dosis) fuera entre 100-150 USD desde el punto de vista de la sociedad. Estos análisis, sin embargo, deben hacerse basados en datos locales o regionales para que ayuden con la toma de decisiones. [2] La vacuna ya está aplicándose de manera amplia en las Filipinas y está iniciándose un programa en el Estado de Paraná en Brasil en el cual se inmunizará a 500.000 individuos en 28 municipios de incidencia superiores a 500/100 000, en el que se aplicará la vacuna en sujetos de 15-27 años y en dos de los municipios con más alta endemicidad en sujetos de 9-44 años. [15]

Durante los últimos 2 años, varias organizaciones han estudiado el tema de cómo introducir la vacuna tetravalente y han expedido algunas recomendaciones sobre la población a vacunar y bajo qué parámetros lograr un mayor impacto. El SAGE (OMS) en su última reunión en Julio del 2016 recomienda aplicar la vacuna en aquellas áreas en donde la seroprevalencia supere el 70% y definitivamente no aplicarla en donde sea menor al 50% para maximizar el impacto en salud pública y costo-efectividad. [2]

Varios problemas se generan con esta recomendación. El primero es que no se tienen ni se tendrán con facilidad datos de seroprevalencia en cada región en donde se quiera vacunar. El cómo medir esa prevalencia estratificadas por edad a nivel nacional, subnacional, local y regional plantea aún más desafíos al igual que la frecuencia con la que se deban realizar estas mediciones. Expertos en el tema trabajan en indicadores que puedan trabajarse como sucedáneos o indicadores equivalentes confiables de la seroprevalencia. Técnicas de modelaje basada en incidencia y los datos del entorno epidemiológico ayudarán a proveer estos datos.

Este documento expresa la posición del International Dengue Initiative ante la información que se tiene al día de hoy sobre la vacuna tetravalente contra dengue y su aplicación a la población en nuestro continente. Los puntos básicos a considerar son los siguientes:

1. La vacuna CYD-TDV es una vacuna que cumple con un perfil de seguridad adecuado y es eficaz para prevenir el dengue en todas sus formas clínicas incluyendo la infección asintomática y la enfermedad causada por todos los serotipos.
2. Entre sus mayores fortalezas está la alta eficacia vacunal para prevenir el espectro más grave de la enfermedad y las hospitalizaciones.
3. La vacuna contra el dengue ha demostrado un perfil de seguridad amplio sin eventos adversos importantes y se puede aplicar sin restricción en la población seleccionada.

4. Recomendamos la introducción de la vacuna en los programas públicos de vacunación a nivel nacional o subnacional, a niños mayores de 9 años en áreas endémicas.
5. Aún no hay soporte suficiente que respalde la coadministración de la vacuna de dengue con otras vacunas del esquema en la edad donde está indicada. Sin embargo algunos estudios previos de coadministración con vacunas del esquema pediátrico no demostraron interferencia alguna. Desde un punto de vista teórico, no hay posible interacción, por lo tanto la coadministración dependerá de cada programa.
6. Los países deben evaluar sus datos de incidencias históricas, así como el comportamiento en relación a la circulación de serotipos (la circulación de más de dos serotipos se considera relacionada con alta transmisión), la frecuencia e intensidad de los brotes, el comportamiento en relación a la gravedad y si se dispone de datos de seroprevalencia considerar un mínimo de 50% para la introducción de la vacuna.
7. Los estudios de seroprevalencia son un parámetro importante y si se cuenta con ellos son dato fundamental para la toma de decisiones. El no tenerlos, sin embargo, no debe ser una razón para demorar o diferir la aplicación de la vacuna a poblaciones que la necesitan de manera urgente. La demora en la introducción de vacunas con probada eficacia y seguridad, ha sido causa de morbilidad y mortalidad innecesarias que ha sido demostrada con otras vacunas como rotavirus y neumococo por ejemplo.
8. Los factores programáticos de los PAI de cada país así como la información económica sobre el costo médico y social, directo e indirecto del dengue y el impacto de la vacuna deben seguir siendo estudiados y profundizados en cada país.
9. El esquema regular se debe establecer en los grupos etarios de más alta incidencia y programáticamente más factible de acuerdo a experiencias previas en campañas de vacunación.
10. Se deben considerar cohortes extendidas de vacunación que pueden implementarse de Manera escalonada de acuerdo a los estudios de costo- efectividad locales.
11. El beneficio de la vacuna contra el dengue es su efecto en la reducción de la dinámica de transmisión, y ésta dependerá de las cohortes extendidas como de las coberturas vacúnales, que son factores que deben considerarse en la logística de implementación de la vacuna.
12. Deben reforzarse los sistemas de vigilancia, en particular los de vigilancia centinela así como los algoritmos y métodos diagnósticos más específicos para poder evaluar de manera más eficiente la efectividad de la vacuna en un contexto complejo en el cual la interpretación de las pruebas de diagnóstico



Tabla 1: Vacunas Candidatas Dengue JULIO 2016 [16,17]

VACUNA CANDIDATA	FABRICANTE	TIPO DE VACUNA	MECANISMO DE ATENUACIONO INACTIVACION	VALENCIA	PRECLINICO	FASE CLINICA		
						Fase I	Fase II	Fase III
CYD-TDV	Sanofi Pasteur	Viva atenuada	Esqueleto de la vacuna Fiebre amarilla + proteínas de premembrana de Dengue	Tetravalente	X	X	X	X
DENVax	Takeda	Viva atenuada	Hebra entera de DENV2 atenuada en células primarias de hígado de perro y nuevamente atenuadas por mutación en el gen NS3 + DENV1/3/4 en esqueleto de DENV2	Tetravalente	X	X	X	
TV003/TV005	NIAID (NIH) Butantan Institute	Viva atenuada	Hebra salvaje con mutaciones (DENV1-3 + DENV2 recombinado en esqueleto de DENV4)	Tetravalente	X	X	X	
TDENV PIV	GSK WRAIR (US) Fiocruz	Purificada inactivada	Inactivado al formalin	Tetravalente	X	X		
V180	Merck	Subunidad recombinada	Premembrana salvaje y proteína del envoltorio truncada via su expresión en células S2 de Drosophila	Tetravalente	X	X		
D1ME100	NMRC (US)	ADN	Proteína prM/E de DENV1 expresada bajo control del citomegalovirus humano promotor del vector plásmido VR1012	Tetravalente	X	X		
TLAV-TPIV	WRAIR (US)	Viva atenuada	Sensibilización con refuerzo heterólogo con tetravalente viva atenuada, y vacuna purificada inactivada con adyuvante aluminio,tetravalente	Tetravalente	X	X		
EDIII-p64k EDIII-capsid	IPK CIGB	Subunidad recombinada	Proteínas de fusión EDIII-p64k y proteínas de fusión EDIII-capsida expresadas en E. Coli	Monovalente	X			
Bivalent 80E-STF2	Vaxinnate	Subunidad recombinada	Proteínas de fusión bivalente 80E-STF2 expresadas en baculovirus/células de insectos	Tetravalente	X			
EDIII protein expressed in E. coli	NHRI	Subunidad recombinada	Consensus proteínas EDIII expresadas en E. Coli	Tetravalente	X			
prM/E expressed from plasmid vector DNA	CDC (US)	AND	Proteína prM/E expresada en un vector	Tetravalente	X			
EDIII-HBsAg VLPs or ectoE-based VLPs expressed in P. pastoris	ICGEB	VLP	EDIII-HBsAg VLPs o ectoE-based VLPs expresadas en P.pastoris	Tetravalente	X			
	Themis Bioscience Institut Pasteur	Virus como vector	EDIII and DENV-1 ectoM expresadas por sarampión vivas atenuadas del virus vector	Tetravalente	X			
	Global Vaccines	Virus como vector	E85 expresada por ciclo simple de VEE virus vector	Tetravalente	X			
Psoralen-inactivated DENV	NMRC (US)	Virus purificada inactivada	Psoralen-inactivated DENV	Monovalente	X			
Purified inactivated DENV	Fiocruz	Purificada inactivada	Purificado inactivado DENV		X			
Inactivated virus (+VEE-particle adjuvant)	Global Vaccines	purificada inactivada	Virus inactivado (+VEE-partícula adyuvante)	Tetravalente	X			
DEN/DEN chimeric viruses	Chiang Mai University Mahidol University NSTDA BioNet-Asia	Viva atenuada	DEN/DEN virus quiméricos, vivos atenuados	Monovalente	X			
DEN host range mutations	Arbovax	Viva atenuada	DEN host range mutations	Tetravalente	X			
DEN-SA 14 14 2	Beijing Institute	Viva atenuada	DEN-SA 14 14 2	Monovalente	X			



DEN targeted mutation	Novartis Institute for Tropical Diseases Agency for Science, Technology and Research (Singapore)	Viva atenuada	DEN mutaciones (20-methyltransferase mutant), viva atenuada	Bivalente	X			
Plasmid + DENV	NMRC WRAIR	Planteamiento de sensibilización con refuerzo heterologo Viva atenuada	Plasmido vector que expresa la proteína prM/E (prime) y proteína viva atenuada DENV (boost)	Tetravalente	X			
DENV prM/E	Fiocruz	ADN Administracion simultanea	DENV prM/E expresada por YF 17D/DEN virus viva atenuada quimerica con ADN	Monovalente	X			

Referencias:

- Shepard D, Undurraga E, Halasa Y, Stanaway J. The global economic burden of dengue: a systematic analysis. The Lancet Infectious Diseases. 2016;16(8):935-941. // 2. WHO. Weekly epidemiological record – July 2016 [Internet]. who.int. 2016 [cited 18 August 2016]. Available from: <http://www.who.int/wer/2016/wer9130/en> // 3. Sarti E, L'Azou M, Mercado M, Kuri P, Siqueira J, Solis E et al. A comparative study on active and passive epidemiological surveillance for dengue in five countries of Latin America. International Journal of Infectious Diseases. 2016;44:44-49. // 4. WHO PAHO. Number of Reported Cases of Dengue and Severe Dengue (SD) in the Americas, by Country: Figures for 2015 (to week noted by each country) [Internet]. Paho.org. 2016 [cited 19 August 2016]. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32910&lang=en // 5. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. TDR [Internet]. 2009 [cited 22 August 2016]. Available from: <http://www.who.int/tdr/publications/training-guideline-publications/dengue-diagnosis-treatment/en> // 6. Bhatt S, Gething P, Brady O, Messina J, Farlow A, Moyes C et al. The global distribution and burden of dengue. Nature. 2013;496(7446):504-507. // 7. Zambrano B. Etioepidemiology of dengue in Latin America. International Journal of Infectious Diseases. 2014;21:29 // 8. Teixeira M, Siqueira J, Ferreira G. Epidemiological Trends of Dengue Disease in Brazil (2000–2010): A Systematic Literature Search and Analysis. PLoS Negl Trop Dis. 2013;7(12): e2520. // 9. Shepard D, Coudeville L, Halasa Y, Zambrano B, Dayan, G. Economic Impact of Dengue Illness in the Americas. Am J Trop Med Hyg. 2011; 84(2):200–207. // 10. Arauz M, Ridde V, Hernández L. Developing a Social Autopsy Tool for Dengue Mortality: A Pilot Study. PLoS Negl Trop Dis. 2015;6;10(2):e0117455. // 11. Hombach J. Guidelines for clinical trials of dengue vaccine in endemic areas. Journal Clinical virology. 2009;46 Suppl 2:S7-9. // 12. Capeding M, Tran N, Hadinegoro S, Ismail H, Chotpitayasunondh T, Chua M et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. The Lancet. 2014;384(9951):1358-1365. // 13. Hadinegoro S, Arredondo-García J, Capeding M, Deseda C, Chotpitayasunondh T, Dietze R et al. Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease. New England Journal of Medicine. 2015;373(13):1195-1206. // 14. Gessner BD, Wilder-Smith A. Estimating the public health importance of the CYD-tetravalent dengue vaccine: Vaccine preventable disease incidence and numbers needed to vaccinate. Vaccine. 2016;29;34(20):2397-401. // 15. Governo reforça campanha de vacinação contra a dengue. Secretaria Da Saude no Governo do Paraná [Internet]. 2016 [cited 19 August 2016]. Available from: <http://www.saude.pr.gov.br/modules/noticias/article.php?storyid=5015&tit=Governo-reforca-campanha-de-vacinacao-contra-a-dengue> // 16. Development of dengue vaccines a review of the status and future considerations: Report of the Americas Dengue Prevention Board Meeting [Internet]. DVI. 2016 Available from: <http://www.denguevaccines.org/sites/default/files/Americas%20Dengue%20Prevention%20Board%20-%20Bogota%202015.pdf> [cited 22 August 2016]. // 17. Vannice K, Roehrig J, Hombach J. Next generation dengue vaccines: A review of the preclinical development pipeline. Vaccine. 2015;33(50):7091-7099.