

IDI RECOMENDACIONES PARA VACUNA CONTRA EL DENGUE	IDI DENGUE VACCINE RECOMMENDATIONS
<b>SEXTA REUNION DE EXPERTOS DE LA INICIATIVA INTERNACIONAL EN DENGUE. PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE LA VACUNA CONTRA EL DENGUE EN AMERICA LATINA</b>	6TH DENGUE EXPERTS MEETING OF THE INTERNATIONAL DENGUE INITIATIVE FOR IMPLEMENTATION OF THE DENGUE VACCINE IN LATIN AMERICA.
<p data-bbox="256 495 464 521">INTRODUCCION</p> <p data-bbox="204 577 826 696">La 6th reunión de Dengue en América Latina se realizó el 22 y 23 de junio de 2018 en Lima, Perú.</p> <p data-bbox="204 757 842 1144">En la reunión participó un grupo permanente de América Latina y otros expertos internacionales en dengue y vacunación. Incluyó una serie de conferencias, talleres y discusiones. El grupo recibió el aval de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE), Asociación Latinoamericana de Pediatría (ALAPE) y la Asociación Panamericana de Infectología (API).</p> <p data-bbox="204 1205 834 1682">El objetivo de la reunión fue actualizar el Documento de Posición de la Iniciativa Internacional contra el dengue para la vacunación contra el dengue en América Latina, basado en el nuevo prospecto del producto por parte del fabricante y las recomendaciones de Grupo Asesor Estratégico de Expertos (SAGE), así como en las discusiones sobre conceptos relevantes, la evidencia más reciente y las experiencias en los países que la han implementado.</p> <p data-bbox="204 1742 823 1906">Esta reunión incluye una serie de presentaciones, talleres y discusión. En el presente informe, se resumen las conclusiones principales y la postura del grupo.</p> <p data-bbox="304 1966 560 1993">1. ANTECEDENTES</p>	<p data-bbox="922 495 1129 521">INTRODUCTION</p> <p data-bbox="869 577 1458 696">The 6th Experts meeting on dengue vaccine implementation in Latin America was held in Lima, Peru on 22 and 23 June 2018.</p> <p data-bbox="869 757 1489 1099">The meeting convened a permanent group of Latin American and other international experts in dengue and vaccination. This group was endorsed by the regional societies SLIPE (Latin American Society of Pediatric Infectology) ALAPE (Latin American Association of Pediatrics) and API (Pan American Association of Infectology).</p> <p data-bbox="869 1160 1473 1503">The objective of the meeting was to update the International Dengue Initiative Group Position Paper on dengue vaccination in Latin America, based on the new manufacturer product label and SAGE recommendations, as well as discussions on relevant concepts, the latest evidence, and implementing country experiences.</p> <p data-bbox="869 1563 1461 1727">This meeting included a series of lectures, workshops and discussions. The current report summarizes the main conclusions and the group position.</p> <p data-bbox="970 1966 1410 1993">1. BACKGROUND INFORMATION</p>

**A. LA ENFERMEDAD.**

El dengue es considerado de acuerdo a la OMS una amenaza en la salud pública (1) la mitad de la población mundial está a riesgo y en América Latina la enfermedad viene aumentado de forma vertiginosa desde los años 80 con casi 13 millones de casos acumulados desde 2010, entre 2017 y 2018 se observa una disminución de los casos acorde con el comportamiento cíclico de la enfermedad y con la acumulación de susceptibles se espera un importante brote en la región en los años venideros. La letalidad en la región tiene un comportamiento variable. (2,3)

La carga real del dengue es subestimada con tasas de incidencia que podrían ser de 10 a 20 veces mayores de las que se informan en algunos países. (4,5,6,7,8,9, 10).

La patogenia del dengue grave no se conoce del todo, es compleja, aparentemente es el resultado de la interacción entre diferentes factores como el nivel de anticuerpos, el tipo y calidad de los mismos, la respuesta celular, el serotipo y en particular el genotipo del virus así como la edad y las características individuales del huésped. (11-22).

**B.ASPECTOS CLAVES A CONSIDERAR ACERCA DE LA VACUNA CONTRA EL DENGUE.(23-28)**

**1. Resultados estudios Fase III:**

Resumen de las características de la única

**A. THE DISEASE**

According to the WHO, Dengue is considered to be a worldwide threat to public health (1); half of the population lives in areas at risk of dengue, representing a global epidemic threat. Since the 1980s, the number of dengue cases reported in the Americas has doubled each decade, reaching nearly 13 million accumulated cases since 2010. In 2015-2016, the number of cases increased drastically, followed by an unexplained drop in 2017-2018, according to the cyclical behavior of the disease and with the accumulation of the susceptible population, an important outbreak is expected in the region in the years to come. Lethality in the region is variable (2,3).

The true burden of disease of dengue is greatly underestimated, with real incidence rates that could be 10 to 20 times higher than reported in some countries. (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10).

The pathogenesis of severe dengue is not fully understood, it is complex; it appears to be the result of interaction between different factors, such as the level of antibodies, their type and quality, cellular response, the serotype, particularly the genotype, of the virus, as well as the age and the individual characteristics of the host ( 11-22).

**B. KEY ASPECTS TO CONSIDER ABOUT THE DENGUE VACCINE.(23-28)**

**1. Phase III Study Results:**

Summary of the characteristics of the only vaccine currently available for the prevention

vacuna actualmente disponible para la prevención del dengue de acuerdo a la edad de indicación, según datos de los análisis combinados de los estudios fase III.

**a. Eficacia:**

Contra el dengue virológicamente confirmado (DVC) : 65,6 %

Contra la enfermedad grave y hospitalización debida a DVC fue de 92,9 y 80,8 respectivamente.

Por serotipo:

- Serotipo 1: 58,4 (47,7 a 66,9)
- Serotipo 2: 47,1 (31,3 a 59,2)
- Serotipo 3: 73,6 (64,4 a 80,4)
- Serotipo 4: 83,2 (76,2 a 88,2).

Eficacia de acuerdo con el estado serológico previo

- Seropositivos: 81,9
- Seronegativos: 52,5 ( Estadísticamente significativa)

?

**b. Datos de seguimiento a largo plazo:**

El R.R. de hospitalización en el seguimiento a largo plazo en un análisis combinado de los estudios fase III: 0,374 (0,30 a 0,47) en la población objetivo, independientemente del país o estado serológico previo, lo que demuestra beneficio poblacional permanente a lo largo del tiempo.

Los datos del LTFU de acuerdo con el estado serológico previo evaluado en el subgrupo inmune (2 mil sujetos en cada estudio de Fase III) no muestra aumento del riesgo de hospitalización por dengue o dengue grave en en pacientes seronegativos mayores de 9 años; pero los datos son limitados por el

of dengue according to the age of indication, in agreement with the data from the combined analyses of the phase III studies

**a. Efficacy**

Against virologically-confirmed dengue (VCD): 65.6%

Against severe disease and hospitalization due to VCD it was 92.9% and 80.8% respectively.

Per serotype:

- Serotype 1: 58.4% (47.7 to 66.9)
- Serotype 2: 47.1% (31.3 to 59.2)
- Serotype 3: 73.6% (64.4 to 80.4)
- Serotype 4: 83.2% (76.2 to 88.2)

Efficacy according to the previous serostatus:

- Seropositive: 81.9
- Seronegative: 52.5 (Statistically significant)

**b. Data from Long Term Follow Up:**

The R.R. of hospitalization in long-term follow-up in a pooled analysis of phase III studies was 0.374 (0.30 to 0.47) in the target population, regardless of the country or previous serostatus, demonstrating a permanent population benefit throughout over time.

The LTFU data, according to previous serostatus evaluated in the immune subset (2 thousand subject in each phase III Study) do not show an increased risk of hospitalized or severe dengue at any time point in seronegatives over 9 years of age, but data is limited due to the number of cases of hospitalized and severe dengue that occurred in the immunogenicity subset, for which

número de casos de hospitalización por dengue o dengue grave ocurrido en el subgrupo de inmunogenicidad, en el cual se conocía el estado inmune previo.

La comunidad científica, de salud pública y reguladora ha indicado que la seguridad de la vacuna CYD en la población seronegativa es un importante vacío del conocimiento y que la información disponible de los estudios Fase III es limitada debido al tamaño reducido del subgrupo con datos de inmunogenicidad a la línea de base.

## **2. Análisis Post Hoc, para evaluar el efecto del estado inmune previo(26,27):**

Sanofi Pasteur ha desarrollado un análisis Post hoc destinado a evaluar el funcionamiento de la CYD-TDV de acuerdo con el estado inmunológico previo. Este análisis se basa en un estudio de casos-cohorte derivado de los estudios de Fases III y IIb.

- En ausencia de muestras en la línea de base para todos los participantes de la población estudiada, se usaron las muestras del mes 13 (1 mes después de la tercera dosis), las cuales están disponibles para cada uno de los 31 000 participantes, para estimar el estado serológico de dengue pre vacunación.
- Una nueva prueba de (ELISA) de IgG contra la proteína no estructural 1 (NS1) del dengue, desarrollado recientemente, se utiliza para diferenciar los anticuerpos anti-NS1 que induce la infección de dengue de tipo silvestre, de las respuestas que induce la vacunación, ya que la CYD-TDV contiene genes que codifican para la proteína NS1 de la vacuna 17D contra la fiebre amarilla, no

baseline serostatus was known.

The Scientific, Public Health and Regulatory communities have indicated that there is an important knowledge gap in the CYD vaccine safety among the seronegative population, and that very limited information was available from the efficacy studies, due to the small size of the immunogenicity subset.

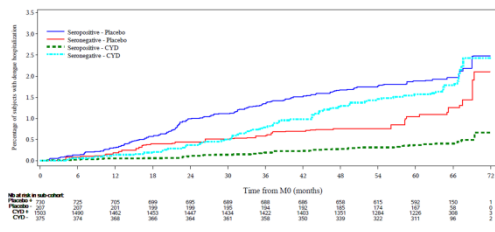
## **2. Post Hoc Analysis, to evaluate the effect of previous immune status (26,27):**

Sanofi Pasteur has developed a Post hoc analysis that intended to assess the CYD-TDV performance according to previous immune status. This analysis is based on a case-cohort study derived from the phase III and IIb studies

- In the absence of samples at baseline for all the participants of the studied population, samples from month thirteen (one month after the third dose) available from each of the 31,000 participants, were used to estimate previous dengue serostatus.
- A recently developed dengue anti-nonstructural protein 1 (NS1) IgG enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to differentiate between anti-NS1 antibodies induced by wild-type dengue infection and those induced by vaccination, since CYD-TDV contains genes encoding NS1 from the yellow fever 17D vaccine virus instead of the dengue virus.
- The investigators used different approaches to define serostatus (The full

<p>del virus del dengue.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Los investigadores utilizan diferentes enfoques para definir el estado serológico (la metodología completa se describe en Sridhar et al., 2018 publicado en NEJM).</li> <li>• Con el fin de evitar la clasificación errónea debida a enfermedad asintomática durante los primeros 12 meses o el efecto de la vacuna debido a la reactividad cruzada, se utilizaron dos métodos de imputación: Imputación Múltiple por regresión logística y “superaprendiz” para la estimación basada en la pérdida mínima. En el análisis principal, el estado serológico inicial se determinó con base en los títulos medidos o imputados de acuerdo a una prueba de neutralización por reducción de placas de 50 % (PRNT50).</li> <li>• El porcentaje de sujetos con datos ausentes de PRNT50 en Mo fue de 66,7 %.</li> </ul> <p><b>a. Resultados principales:</b></p> <p>i. En participantes seropositivos de 9-16 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En la Fase activa (hasta el mes 25), la eficacia de la vacuna fue de 76 % contra el DCV sintomático.</li> <li>• El riesgo relativo después de 60 meses de seguimiento fue de 0,2 en cuanto a hospitalización y/o dengue grave, y de 0,14 para el dengue grave.</li> </ul> <p><b>ii. En sujetos seronegativos del mismo grupo de edad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Los valores correspondientes fueron de 39 % (IC de 95 %: -1 a 63), 1,40 (IC de 95 %: 0,70 a 2,80) y 2,29 (IC de 95 %, 0,44 a 11,92).</li> <li>• Ninguno de los datos alcanzo la significancia estadística.</li> </ul>	<p>methodology is described in Sridhar et al, 2018 published in the NEJM).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In order to avoid misclassification due to asymptomatic disease during the first 12 months or vaccine effect due to cross reactivity, two imputation methods were used: A logistic regression for multiple imputations and a super learner for targeted minimum loss–based estimation. For the principal analysis, a baseline serostatus was determined on the basis of measured or imputed titers from a 50% plaque-reduction neutralization test (PRNT50) was used.</li> <li>• The percentage of subjects with a missing PRNT 50 at Mo was 66.7%.</li> </ul> <p><b>a. Main results:</b></p> <p>i. In seropositive participants aged 9-16 years:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In the active phase (up to month 25), vaccine efficacy was 76% ) against symptomatic VCD.</li> <li>• The relative risk after 60 months of follow-up was 0.2 for hospitalization and/or severe dengue, and 0.14 for severe dengue.</li> </ul> <p><b>ii. In seronegative subjects of the same age group:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The corresponding values for V.E were 39% (95% CI, -1 to 63), 1.40 (95%CI, 0.70 to 2.80), for hospitalization and 2.29 (95%CI, 0.44 to 11.92) for severe dengue.</li> <li>• None of the data reached a statistical significance.</li> </ul>
--	--

- Los sujetos seronegativos vacunados presentaron menos hospitalizaciones dadas por DCV que los no vacunados hasta el mes 30; luego, la curva se cruza sobre la curva de control y se acerca lentamente a la curva de controles seropositivos durante los meses siguientes.

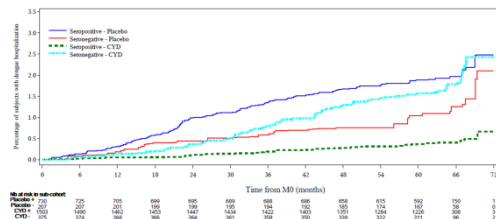


- La incidencia similar de hospitalización y Dengue grave en participantes seronegativos vacunados y seropositivos no vacunados coincide con la hipótesis de que la vacunación en individuos seronegativos provoca una infección parecida a la infección primaria. (24,25) Parece plausible que la CYD-TDV genere una respuesta inmunitaria semejante a la infección primaria de tipo silvestre en seronegativos, por lo tanto, debido a la disminución de la protección, el sujeto podría estar en el mismo riesgo de una infección secundaria de tipo silvestre, después de los 30 meses de la vacunación que los sujetos que han tenido una infección primaria natural.

**Seropositivos Placebo :  
Infección secundaria  
Incidencia  
Hospitalización: 1,88%  
Severo 0,48%**

**Seronegativos vacunados:  
Posible infección  
secundaria  
Incidencia  
Hospitalización: 1,57%  
Severo: 0,40%**

- Vaccinated seronegative subjects developed less hospitalized VCD than non-vaccinated subjects until month 30; then the curve crossed over the control curve and slowly caught up with the seropositive control curve over the following months.



- The similar incidence of hospitalization and severe dengue in vaccinated seronegative trial participants and unvaccinated seropositive participants is consistent with the hypothesis that vaccination in seronegative individuals causes a primary-like infection (24, 25). It seems plausible that CYD-TDV mimics the immune response to primary wild type infection in seronegative subjects; therefore, due to the waning of protection, the subject could be at the same risk of wild type secondary infection after 30 months of vaccination than those suffering from natural primary infection.

**Seropositive Placebos:  
Secondary infection  
Incidencia  
Hospitalización: 1.88%  
Severe: 0.48%**

**Seronegative Vaccinated:  
Probable secondary infection  
  
Incidencia  
Hospitalización: 1.57%  
Severe: 0.40%**



Aunque un estudio de casos cohorte en un análisis post hoc es válido desde el punto de vista metodológico, el bajo poder reportado (25% para un R.R. de 1.4 , con un estimado de 72 casos, en población mayor de 9 años seronegativa) (27), las dificultades para definir basados en el mes 13 el estado serológico en la línea de base, las limitaciones propias de la imputación, este estudio podría penalizar una buena vacuna para prevenir el dengue en la población mayor de 9 años de edad.

**iii. Implicaciones en salud pública de éstos hallazgos : (24-28)**

- A nivel poblacional, hay una reducción marcada del riesgo atribuible de hospitalización y dengue grave con la vacunación de sujetos seropositivos de 9–16 años. De acuerdo con las estimaciones de riesgo atribuible a lo largo de un período de seguimiento de 5 años, para cada caso adicional en sujetos vacunados seronegativos, el número de casos de hospitalización y dengue graves prevenidos en sujetos seropositivos vacunados sería, respectivamente, de 7 y 4 en el contexto de seroprevalencia de 70 %, de 13 y 7 en el de seroprevalencia de 80 %, y de 28 y 16 en el de seroprevalencia de 90 %.
- El número necesario vacunar (NNV) es un estimativo de uso en salud pública que expresa el número de personas que se debe vacunar para evitar un caso de enfermedad.
- Efecto de prevenir un caso de hospitalización con DCV, es necesario vacunar 91 sujetos (NNV = 91), mientras que el NNV es de 400 para el dengue grave. En comparación, con la vacuna de la influenza se tiene NNV de 1850 para la hospitalización en niños y con la vacuna meningocócica MenB, NNV de 35 000

Although a cohort case study in a post hoc analysis is valid from the methodological point of view, the reported low power (25% for an RR of 1.4, with an estimated 72 cases, in a seronegative population over 9 years old) (27), the difficulties to define the serological status at the baseline based in the month 13 data and the limitations of the imputation per se, this study could penalize a good vaccine to prevent dengue in populations over 9 years old.

**iii. Implications of these findings in public health: (24-28)**

- At a population level, there is a marked reduction in the attributable risk of hospitalized and severe dengue with vaccination of seropositive subjects aged 9–16 years old. Based on attributable risk estimations over a 5-year follow-up period, for each additional case in vaccinated seronegative subjects, the numbers of hospitalized and severe cases prevented in vaccinated seropositive subjects would be 7 and 4 respectively in 70% seroprevalence settings, 13 and 7 in 80% seroprevalence settings, and 28 and 16 in 90% seroprevalence settings.
- The number needed to vaccinate (NNV) is a public health surveillance outcome expressing how many people need to be vaccinated to prevent a single disease outcome.
- To prevent one case of hospitalization with VCD, 91 subjects need to be vaccinated (NNV=91), while NNV equals 400 for severe dengue. In comparison with the influenza vaccine NNV=1850 for hospitalization in children, and with the meningococcal MenB vaccine NNV=35,000 for meningitis. Therefore, the public health value of the dengue vaccine as estimated by NNV is

para la meningitis. Por lo tanto, el valor en salud pública de la vacuna contra el dengue, según se calcula con el NNV, es similar o aún mejor que el de otras vacunas.

- Esta vacuna, como todas las demás, debe ser evaluada en el contexto del impacto en la salud pública.

### **3. NUEVOS DATOS DE SEGURIDAD (25,30,31)**

- No hay diferencias en la incidencia de eventos adversos graves (EAG) ajenos al dengue y EAG mortales después de 5 años de seguimiento (LTFU) en sujetos del grupo de vacunados y del grupo placebo, tanto seronegativos como seropositivos.
- En relación a la experiencia post mercadeo, en un análisis de seguridad que publicó recientemente el Comité Asesor Global sobre la Seguridad de Vacunas (GACVS), se evaluaron las muertes por dengue en Filipinas y se llegó a la conclusión de que, de acuerdo con la clasificación de eventos adversos de vacunas de la OMS, la mayoría de los casos son indeterminados, coincidentes (no relacionados) o no clasificables. No se tiene evidencia suficiente que relacione la CYD-TDV con las muertes por dengue en Filipinas.

#### **Datos de seguridad de la vacuna contra el Dengue en Paraná, Brasil (32,33)**

- En Paraná, la campaña de vacunación contra el dengue basado en las comunidades se inició en agosto de 2016. Se seleccionaron 30 municipios con base en criterios de incidencia de la enfermedad y epidemias previas. De acuerdo a la carga del dengue por edad que identificó el servicio de vigilancia del estado del Paraná la vacuna se

similar or better than other vaccines.

- This vaccine, as all others, needs to be evaluated in the context of an impact on public health.

### **3. NEW SAFETY DATA (25,30,31)**

- There are no differences in the incidence of severe adverse events (SAE) other than dengue and fatal SAEs after 5 years of follow-up (LTFU) in subjects of the vaccinated group and the placebo group, in both seronegative and seropositive.

Regarding the post marketing experience, in a safety analysis that was recently published by the Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), dengue deaths in the Philippines were evaluated and it was concluded that, in accordance with the WHO classification of adverse events in vaccines, most cases are indeterminate, coincidental (unrelated) or unclassifiable. There is not enough evidence to link the CYD-TDV with dengue deaths in the Philippines.

#### **Safety data of the dengue vaccine in Parana, Brazil (32,33)**

- In Parana, the community-based dengue vaccination campaign started in August 2016. Thirty municipalities were selected, based on disease incidence criteria and past epidemics. Based on the dengue burden of disease by age identified by the Parana State Surveillance System, the vaccine was administered to 15 to 27-year-old subjects in 28 municipalities, and



administró a sujetos de 15 a 27 años en 28 municipios y de 9 a 45 años en dos municipios, con población objetivo total de 500.000 habitantes. Se administraron tres dosis a intervalos de 6 meses.

- En total, se administraron 639.579 dosis, con coberturas de alrededor de 60 % para la primera dosis (311.058 vacunas), 70 % (219.078 personas vacunados) para la segunda dosis y 50 % para la tercera dosis.
- Las bases de datos de vacunación (sistema de registro de vacunas) y vigilancia del dengue (Sistema de Informação de Agravos de Notificação [SINAN]) se enlazaron para comparar las personas vacunadas con los casos confirmados de dengue. Hasta 2017, en Paraná fueron vacunados 311 053 sujetos, de los cuales 47(0,01 %) tenían dengue confirmado. Ninguno de estos casos requirió hospitalización. El número total de casos de dengue confirmado que se informó en la población de Paraná fue de 1108, de los cuales 47 (4,2 %) fueron vacunados.
- Los eventos adversos después de la inmunización se notificaron por correo electrónico o directamente a la unidad de salud pública. No hay muertes relacionadas con la vacuna. Los eventos adversos fueron leves en su inmensa mayoría, y los graves no se relacionaron con la vacunación. Aunque los datos sobre el impacto de la vacuna aún no están disponibles, la incidencia de dengue disminuyó en los 30 municipios, y en los de mejor cobertura hubo menor incidencia de dengue. (32)

### **C. PRUEBA SEROLÓGICA DEL DENGUE COMO DIAGNÓSTICO COMPLEMENTARIO PARA RESPALDAR LA IMPLEMENTACIÓN DE LA VACUNA (34)**

Ha surgido la necesidad de una prueba diagnóstica que permita detectar rápidamente infecciones pasadas de dengue.

9 to 45-year-old subjects in 2 municipalities, with a total target population of 500 000 inhabitants. Three doses were administered at 6-month intervals.

- In total, 639 579 doses were administered with a vaccine coverage around 60% for the first dose (311 058 vaccines), 70% (219 078 vaccinated) for the second dose, and 50% for the third dose (25, 26).
- The databases for vaccination (the Vaccine Registration System) and Dengue Surveillance (SINAN) were linked in order to compare vaccinated individuals with confirmed dengue cases. In 2017, 311 053 subjects were vaccinated in Parana, of whom 49 (0, 01%) had confirmed dengue. None of these cases required hospitalization. The total number of confirmed dengue cases reported in the population of Parana was 1108 out of which 47(4.2%) were vaccinated.(25,26)
- Adverse events following immunization were notified by email or directly to the public health unit. There were no deaths related with the vaccine. The majority of the adverse events were mild and the serious AEs were not related to vaccination. Although no data on vaccine impact is yet available, the incidence of dengue decreased in the 30 municipalities and those with better coverage showed a lower incidence of dengue (32).

### **C. A DENGUE SEROTEST AS A COMPLEMENTARY DIAGNOSTIC TEST TO SUPPORT VACCINE IMPLEMENTATION (34)**

The need for a diagnostic test capable to quickly detect past dengue infections has emerged.

Ideally, a test with very high specificity ( $\geq 99\%$ )

En condiciones ideales, una prueba con muy alta especificidad ( $\geq 99\%$ ) minimizaría el riesgo individual y el uso accidental de la vacuna en personas seronegativas. Una prueba de alta sensibilidad ( $\geq 90\%$ ) maximizaría el beneficio para la población.

Dos tipos de pruebas se podrían considerar:

1. Ensayos serológicos como el ELISA de IgG del dengue
2. Los test de diagnóstico rápido (TDR). basados en detección de anticuerpos contra antígenos específicos del dengue.

Los ELISA no proporcionan información en el punto de atención respecto al estado serológico individual.

Sanofi Pasteur realizó una evaluación preliminar de los test de diagnóstico rápido (TDR) y ensayos de inmunoabsorción enzimática convencionales (ELISA) para determinar la infección previa por dengue, los resultados principales son:

- Especificidad favorable  $> 98\%$  para el componente IgG de RDT y ELISA.
- Sensibilidad de 40-70% para TDR y 90% para ELISA.
- La tasa de falsos positivos por Fiebre Amarilla o Encefalitis Japonesa en general es menor al 3%, especialmente para las TDR, y ELISA (Panbio) no así para ELISA (focus).
- La alta especificidad de estas pruebas actualmente disponibles, a pesar de las limitaciones en sensibilidad, permite considerar el uso de las mismas en áreas endémicas, hasta que se disponga de un mejor test. (25)

would minimize individual risk and the inadvertent use of the vaccine in seronegative people. A test with a high sensitivity ( $\geq 90\%$ ) would maximize the benefit for the population.

Two types of tests could be considered:

1. Serological assays such as the dengue IgG ELISA
2. The rapid diagnostic tests (RDT), based on the detection of antibodies against dengue-specific antigens.

The ELISA assays do not provide point-of-care information on an individual's serostatus.

Sanofi Pasteur developed a preliminary evaluation of rapid diagnostic tests (RDTs) and conventional enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) to determine prior dengue infection, the main results show:

- A favorable specificity  $> 98\%$  for IgG component of RDTs and ELISA,
- Sensitivity was variable from 40-70% for RDT and 90% for ELISA.
- The false positive rates due to Japanese Encephalitis or Yellow Fever cross reactivity was  $\leq 3\%$ , especially for RDT, and ELISA (Panbio), but not for ELISA (focus).
- The high specificity of these available assays despite the existing limitations in sensitivity allows their use to be considered in endemic settings until better tests become available. (25)

**D. BASES DE MODELAJE PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE LA VACUNA (35,36)**

Sanofi Pasteur ha desarrollado un modelo aun no publicado, utilizando resultados de NS1, a fin de evaluar los beneficios y riesgos de la vacunación contra el dengue en diferentes contextos de transmisión y de horizontes temporales, y considerando o no la protección indirecta. ( Coudeville L et al, presentación durante el IDI)

Hipótesis principal: La vacunación imita una infección natural silenciosa y modifica las probabilidades de la enfermedad de la misma manera que la infección natural.

Consecuencias de acuerdo con el estado serológico antes de la vacunación

- Sujetos seropositivos: Beneficio a largo plazo y sostenidos
- Sujetos seronegativos: Período transitorio de riesgo por la mayor severidad de la infección secundaria; la vacunación inicia beneficios en sujetos seronegativos que tienen al menos dos infecciones.

El factor principal para la eficacia es el estado serológico inicial, y otros factores son la edad de vacunación y el serotipo.

El beneficio indirecto potencial con la vacunación incluye una mejoría en el impacto de la vacunación en seronegativos dado por la disminución del riesgo de dengue en personas no vacunadas.

Los análisis indican que la población que vive en áreas con seroprevalencia superiores al 50% antes de los 20 años de edad es de 145 a 160 millones de personas en Brasil y de 35 a 45

**D. MODELING BASES FOR THE IMPLEMENTATION OF THE VACCINE (35,36)**

Sanofi Pasteur has developed a yet unpublished model-based approach using the NS1 results, to assess benefits and risks associated with dengue vaccination in different transmission settings and time horizons, and considering indirect protection or not. ( Coudeville L et al, presentation during the IDI meeting)

The leading hypothesis: Vaccination mimics a silent natural infection and modifies the probabilities of disease outcomes in the same manner as a natural infection.

Consequences according to serostatus prior to vaccination

- Seropositive subjects: Long-term and sustained benefit
- Seronegative subjects: Transitory period of risk due to higher severity of secondary infection, vaccination becomes beneficial for seronegative subjects that have at least 2 infections.

Main driver for efficacy is the baseline serostatus, and other drivers are age at the time of vaccination and serotype.

Potential indirect benefits of vaccination include an improvement of vaccination impact for seronegative subjects due to a reduction in the risk of dengue for unvaccinated individuals.

The analyses indicate that the population living in areas with a seroprevalence exceeding 50% before age of 20 y.o ranges from 145 to 160 million people in Brazil, and from 35 to 45

millones de personas en México. De manera similar, la población que vive en áreas con seroprevalencia superior al 80% antes de los 20 años de edad va de 95 a 116 millones de personas en Brasil y de 10 a 22 millones de personas en México.

La OMS considera dos abordajes de implementación de la vacuna contra el dengue:

- Estrategia basada en la seroprevalencia: Vacunación independiente del estado serológico de dengue en entornos de transmisión alta (seroprevalencia >80 % a los 9 años).
- Estrategia de test pre vacunación: Vacunación de sujetos con test pre vacunación positivo para infección previa por dengue o antecedente de caso confirmado de dengue. Esta es la opción preferencial del SAGE de la OMS.

Se evaluó el posible impacto de la vacunación contra el dengue, con y sin detección antes de la vacunación, en diversos entornos y con TDR actuales (sensibilidad del 70 % y especificidad de 99 %) u optimizadas (sensibilidad de 90 % y especificidad de 99 %).

Con la detección antes de la vacunación, el efecto depende de la sensibilidad de la prueba para detectar la exposición previa al dengue.

La detección antes de la vacunación permite la implementación de programas más grandes que tienen mayor impacto, a menos que se sepa que una gran proporción de la población vive en entornos de transmisión alta.

En entornos de transmisión moderada (50 % a los 9 años), la detección antes de la vacunación es más eficiente (y potencialmente más rentable) que un abordaje basado en la

million people in Mexico. Similarly, the population living in areas with a seroprevalence exceeding 80% before age 20 ranges from 95 to 116 million people in Brazil, and from 10 to 22 million people in Mexico.

The WHO considered 2 approaches for the implementation of the dengue vaccine:

- A seroprevalence-based strategy: Vaccination regardless of dengue serostatus in high transmission settings (> 80% seroprevalence at age 9).
- A pre-vaccination screening strategy: Vaccination of subjects testing positive for prior dengue infection or an antecedent of a confirmed Dengue case. This is the preferred WHO SAGE option.

The potential impact of dengue vaccination was evaluated with and without pre-vaccination screening in various transmission settings and using current (sensitivity 70%; specificity 99%) or optimized (sensitivity 90%; specificity 99%) RDT.

With pre-vaccination screening, the impact depends on test sensitivity for detecting past dengue exposure.

Pre-vaccination screening enables implementation of larger programs associated with higher impact, unless a large portion of the population is known to live in high transmission settings.

In moderate transmission settings (50% at age 9), pre-vaccination screening is more efficient (and potentially more cost-effective) than a seroprevalence-based approach, provided that the screening cost is lower than the vaccine cost (< 75% of the cost of administering a

seroprevalencia, siempre que el costo de detección sea menor que el de la vacuna (<75 % de los costos de administrar una dosis de la vacuna).

En entornos de transmisión muy alta (90 % a los 9 años), la vacunación basada en la seroprevalencia sigue siendo más eficaz que la detección antes de la vacunación (a menos que las pruebas serológicas sean muy baratas, es decir, 10 % o menos de los costos de administrar una dosis de la vacuna).

En conclusión, en entornos de alta transmisión conocida ( $\geq 80\%$  de seroprevalencia a los 9 años), la vacunación basada en la seroprevalencia se relaciona con impacto máximo, y se espera que sea más costo- efectiva que la detección antes de la vacunación. En otros entornos o en el contexto de transmisión heterogénea, la detección antes de la vacunación permite implementar programas más amplios de vacunación y de mayor impacto en la salud, es potencialmente más costo efectivo que el abordaje basado en la seroprevalencia si las pruebas no son muy costosas y disminuye el riesgo de individuos seronegativos. Una TDR óptimo para la detección antes de la vacunación debe mejorar el impacto y la rentabilidad de los programas de vacunación contra el dengue.

## **II. RECOMENDACIONES DE LA INICIATIVA INTERNACIONAL CONTRA EL DENGUE (IDI).**

- A. La enfermedad se debe documentar en cada país y subregión, en cuanto a
1. Endemicidad, (Áreas específicas donde la enfermedad ocurre de manera continua y con regularidad

vaccine dose).

In very high transmission settings (90% at age 9), seroprevalence-based vaccination remains more efficient than pre-vaccination screening (unless serotesting is very inexpensive i.e. 10% or less of the cost of administering a vaccine dose).

In conclusion, in known high transmission settings ( $\geq 80\%$  seroprevalence at age 9), seroprevalence-based vaccination is associated with the largest impact, and is expected to be more cost-effective than pre-vaccination screening. In other settings or in the context of heterogeneous transmission, pre-vaccination screening enables the implementation of larger vaccination programs having a broader impact on health; it is potentially more cost-effective than the seroprevalence-based approach if testing is not too costly, and it reduces the risks for seronegative individuals. A RDT optimized for pre-vaccination screening should improve the impact and cost-effectiveness of dengue vaccination programs

## **II. INTERNATIONAL DENGUE INITIATIVE (IDI) RECOMMENDATIONS.**

- A. The disease should be documented in each country and sub-region, in terms of:
1. Endemicity (specific areas where the disease occurs continuously and with a predictable regularity in a

<p>predecible en una población.(38) o notificación sostenida de casos de dengue durante 20 semanas o más en al menos uno de los últimos 5 años .</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Gravedad</li> <li>3. Carga por grupos de edad</li> </ol> <p>B. Cada país debe trabajar en su propio mapa de transmisión del dengue, de acuerdo con sus datos epidemiológicos (incidencia, edad de incidencia y de hospitalización, circulación de serotipos y frecuencia de brotes).</p> <p>C. Con el fin de definir las áreas de mayor transmisión, sería útil aplicar los criterios siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Al menos dos epidemias de dengue durante los últimos 5 años.</li> <li>• Incidencia acumulativa mayor de 500 por cada 100 000 habitantes en los últimos 5 años.</li> <li>• Informes de muerte por dengue en al menos uno de los últimos años.</li> <li>• Circulación concomitante de al menos dos serotipos.</li> <li>• Incidencia alta de hospitalización en adolescentes.</li> </ul> <p>D. Actualmente, muchos países ya cuentan con mapas detallados a pequeña escala, en los que se describe la epidemiología del dengue en los últimos años, incluidos los datos de seroprevalencia. Estos mapas permiten priorizar las áreas de intervención con la vacuna que se deben comenzar tan pronto sea posible.</p> <p>E. Se recomienda el uso de las guías para el diseño y realización de encuestas serológicas preparado por la OMS (37)</p> <p>F. La vacuna es un componente importante de una estrategia integrada para la prevención y control del dengue. Es necesario continuar otras acciones preventivas, como el control</p>	<p>population (38) or sustained notification of dengue cases for 20 weeks or more in at least one of the last 5 years.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Severity</li> <li>3. Burden of disease by age group</li> </ol> <p>B. Each country needs to work in its own dengue transmission map according to its epidemiological data (incidence, age of incidence and of hospitalization, serotypes circulation, frequency of outbreaks).</p> <p>C. In order to define high transmission areas, it could be useful to use the following criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• At least 2 dengue epidemics during the last 5 years</li> <li>• Cumulative incidence over 500 per 100,000 inhabitants over the last 5 years.</li> <li>• Reports of dengue deaths in at least one of the past years.</li> <li>• Co-circulation of at least 2 serotypes.</li> <li>• High hospitalization rates in adolescents.</li> </ul> <p>D. Many countries currently have small-scale detailed maps describing the epidemiology of dengue over the past years, including seroprevalence data. These maps allow prioritizing vaccine intervention areas, which should be started as soon as possible.</p> <p>E. For seroprevalence studies, we highly recommend using guidelines developed by the WHO to design and conduct dengue serosurveys (37).</p> <p>F. The vaccine is an important component of an integrated strategy for dengue prevention and control. Other preventive measures such as vector control, prevention of mosquito bites, training and information need to be maintained. Research activities on prevention measures need to be continued.</p>
---	--



de vectores, la prevención de las picaduras de mosquito, formación e información. Deben continuar las actividades de investigación relativas a las acciones de prevención.

- G. Las características de la transmisión del dengue en la población objetivo se deben evaluar anticipadamente, para discriminar entre la vacunación masiva o la vacunación solo de individuos seropositivos.
- H. En las áreas de endemidad alta con predominio de sujetos seropositivos, el beneficio supera claramente el riesgo a nivel poblacional y los estudios de seroprevalencia o la evaluación serológica antes de la vacunación tendrían diversas limitaciones y aumentarían significativamente los costos de los programas de vacunación, con retraso de la decisión de introducir la vacuna en zonas con carga de enfermedad alta, que posiblemente se beneficiarían de los programas de vacunación.
- I. En las áreas con seroprevalencia alta (>80 %), las pruebas previas no añaden beneficios y disminuyen la costo efectividad de la estrategia de vacunación.
- J. Los países pueden iniciar la vacunación en municipios donde ya se tienen estudios de seroprevalencia y se cumple con los criterios.
- K. En áreas de endemidad intermedia o baja, donde la relación beneficio-riesgo no es clara, son obligatorias las pruebas previas, para establecer los antecedentes de infección antes de la vacunación. Esta estrategia permite mejorar la cobertura de vacunación, además de generar datos de seroprevalencia que posibilitan la toma de decisiones ulterior.
- L. Consideraciones específicas de las pruebas

G. The characteristic of dengue transmission in the target population should be evaluated in advance so as to discriminate between mass vaccination and vaccination of seropositive individuals.

- H. In areas of high endemicity in which seropositive subjects predominate, the benefit clearly outweighs the risk at a population level. The studies for seroprevalence or the pre-vaccination serologic assessment would have several limitations; they would significantly increase the costs of vaccination programs, delaying the decision of vaccine introduction into areas with a high burden of disease that would potentially benefit from vaccination programs.
- I. In areas with high seroprevalence (above 80%), pretesting would not add any benefits and would reduce the cost effectiveness of the vaccination strategy.
- J. Countries can start vaccination in municipalities that already have seroprevalence studies and that fulfill the criteria.
- K. In areas of intermediate or low endemicity, where the benefit-risk balance is not clear, pretesting to establish the patient's history of infection before vaccination is mandatory. This strategy allows better vaccination coverage, as well as the generation of seroprevalence data allowing subsequent decision taking.
- L. Specific considerations for pretesting:
  - 1. The ELISA capture test may not be practical due to the time it takes to obtain results. In addition to having cross reactivity with other flaviviruses, it should not be recommended in countries with high co-circulation of flavivirus.
  - 2. RDTs could be implementable at point-of-care and need to be friendly, qualitative, use all the blood, and be validated to indicate past dengue infection at any age,

previas:

1. La prueba de captura de ELISA podría ser impráctica, debido al tiempo necesario para obtener los resultados y la reacción cruzada con otros flavivirus, y no se debe recomendar en países con circulación concomitante significativa de flavivirus.
2. Los TDR podrían ser aplicables en el punto de atención y deben ser fáciles de usar, cualitativas, utilizar sangre completa y estar validadas para evaluar la infección por dengue previa a cualquier edad, en cualquier entorno endémico.
3. La prueba ideal tiene que ser muy específica, para evitar la vacunación de sujetos seronegativos, y de sensibilidad alta, a fin de maximizar el impacto al vacunar a un número mayor de sujetos seropositivos.
4. Una opción razonable sería usar la prueba con la más alta especificidad disponible actualmente y, entretanto, desarrollar pruebas de diagnóstico rápido optimizadas.
5. Cuando se requiere una prueba para la confirmación del estado serológico, el consenso es no retrasar la vacunación cuando sea necesaria a la espera de la siguiente generación de TDR.
6. Los países deben usar las mejores pruebas disponibles y ayudar al desarrollo de nuevas pruebas compartiendo datos epidemiológicos y muestras biológicas, además de realizar proyectos de demostración con las pruebas actuales.

M. Aunque la vacuna no está indicada para la respuesta a brotes, si ayudaría a prevenir brotes.

N. Cada país debe implementar una estrategia de información sólida y documentada sobre

in any endemic setting.

3. The ideal test needs to be highly specific in order to avoid vaccination of seronegative subjects and have a high level of sensitivity in order to maximize the impact vaccinating a high number of seropositive subjects.
4. A reasonable option would be to use a test with the highest specificity currently available, and in the meantime develop optimized rapid diagnostic tests.
5. When a test is required for serostatus confirmation, the consensus is not to delay vaccination where it is needed while waiting for the next generation RDT.
6. Countries should use the best available tests; help develop new ones by sharing epidemiological data and biological samples, and conduct demonstration projects with current tests.

M. The vaccine is not indicated as a response to outbreaks but to help preventing an outbreak from occurring.

N. Countries should implement a robust and documented vaccination information strategy, and optimal program planning. HPV vaccination strategies can serve as examples, and lessons learnt from HPV vaccine implementation should help dengue vaccination.

O. Vaccine-implementing countries should have a robust surveillance of adverse events.

P. Committees should be strengthened and adequate information given to those in charge of the program.

Q. Surveillance should include the number of doses given, the epidemic situation, and confusion factors.

R. Age:

1. Currently the vaccine is indicated in populations older than 9 y/o.

2. The age of implementation needs to be

<p>vacunación, además de la planificación óptima de los programas. Las estrategias de vacunación contra el VPH puede servir como ejemplos, y las lecciones aprendidas con la aplicación de la vacuna contra el VPH deben ayudar a la vacunación contra el dengue.</p> <p>O. Los países que implementen la vacuna deben contar con vigilancia sólida de eventos adversos.</p> <p>P. Se deben fortalecer los comités y proporcionar información adecuada a quienes estén a cargo del programa.</p> <p>Q. La vigilancia debe incluir el número de dosis administradas, situación epidémica y factores de confusión.</p> <p>R. Edad:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Actualmente la vacuna está indicada en población mayor de 9 años.</li> <li>2. La edad de implementación debe estar de acuerdo con las recomendaciones de la agencia regulatoria local.</li> <li>3. La edad de vacunación para las campañas públicas debe corresponder a los grupos de edad con mayor seroprevalencia o incidencia de hospitalización.</li> <li>4. La selección de grupos de edad también debe estar de acuerdo con las experiencias previas de adherencia a la vacuna.</li> <li>5. Se podría extender la cohorte de vacunación para tener un mayor y más rápido impacto, el tamaño de la cohorte dependerá de la información arrojada por los modelos alimentados con datos locales.</li> </ol> <p>S. Los países deben tomar sus propias decisiones con base en la información de la evidencia médica y el apoyo de diversos</p>	<p>in accordance with local regulatory agency recommendation.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. For public campaigns, the age targets for vaccination should be in the age groups with a higher seroprevalence or a higher incidence of hospitalization.</li> <li>4. Selection of the target age group must be in accordance with the previous experience in vaccine adherence.</li> <li>5. A catch up campaign could be implemented in order to have a higher and faster impact. The extension of the catch-up campaign will depend on modeling information using local data for an optimal impact.</li> </ol> <p>S. Countries are empowered to take their own decisions based on evidence-based information and support from various panels of experts.</p> <p>T. The guidelines developed by scientific and medical societies (e.g. SLIPE) should be given more visibility and should help country's decision-making process.</p> <p>U. In summary, the vaccine has to be implemented as a public health strategy and vaccine introduction requires the consensus of scientific societies, the MOH and the population to guarantee the implementation of an adequate communication program.</p> <p>V. The recommendations need to be updated regularly, as soon as new scientific evidence comes to light.</p>
---	---

<p>paneles de expertos.</p> <p>T. Las pautas elaboradas por sociedades científicas y médicas (p. ej., SLIPE) deben recibir mayor difusión y ayudar a la toma de decisiones en el país.</p> <p>U. En resumen, la vacuna se debe implementar como una estrategia de salud pública y la introducción de la vacuna requiere el consenso de las sociedades científicas, autoridades de salud y de la sociedad civil para garantizar que haya un programa de comunicación adecuado.</p> <p>V. Las recomendaciones se deben actualizar con regularidad, a medida que surja nueva evidencia científica.</p>	
---	--

#### References

1. [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=14916:ten-threats-to-global-health-in-2019&Itemid=135&lang=en](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14916:ten-threats-to-global-health-in-2019&Itemid=135&lang=en)
2. (<http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>)
3. ([https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_topics&view=rdmore&cid=6290&Itemid=40734](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=rdmore&cid=6290&Itemid=40734))
4. Beatty Mark et al, Best Practices in Dengue Surveillance: A Report from the Asia-Pacific and Americas Dengue Prevention Boards, PLoS 2010.
5. Sarti 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.
6. Shepard D et al, Approaches to Refining Estimates of Global Burden and Economics of Dengue, PLoS 2014.
7. Bhatt S et al, The global distribution and burden of dengue, Nature 2013.
8. [http://vigisalud.gov.py/public/boletines/07\\_07\\_2016\\_20\\_59\\_06\\_2009.05.30-Boletin-Epidemiologico.pdf](http://vigisalud.gov.py/public/boletines/07_07_2016_20_59_06_2009.05.30-Boletin-Epidemiologico.pdf)
9. UNICEF - PNUD – Banco Mundial –OMS. Dengue guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control, 2009.

10. [http://www.dge.gob.pe/portal/index.php?option=com\\_content&view=article&id=347&Itemid=249](http://www.dge.gob.pe/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=347&Itemid=249)
11. Martina BE, Koraka P, Osterhaus AD. Dengue Virus Pathogenesis: an Integrated view. *Clin Microbiol Rev.* 2009 Oct;22(4):564-81.
12. Murgue M. Severe dengue: questioning the paradigm. *Microbes and Infection.* 2010.
13. Halstead SB. Intrinsic antibody-dependent enhancement of microbial infection in macrophages: disease regulation by immune complexes, *Lancet Infect Dis.* 2010.
14. Halstead SB et al, Dengue Hemorrhagic Fever in Infants: Research Opportunities Ignored. *Emerging Infectious Diseases*, 2002.
15. Chau T et al, Dengue in Vietnamese Infants—Results of Infection-Enhancement Assays Correlate with Age-Related Disease Epidemiology, and Cellular Immune Responses Correlate with Disease Severity, *J Infect Dis.* 2008 August 15; 198(4): 516–524.
16. Libraty D et al, A Prospective Nested Case-Control Study of Dengue in Infants: Rethinking and Refining the Antibody-Dependent Enhancement Dengue Hemorrhagic Fever Model, *PLoS* 2009.
17. Laoprasopwattana K et al, Dengue Virus (DV) Enhancing Antibody Activity in Preillness Plasma Does Not Predict Subsequent Disease Severity or Viremia in Secondary DV Infection, *The Journal of Infectious Diseases* 2005; 192:510–9.
18. Katzelnick L et al, Antibody-dependent enhancement of severe dengue disease in humans. *Science* 10.1126/science.aan6836 (2017).
19. Wang T et al, IgG antibodies to dengue enhanced for FcγRIIIA binding determine disease severity. *Science* 355, 395–398 (2017).
20. Rothman A, Immunity to dengue virus: a tale of original antigenic sin and tropical cytokine storms, *Nature*, August 2011 | volume 11.
21. Watts M et al, Failure of secondary infection with American genotype dengue 2 to cause dengue hemorrhagic fever. *Lancet* 1999.
22. Soo1 K et al, Meta-Analysis of Dengue Severity during Infection by Different Dengue Virus Serotypes in Primary and Secondary Infections, *PLOS* 2016.
23. Hadinegoro S et al, Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease, *NEJM* 2015.
24. Sage working group on dengue vaccines and WHO secretariat, background paper on dengue vaccines, March 2016.
25. Sage working group on dengue vaccines and WHO secretariat, background paper on dengue vaccines, March 2018.

26. Sridhar S. et al, Effect of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy, TNJM 2018.
27. Sridhar S. et al, Effect of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy, supplement, TNJM 2018.
28. Hashim A,Dang Vica,Bolotin S,Crowcroft N How and why researchers use the number needed to vaccinate to
29. inform decision making—A systematic review, Vaccine 2015
30. Harenberg A et al, Cytokine Profile of Children Hospitalized with Virologically-Confirmed Dengue during Two Phase III Vaccine Efficacy Trials, PLOS 2016.
31. WHO, weekly epidemiological report, 20 July 2018, 93th year.
32. <https://www.doh.gov.ph/node/12849>
33. <http://www.saude.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=3128>
34. Giamberardino H.I.G,Raboni S.M.,Cordellini J.L., Paz S.P.A.,Crivellaro J.L Monitoring of severe dengue cases and presence of adverse events after public vaccination campaign against dengue in the state of Paraná, Brazil. Poster presented In 21st European Society of Clinical Virology (ESCV) , 2018 , Athens – Greece.
35. Bonaparte M et al, evaluation of rapid diagnostic tests and conventional enzyme-linked immunosorbent . Assays to determine prior dengue infection. ALAPE, 2018.
36. Olivera-Botello G et al, Tetravalent dengue vaccine reduces symptomatic and asymptomatic dengue infections in healthy children and adolescents aged 2-16 years in Asia and Latin America. The Journal of infectious diseases 2016 Oct 1;214(7):994-1000.
37. Duong V et al, Asymptomatic human transmit dengue virus to mosquito, JAMA. 2016;315(3):242 doi:10.1001/jama.2015.18460
38. WHO, Informed vaccination program: a guide to design and conduct of dengue serosurveys, 2017.
39. <http://www.cdc.gov/spanish/enfermedades/dengue/hojadosdatos.htm> Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud. Dengue: Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control. La Paz, Bolivia. OPS/OMS.
40. Rosenbaum Lisa. Trolleyology and the Dengue Vaccine Dilemma ,N Engl J Med. 2018 Jun 13. doi: 10.1056/NEJMp1804094
41. [http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/bcg/immunocompromised/Dec\\_2006/en/](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/bcg/immunocompromised/Dec_2006/en/)
42. Weekly epidemiological record, Rotavirus Vaccine-WHO position paper, January 2013, No 5, 2013, 88,49-64.



43. [http://www.who.int/malaria/areas/preventive\\_therapies/pregnancy/en/](http://www.who.int/malaria/areas/preventive_therapies/pregnancy/en/)
44. [www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/vaccines-and-immunization/publications/vaccination-and-trust](http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/vaccines-and-immunization/publications/vaccination-and-trust)

#### MIEMBROS DEL INTERNATIONAL DENGUE INITIATIVE IDI

Arbo Antonio - Paraguay	Leite Jose Geraldo - Brazil
Arrendondo José Luis - Mexico	López Eduardo - Colombia
Avila María Luisa - Costa Rica	López María Graciela - Venezuela
Belaunzaran Francisco - Mexico	López Pío - Colombia
Betancourt Cravioto Miguel - Mexico	Luna Expedito - Brazil
Bonvehí Pablo - Argentina	Macías Alejandro - Mexico
Bosco Joao - Brazil	Macías Mercedes - Mexico
Brea del Castillo José – Dominican Republic	Mariño Cristina - Colombia
Carrasquilla Gabriel - Colombia	Martínez Cuellar Celia - Paraguay
Casapía Martín - Peru	Martínez Jose Guadalupe - Mexico
Cassio de Moraes José - Brazil	Mascareñas Abiel - Mexico
Castellanos Javier - Mexico	Melgar Mario - Guatemala
Castro Hector - Paraguay	Moreira Duarte Edson - Brazil
Deseda Carmen - Puerto Rico	Moreno Sarbelio - Mexico
Dueñas Lourdes Miriam - El Salvador	Mosqueda Juan Luis - Mexico
Esparza José - Venezuela	Orduna Tomás - Argentina
Falcón Jorge - Mexico	Pascale Juan Miguel - Panama
Falleiros Arlant Luiza - Brazil	Ramos Castañeda José - Mexico
Freire de Andrade Jacy - Brazil	Ramos Nicolas - Colombia
Gessner Bradford - USA	Reynales Humberto - Colombia
Giglio Norberto - Argentina	Rivera Doris - Honduras
González Ayala Silvia - Argentina	Rocha Crisanta - Nicaragua
Hernández Marte - Mexico	Rodríguez Hernán - Paraguay
Ilhe Heloisa - Brazil	Salgado Doris - Colombia
Isabelle Delrieu - France	Torres Martínez Carlos - Colombia
Lachira Arnaldo - Peru	Torres Rojas Jaime - Venezuela
Laguna Alberto - Peru	Villar Luis - Colombia