

IDI RECOMENDACIONES PARA VACUNA CONTRA EL DENGUE	IDI DENGUE VACCINE RECOMMENDATIONS
SEXTA REUNION DE EXPERTOS DE LA INICIATIVA INTERNACIONAL EN DENGUE. PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE LA VACUNA CONTRA EL DENGUE EN AMERICA LATINA	6TH DENGUE EXPERTS MEETING OF THE INTERNATIONAL DENGUE INITIATIVE FOR IMPLEMENTATION OF THE DENGUE VACCINE IN LATIN AMERICA.
<p data-bbox="252 501 464 528">INTRODUCCION</p> <p data-bbox="204 580 807 701">La VI reunión de Dengue en América Latina se realizó el 22 y 23 de junio de 2018 en Lima, Perú.</p> <p data-bbox="204 757 839 1149">En la reunión participó un grupo permanente de expertos en dengue y vacunación de América Latina e internacionales. Incluyó una serie de conferencias, talleres y discusiones. El grupo cuenta con 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 831 1686">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 820 1910">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 2000">1. ANTECEDENTES</p>	<p data-bbox="922 501 1126 528">INTRODUCTION</p> <p data-bbox="874 580 1458 701">The VI Experts meeting on dengue vaccine implementation in Latin America was held in Lima, Peru on 22 and 23 June 2018.</p> <p data-bbox="874 757 1485 1104">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="874 1160 1469 1507">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="874 1563 1458 1731">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 2000">1. BACKGROUND INFORMATION</p>

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 aumentando de forma vertiginosa (2,3) La carga real del dengue es subestimada (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 (11-22).

Resumen de los estudios fase III de la vacuna tetravalente viva atenuada quimérica de dengue en la cepa de -fiebre amarilla 17D (CYD-TDV), única actualmente disponible para la prevención del dengue de acuerdo a la edad de indicación.

Eficacia (23) :

1. Contra el dengue virológicamente confirmado (DVC) : 65,6 %
2. Contra la enfermedad grave: 92,9%
3. Hospitalización: 80,8%

Por serotipo:

- Serotipo 1: 58,4
- Serotipo 2: 47,1
- Serotipo 3: 73,6
- Serotipo 4: 83,2

Eficacia de acuerdo con el estado serológico previo

- Seropositivos: 81,9
- Seronegativos: 52,5

Todos los parámetros fueron estadísticamente significativos.

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 (2,3). The true burden of disease of dengue is greatly underestimated. (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. (11-22).

Summary of the phase III studies for the only vaccine currently available for the prevention of dengue, a tetravalent, live attenuated, chimeric dengue vaccine in a yellow fever 17D backbone (CYD-TDV) according to the age of indication

Efficacy (23)

1. Against virologically-confirmed dengue (VCD): 65.6%
2. Against severe disease: 92.9%
3. Hospitalization: 80,8%

Per serotype:

- Serotype 1: 58.4%
- Serotype 2: 47.1%
- Serotype 3: 73.6%
- Serotype 4: 83.2%

Efficacy according to the previous serostatus:

- Seropositive: 81.9
- Seronegative:52.5

All parameters were statistically significant.

<p>Datos de seguimiento a largo plazo (24):</p> <p>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.</p> <p>Análisis Post Hoc, para evaluar el efecto del estado inmune previo(27,28):</p> <p>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-cohorta derivado de los estudios de Fases III y IIb.</p> <p>Resultados principales:</p> <p>En participantes seropositivos de 9-16 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En la Fase activa (hasta el mes 25), la eficacia de la vacuna fue de 76 % contra el DCV sintomático. • 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. <p>En sujetos seronegativos del mismo grupo de edad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). • Ninguno de los datos alcanzó significancia estadística. • Los sujetos seronegativos vacunados 	<p>Data from Long Term Follow Up(24)</p> <p>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.</p> <p>Post Hoc Analysis, to evaluate the effect of previous immune status (27,28):</p> <p>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</p> <p>Main results:</p> <p>In seropositive participants aged 9-16 years:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In the active phase (up to month 25), vaccine efficacy was 76%) against symptomatic VCD. • The relative risk after 60 months of follow-up was 0.2 for hospitalization and/or severe dengue, and 0.14 for severe dengue. <p>In seronegative subjects of the same age group:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. • None of the data reached a statistical significance. • Vaccinated seronegative subjects
--	--

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.

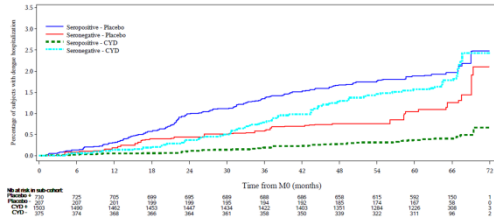


Fig 1, tomado de 27. Sridhar S. et , NEJM 2018

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.(25,26) 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%

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.

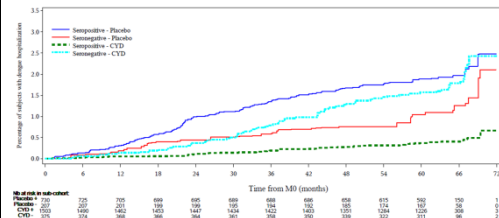


Fig 1, tomado de 27. Sridhar S. et , NEJM 2018

- 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 (25, 26). 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
 Incidence
 Hospitalization: 1.88%
 Severe: 0.48%

Seronegative Vaccinated:
 Probable secondary infection
 Incidence
 Hospitalization: 1.57%
 Severe: 0.40%

- 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 %.

SEGURIDAD (26, 29-32)

- De acuerdo a los datos de seguridad post mercadeo presentados por Paraná y los análisis realizados por la OMS a los casos presentados en Filipinas, no existe una señal de alerta de seguridad directamente relacionada con la vacuna. En el seguimiento a largo plazo de los estudios fase III, no se han presentado muertes por dengue, ni hay diferencia de eventos adversos serios en vacunados vs no vacunados.

PRUEBA SEROLÓGICA DEL DENGUE COMO DIAGNÓSTICO COMPLEMENTARIO PARA RESPALDAR LA IMPLEMENTACIÓN DE LA VACUNA (33)

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

Sanofi Pasteur realizó una evaluación preliminar de los test de diagnóstico rápido (TDR) y ensayos de inmunoabsorción enzimática

- 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.

SAFETY DATA (26, 29-32)

- In accordance with the safety data presented by Parana and the analysis carried out by the WHO of the cases in the Philippines, there is no a safety signal directly related with the vaccine. During the phase III long term follow up, there were no vaccine- related deaths or differences in severe adverse events in the vaccines vs control arm.

A DENGUE SEROTEST AS A COMPLEMENTARY DIAGNOSTIC TEST TO SUPPORT VACCINE IMPLEMENTATION (33)

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

Sanofi Pasteur developed a preliminary evaluation of rapid diagnostic tests (RDTs) and conventional enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) to determine prior dengue

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.

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.

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

1. La enfermedad se debe documentar en cada país y subregión, en cuanto a :
 - a. Endemicidad, (Áreas específicas donde la enfermedad ocurre de manera continua y con regularidad predecible en una población(34) o notificación sostenida de casos de dengue durante 20 semanas o más en al menos uno de los últimos 5 años .
 - b. Gravedad
 - c. Carga por grupos de edad
2. 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).
3. Con el fin de definir las áreas de mayor transmisión, sería útil aplicar los criterios siguientes:
 - Al menos dos epidemias de dengue durante los últimos 5 años.
 - Incidencia acumulativa mayor de 500 por cada 100 000 habitantes en los últimos 5 años.
 - Informes de muerte por dengue en al menos uno de los últimos años.
 - Circulación concomitante de al menos dos serotipos.
 - Incidencia alta de hospitalización en adolescentes.
4. 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.

INTERNATIONAL DENGUE INITIATIVE (IDI) RECOMENDATIONS.

1. The disease should be documented in each country and sub-region, in terms of:
 - a. Endemicity (specific areas where the disease occurs continuously and with a predictable regularity in a population (34) or sustained notification of dengue cases for 20 weeks or more in at least one of the last 5 years.
 - b. Severity
 - c. Burden of disease by age group
2. 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).
3. In order to define high transmission areas, it could be useful to use the following criteria:
 - At least 2 dengue epidemics during the last 5 years
 - Cumulative incidence over 500 per 100,000 inhabitants over the last 5 years.
 - Reports of dengue deaths in at least one of the past years.
 - Co-circulation of at least 2 serotypes.
 - High hospitalization rates in adolescents.
4. 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.
5. For seroprevalence studies, we highly recommend using guidelines developed by the WHO to design and conduct dengue serosurveys (35).

5. Se recomienda el uso de las guías para el diseño y realización de encuestas serológicas preparado por la OMS (35)
6. 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 de vectores, la prevención de las picaduras de mosquito, formación e información. Deben continuar las actividades de investigación relativas a las acciones de prevención.
7. 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.
8. En las áreas de endemicidad 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.
9. En las áreas con seroprevalencia alta (>80 %), las pruebas previas no añaden beneficios y disminuyen la relación costo-efectividad de la estrategia de vacunación.
10. Los países pueden iniciar la vacunación en municipios donde ya se tienen estudios de seroprevalencia y se cumple con los criterios.
11. En áreas de endemicidad intermedia o baja, donde la relación beneficio-riesgo no es clara, son obligatorias las pruebas previas,

6. 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.

7. 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.

8. 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.

9. In areas with high seroprevalence (above 80%), pretesting would not add any benefits and would reduce the cost effectiveness of the vaccination strategy.

10. Countries can start vaccination in municipalities that already have seroprevalence studies and that fulfill the criteria.

11. 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.

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.

12. Consideraciones específicas de las pruebas previas:

- a. 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 otros flavivirus.
- b. 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.
- c. 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.
- d. Una opción razonable sería usar la prueba con la más alta especificidad disponible actualmente y, entretanto, desarrollar pruebas de diagnóstico rápido optimizadas.
- e. 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.
- f. 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

12. Specific considerations for pretesting:

- a. 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.
- b. 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, in any endemic setting.
- c. 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.
- d. A reasonable option would be to use a test with the highest specificity currently available, and in the meantime develop optimized rapid diagnostic tests.
- e. 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.
- f. 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.

<p>pruebas actuales.</p> <p>13. Aunque la vacuna no está indicada para la respuesta a brotes, si ayudaría a prevenir brotes.</p> <p>14. Cada país debe implementar una estrategia de información sólida y documentada sobre vacunación, además de la planificación óptima de los programas. Las estrategias de vacunación contra el VPH podrían 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>15. Los países que implementen la administración en programas públicos de la vacuna deben contar con vigilancia sólida de eventos adversos.</p> <p>16. Se deben fortalecer los comités y proporcionar información adecuada a quienes estén a cargo del programa.</p> <p>17. La vigilancia debe incluir el número de dosis administradas, situación epidémica y factores de confusión.</p> <p>18. Edad:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Actualmente la vacuna está indicada en población mayor de 9 años. b. La edad de implementación debe estar de acuerdo con las recomendaciones de la agencia regulatoria local. c. La edad de vacunación para las campañas públicas debe corresponder a los grupos de edad con mayor seroprevalencia o incidencia de hospitalización. d. La selección de grupos de edad también debe estar de acuerdo con las experiencias previas de adherencia a la vacuna. e. Se podría extender la cohorte de vacunación para tener un mayor y más rápido impacto, el tamaño de la cohorte 	<p>13. The vaccine is not indicated as a response to outbreaks but to help preventing an outbreak from occurring.</p> <p>14. 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.</p> <p>15. Vaccine-implementing countries in public programs should have a robust surveillance of adverse events.</p> <p>16. Committees should be strengthened and adequate information given to those in charge of the program.</p> <p>17. Surveillance should include the number of doses given, the epidemic situation, and confusion factors.</p> <p>18. Age:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Currently the vaccine is indicated in populations older than 9 y/o. b. The age of implementation needs to be in accordance with local regulatory agency recommendation. c. For public campaigns, the age targets for vaccination should be in the age groups with a higher seroprevalence or a higher incidence of hospitalization. d. Selection of the target age group must be in accordance with the previous experience in vaccine adherence. e. A catch up campaign could be implemented in order to have a higher and faster impact. The extension of the catch-up campaign will depended on modeling information using local data for an optimal impact.
--	---

<p>dependerá de la información arrojada por los modelos alimentados con datos locales.</p> <p>19. Los países deben tomar sus propias decisiones con base en la información de la evidencia médica y el apoyo de diversos paneles de expertos.</p> <p>20. 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>21. 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>22. Las actuales recomendaciones se deben actualizar con regularidad, a medida que surja nueva evidencia científica.</p>	<p>19. Countries are empowered to take their own decisions based on evidence-based information and support from various panels of experts.</p> <p>20. 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>21. 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>22. Current recommendations need to be updated regularly, as soon as new scientific evidence comes to light.</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
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)
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
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
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. Arredondo-García J.L. et al, Data On file, from Sanofi Pasteur. Four-year safety follow-up of the tetravalent dengue vaccine efficacy randomized controlled trials in Asia and Latin America, *Clinical Microbiology and Infection* 24 (2018) 755-763.
25. Sage working group on dengue vaccines and WHO secretariat, background paper on dengue vaccines, March 2016.
26. Sage working group on dengue vaccines and WHO secretariat, background paper on dengue vaccines, March 2018.
27. Sridhar S. et al, Effect of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy, *TNJM* 2018.
28. Sridhar S. et al, Effect of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy, supplement, *TNJM* 2018.
29. WHO, weekly epidemiological report, 20 July 2018, 93th year.
30. <https://www.doh.gov.ph/node/12849>
31. <http://www.saude.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=3128>
32. Giamberardino Ihle Garcia, H., 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.
33. Bonaparte M et al, evaluation of rapid diagnostic tests and conventional enzyme-linked immunosorbent . Assays to determine prior dengue infection. *ALAPE*, 2018.
34. <http://www.cdc.gov/spanish/enfermedades/dengue/hojados.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.
35. WHO, Informed vaccination program: a guide to design and conduct of dengue serosurveys, 2017.
36. Hashim A, Dang Vica, Bolotin S, Crowcroft N How and why researchers use the number needed to vaccinate to inform decision making—A systematic review, *Vaccine* 2015
37. Harenberg A et al, Cytokine Profile of Children Hospitalized with Virologically-Confirmed Dengue during Two Phase III Vaccine Efficacy Trials, *PLOS* 2016.
38. 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.
39. Duong V et al, Asymptomatic human transmit dengue virus to mosquito, *JAMA*. 2016;315(3):242 doi:10.1001/jama.2015.18460

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/
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/
44. 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