

OBSERVACIONES SOBRE LA ESTRATEGIA DE VACUNACIÓN CONTRA EL DENGUE EN ARGENTINA

PABLO ORELLANO^{1,2}, DARIO VEZZANI^{1,3}

¹Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), ²Universidad Tecnológica Nacional, Facultad Regional San Nicolás, ³Instituto Multidisciplinario sobre Ecosistemas y Desarrollo Sustentable, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires – Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Pablo Orellano, Universidad Tecnológica Nacional, Facultad Regional San Nicolás, Colón 332, 2900 San Nicolás de los Arroyos, Buenos Aires, Argentina

E-mail: porellano@frsn.utn.edu.ar

Recibido: 12-VI-2024

Aceptado: 29-VI-2024

Resumen

Una nueva vacuna contra el dengue ha sido recientemente aprobada en Argentina, y el gobierno argentino se encuentra planificando su adquisición para desarrollar una estrategia de vacunación. Mientras la enfermedad se está dirigiendo gradualmente hacia la endemidad en algunas regiones del país, la incorporación de estas vacunas tendrá el potencial de atacar la creciente incidencia de la enfermedad y de reducir su carga. Sin embargo, el establecimiento de un programa de vacunación puede también ser susceptible de amenazas relacionadas con el cambio epidemiológico de la enfermedad. La selección de un grupo de edad específico para la vacunación puede resultar en un cambio en el pico de la incidencia hacia otros grupos de edad más vulnerables a las formas graves de la enfermedad, como los niños o los ancianos. Además, la percepción de protección luego de la introducción de la vacuna en una jurisdicción puede reducir la adherencia a las actividades de control del vector, incrementando el riesgo de introducción y transmisión del virus en otras áreas no priorizadas por la estrategia de vacunación, y aumentando el riesgo de otras arbovirosis como las fiebres Zika y chikungunya. Estas y otras potenciales limitaciones para ser consideradas antes de la implementación de los programas de vacunación son discutidas en este artículo, en conjunto con una serie de recomendaciones sobre cómo abordar estas preocupaciones. Estas recomendaciones pueden resultar de utilidad para los tomadores de decisión y

actores sanitarios, en esta etapa temprana del desarrollo de un programa de vacunación.

Palabras clave: dengue, vacunas para dengue, prevención primaria, Argentina

Abstract

Observations on the dengue vaccination strategy in Argentina

A new dengue vaccine has recently been licensed in Argentina, with the Argentine government planning to acquire it in order to develop a vaccination strategy. As the disease is gradually following a path to endemicity in some regions of the country, the incorporation of these vaccines will have the potential to tackle the growing incidence of the disease and to reduce the disease burden. However, the establishment of the vaccination programme may also be susceptible of threats related to the epidemiological shift of the disease. Selecting a specific age group for the vaccine may result in a change in the peak incidence to other age groups more susceptible to severe forms of the disease, such as children or the elderly. Furthermore, the perception of protection following vaccine introduction in one jurisdiction may reduce adherence to vector control activities, increasing the risk of virus introduction and transmission in other areas not prioritised by the vaccination strategy, and the

risk of other arboviral diseases such as Zika and chikungunya fever. These and other potential limitations to be considered prior to the implementation of vaccination programmes are discussed in this article, with a series of recommendations on how to address these concerns. These recommendations can help decision makers and public health practitioners at this early stage of the vaccination programme development.

Key words: dengue, dengue vaccines, primary prevention, Argentina

PUNTOS CLAVE

Conocimiento actual

- En Argentina, el Estado tiene planeado adquirir vacunas contra el dengue para desarrollar una estrategia de vacunación en áreas priorizadas.
- Las poblaciones seleccionadas para la estrategia de vacunación serían jóvenes y adultos entre 15 y 39 años de edad, residentes en áreas de mayor riesgo de transmisión.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- Advertimos sobre un posible corrimiento en la edad de los casos leves y graves, y un desplazamiento del dengue hacia grandes centros urbanos no incluidos entre las áreas priorizadas.
- Elaboramos lineamientos para contribuir con el abordaje epidemiológico de la enfermedad en el contexto de la disponibilidad de las vacunas.

En marzo del año 2016 remarcábamos en un artículo especial la importancia de analizar el desarrollo de estrategias de vacunación para el dengue en Argentina, y la necesidad de realizar estratificaciones de riesgo para optimizar su implementación¹. Hemos reflejado estos mismos conceptos en otras publicaciones en años subsiguientes^{2,3}, advirtiendo también sobre el probable cambio en el estatus de endemidad del país³, preocupación compartida por otros investigadores⁴. Claramente, la visión sobre la epidemiología del dengue en Argentina y la factibilidad de un programa de vacunación han ido

evolucionando a lo largo del tiempo. En una de las primeras reuniones en las cuales la Comisión Nacional de Inmunizaciones (CoNaIn) analizó la primera vacuna disponible (*Dengvaxia*), en noviembre del 2016, se consideró que el perfil de Argentina era "... el de un país con brotes epidémicos e interrupción de la circulación en todas las áreas de transmisión"⁵, y por lo tanto una decisión sobre la conveniencia de un programa de vacunación quedó en suspenso. Casi una década ha transcurrido desde entonces, con la ocurrencia de epidemias de dengue de grandes dimensiones en Argentina y periodos inter-epidémicos de menor duración⁶, siendo la última del año 2024 de gran impacto en cuanto a la incidencia, mortalidad, y dispersión geográfica⁷. A su vez, se ha detectado en algunas áreas del país la transmisión del virus dengue durante todo el año⁷. Es evidente entonces la progresión histórica del dengue en nuestro país, desde 1986 con la reaparición del vector *Aedes aegypti* solo en Misiones y sin transmisión del virus⁸, hasta la actualidad con la mitad del país infestado con el vector y con transmisión del virus, además de un incipiente proceso de endemidad. Estos cambios han estado sin duda vinculados a cuestiones demográficas, geográficas y climáticas⁹, y lo que demuestran es la necesidad de adelantarse a los acontecimientos por medio de análisis de escenarios futuros, situación que nos motiva a escribir este artículo.

Vacunas aprobadas y en fase 3

La primera vacuna contra el dengue que estuvo disponible es la denominada *Dengvaxia*, autorizada para su administración en edades comprendidas entre los 9 y 45 años¹, y aprobada en Argentina en el año 2017¹⁰. Esta vacuna demuestra una eficacia del 60% contra los cuatro serotipos de dengue luego de la tercera dosis, aunque el efecto protector puede verse comprometido por el serotipo del virus, o por el estado serológico previo a la vacunación del potencial receptor de la vacuna¹¹. Según las guías de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹², la estrategia recomendada para los países que consideren la implementación de esta vacuna como parte de su programa de control del dengue es llevar adelante un cribado previo, para evaluar el estado serológico de los potenciales receptores de

la vacuna. Otra vacuna, denominada *Qdenga*, fue aprobada en el año 2023 en Argentina. Esta vacuna requiere dos dosis y fue evaluada en niños de 4 a 16 años de edad, con una eficacia acumulada de 62% contra el dengue, y mayores efectos en personas seropositivas¹³. Una ventaja de esta vacuna es que no necesitaría de una estrategia de cribado previo¹². De acuerdo a una reciente revisión sistemática y meta-análisis sobre la vacuna *Qdenga*, existe un alto nivel de certeza sobre la eficacia en la reducción de infecciones e infecciones graves¹⁴. La tercera vacuna, en estado de desarrollo, se denomina *Butantan-DV*, y en un estudio de fase 3 ha demostrado una eficacia de 79% en los primeros dos años, en participantes de 2 a 59 años de edad¹⁵. Esta vacuna requiere una sola dosis, la eficacia llega al 90% en mayores de 18 años, y es independiente del estado serológico de la persona receptora¹⁵. De confirmarse estos resultados al finalizar los cinco años del mencionado estudio de fase 3, el impacto de esta vacuna en el control del dengue será significativo, y se sumará al ya generado por las vacunas aprobadas y comercializadas en la actualidad.

Decisión de implementar una estrategia de vacunación

Recientemente, luego de la aprobación en Argentina de la nueva vacuna *Qdenga*¹³, y de los devastadores efectos de la última epidemia, las autoridades de salud han vuelto a discutir la factibilidad de llevar adelante un programa de vacunación. En mayo de 2024, se decidió avanzar en la estrategia de vacunación contra el dengue definida por el Estado nacional y coordinada con las provincias, a partir de recomendaciones de la CoNaIn^{10,16}. La estrategia de vacunación, enmarcada en el “Plan de Abordaje Integral del Dengue” de alcance nacional, será focalizada sobre las jurisdicciones más afectadas por la enfermedad, y la población objetivo serían jóvenes y adultos de 15 a 39 años de edad residentes de áreas de mayor riesgo. Esta decisión, que estaría basada en la incidencia observada por grupos de edad en el país, contrasta notablemente con las recomendaciones de la OMS, que sugiere la vacunación en niños entre los 6 y 16 años de edad¹². La estrategia de vacunar grupos de edad en base a

la mayor incidencia de la enfermedad y no en base a los grupos con mayor riesgo de formas graves es cuestionable, sobretodo en una vacuna que no busca influir en la dinámica de la transmisión, sino reducir el riesgo de estas formas graves de la enfermedad. Más allá de estas consideraciones, es esperable que la incorporación de las nuevas vacunas contra el dengue redunde en un beneficio sanitario para las poblaciones afectadas, pero algunos problemas potenciales deben ser también analizados.

Cambio epidemiológico

Para el estudio de escenarios posteriores a la incorporación de las vacunas, es importante tener en consideración un fenómeno denominado *cambio epidemiológico* (*epidemiological shift*), muy estudiado en relación a programas de vacunación, por ejemplo, contra el sarampión, la rubeola o la hepatitis A¹⁷. Este fenómeno puede ocurrir cuando la enfermedad es más grave a medida que aumenta la edad, y se da un “efecto perverso”¹⁷: una estrategia de vacunación con coberturas parciales o focalizado a algunos grupos de edad puede incrementar la carga de enfermedad, debido al corrimiento de las infecciones hacia el grupo de población más afectado por la enfermedad. Un ejemplo del corrimiento epidemiológico vinculado a la edad de los casos puede observarse en datos de la provincia de Yunan (China), donde la introducción de la vacuna contra la encefalitis japonesa, focalizada en niños hasta 2 años de edad, produjo un descenso sostenido de la incidencia, pero un corrimiento de la enfermedad hacia edades más avanzadas¹⁸. Este paralelo con otras enfermedades es relevante, ya que el fenómeno de *cambio epidemiológico* ha sido observado en el pasado para el dengue, aunque asociado también a otros factores. La transmisión en nuevas áreas anteriormente libres del virus¹⁹, en grupos de edad más avanzados²⁰, o un cambio en la estacionalidad²¹, son distintos ejemplos de este fenómeno. Estos estudios demuestran que el *cambio epidemiológico* es un fenómeno posible en la transmisión del dengue, y debe ser tomado en cuenta como un escenario potencial, en el contexto de las estrategias de vacunación.

Amenazas sobre la estrategia de vacunación

Argentina está considerando una estrategia de vacunación focalizada en un grupo de edad. Es evidente que esta estrategia apunta a generar un impacto en la carga de enfermedad en cuanto a las hospitalizaciones y los casos más graves de dengue, pero no está pensada como una estrategia para interrumpir la transmisión, ya que la vacuna solo confiere protección parcial¹². Debe contemplarse entonces la posibilidad de un corrimiento de los casos hacia otros grupos de edad (por ejemplo, los niños o los adultos mayores), que son a su vez los grupos de edad más afectados por el dengue en términos de gravedad^{22,23}. Esta posibilidad implica la paradoja de un empeoramiento en el corto plazo de la situación sanitaria respecto al dengue, particularmente en zonas priorizadas para la vacunación. Entonces, se corre el riesgo de una situación de rechazo a las vacunas en la población, lo que podría dificultar la implementación del programa de vacunación. Un ejemplo de ello ha sido el rechazo luego de la introducción de la vacuna *Dengvaxia* en Filipinas, situación conocida como “controversia de la vacuna del dengue”, vinculada en parte a la desconfianza en el gobierno²⁴, pero también a problemas de seguridad asociados con dicha vacuna. Esta situación ha generado incluso un problema de rechazo hacia otras vacunas en general, vinculado a los reportes de prensa negativos provocados por la controversia alrededor de la vacuna *Dengvaxia*²⁵.

Otro aspecto a tener en cuenta es el potencial cambio en la adherencia a la prevención no-farmacológica que se observa luego de la introducción de nuevas vacunas, como se ha observado para el COVID-19²⁶. La incorporación de las vacunas es solo una parte de la estrategia integrada de abordaje del dengue, en conjunto con el control integrado del vector, el manejo clínico, y la educación y el compromiso de la comunidad¹². La percepción de un menor riesgo de formas graves de dengue por parte de las poblaciones en las áreas alcanzadas por la vacunación podría significar un menor acompañamiento a las medidas de eliminación de criaderos del vector, lo que implicaría a su vez una mayor transmisión y dispersión del virus. En otras palabras, la sensación de protección que confiere la vacu-

nación contra el dengue podría influir negativamente en la disposición a continuar con las tareas de control del vector en las casas y alrededores, como ha sido reportado recientemente en un estudio realizado en Fortaleza (Brasil), entre personal encargado del control vectorial²⁷.

Históricamente, las áreas de mayor riesgo de transmisión de dengue en el norte del país, por ejemplo, las provincias de Salta, Jujuy, Formosa o Misiones, han sido las primeras en sufrir los efectos de la entrada del virus, y las que más incidencia de casos y formas graves de la enfermedad han debido soportar. Estas provincias son a su vez la puerta de entrada del virus hacia regiones centrales y grandes centros urbanos como Buenos Aires y alrededores o Rosario, llegando incluso a registrarse transmisión activa en sitios del extremo sur de la provincia de Buenos Aires⁶. Siguiendo este razonamiento, las provincias del norte argentino han sido puertas de entrada, pero también importantes barreras de contención para evitar la aparición de brotes autóctonos en el resto del país²⁸. Este concepto tiene que ver con la dinámica histórica de transmisión del dengue en Argentina. Al no haber sido una enfermedad endémica en nuestro país, el comienzo de la transmisión autóctona ha dependido hasta ahora de la entrada de personas con viremia desde países vecinos con climas más favorables para el vector, a través de las provincias del norte de Argentina. Allí es donde se han producido habitualmente las primeras epidemias, a comienzos de cada temporada estival. Luego, el flujo doméstico de personas portadoras del virus ha favorecido la extensión de estas epidemias a zonas centrales de Argentina, con mayores centros poblacionales. Con la misma lógica, el control de la extensión de las epidemias en estas localidades del norte del país genera una suerte de prevención de la dispersión de las epidemias hacia zonas centrales, y de allí la importancia del control oportuno en las ciudades del norte de Argentina. El riesgo entonces sería una baja en la adherencia de la población a las tareas de prevención del vector *Ae. aegypti*, lo que aumentaría el riesgo de transmisión hacia otras zonas del centro del país, que es justamente donde se encuentran los mayores centros urbanos. Estas zonas, a la vez, no estarían alcanzadas por las estrategias de vacunación, o

sea, serían áreas desprotegidas. Por otro lado, es necesario considerar que el mismo mosquito *Ae. aegypti* es el vector de otras arbovirosis, como el Zika o la fiebre chikungunya. Un relajamiento en las medidas de control vectorial dirigidas a este mosquito podría aumentar el riesgo de transmisión de estas enfermedades.

Oportunidades para la estrategia de vacunación

En definitiva, consideramos que la futura implementación de un programa de vacunación focalizado en zonas de mayor riesgo tiene un interesante potencial de generar beneficios sanitarios en sectores importantes de la población de nuestro país, siempre dependiendo de los perfiles de seguridad y efectividad de las vacunas observados en terreno. Sin embargo, debe considerarse la posibilidad de un *cambio epidemiológico* consistente en un corrimiento de las edades de los casos de dengue y dengue grave, y un desplazamiento de la transmisión y aumento del riesgo en grandes centros urbanos. A continuación, aportamos un listado de lineamientos generales sobre acciones necesarias y urgentes para abordar esta problemática:

1) Coordinar estrategias desde el nivel nacional que contemplen a la población argentina en su conjunto, y no la situación de cada jurisdicción individualmente. Esto incluye la compra y distribución de vacunas, y también los recursos y herramientas para el control vectorial y la mitigación de epidemias, la vigilancia entomológica y epidemiológica, y las estrategias comunicacionales. La responsabilidad sanitaria del nivel nacional debe ser ineludible.

2) Establecer un mecanismo continuo de evaluación y revisión de las decisiones en torno a las estrategias de vacunación. Desde un principio, se debe revisar la decisión respecto al grupo de edad objetivo, así como los criterios de riesgo para establecer los límites geográficos/políticos de las estrategias. Por ejemplo, una estrategia de vacunación dirigida a niños y adolescentes podría mejorar las coberturas y reducir los costos operacionales al articularse con instituciones escolares, e incluso administrarse en conjunto con vacunas del calendario de vacunación para niños en edad escolar, como lo recomienda la OMS¹². La evolución de la epidemiología del

dengue debe guiar las evaluaciones de desempeño de las estrategias y la readecuación de las decisiones en forma oportuna. Además de las evaluaciones de costo-efectividad, se deben llevar adelante análisis de impacto presupuestario (*budget impact analysis*) para la incorporación de las vacunas.

3) Readecuar las campañas de difusión para el control del vector, que han fracasado en la concientización de la importancia de eliminar los criaderos de *Ae. aegypti* para evitar la transmisión de la enfermedad. En este sentido, se ha logrado instalar el concepto de que “*sin mosquito no hay dengue*”, lo cual significa un avance en el conocimiento de la enfermedad. Sin embargo, es evidente la falta de percepción de las personas sobre su propia capacidad para realizar ese control, toda vez que las demandas públicas se enfocan principalmente en el reclamo de fumigación de los espacios públicos. Es decir, se identifica al objetivo (el mosquito), pero además se debe percibir la propia capacidad para combatirlo, e incorporar un concepto tan sencillo como el hábito domiciliario del mosquito. Por ejemplo, las imágenes de fumigación para mitigar el dengue en paseos urbanos son estrategias comunicacionales erróneas, ya que en dichos espacios no se encuentra el vector. Se debe construir un mensaje más acertado, que a la vez resigne la importancia del control vectorial, ahora en el contexto de la convivencia con las vacunas. Además, las campañas de difusión deben sostenerse durante todo el año, incluyendo los periodos de baja o nula transmisión del virus.

4) Difundir de manera adecuada las poblaciones objetivo, la eficacia, la seguridad y las potenciales limitaciones de la vacunación, así como la necesidad de continuar con el control vectorial, el cuidado personal, y la detección oportuna de casos. Una difusión adecuada requiere que la población comprenda los alcances y limitaciones de la estrategia, lo que permitirá mejorar la adherencia, asegurar las coberturas de vacunación buscadas, y disminuir el riesgo de vacilación o inclusive de rechazo a la vacunación.

5) Evaluar y reforzar el sistema de vigilancia epidemiológica, incluyendo la armonización de las definiciones de caso entre jurisdicciones, evaluación de la sensibilidad del sistema, análisis de la carga de enfermedad por grupos de

edad, y monitoreo del impacto de la estrategia de vacunación en la transmisión del dengue. Asimismo, se debe garantizar la articulación de la información de vigilancia epidemiológica proveniente de los subsistemas de salud pública, de la seguridad social, y privado.

6) Reformular las necesidades de investigación para incluir las nuevas vacunas, y en forma más general la prevención integral de la enfermedad en conjunto con las vacunas. Incentivar a los grupos de investigación locales a desarrollar estudios que contemplen el diseño de estrategias de vacunación, vigilancia epidemiológica y farmacovigilancia, análisis de la comunicación en salud, y costo-efectividad de las estrategias.

Conclusión

La disponibilidad de las nuevas vacunas contra el dengue, junto con el desarrollo de otras vacunas similares, representará un beneficio a mediano y largo plazo para el control de esta

enfermedad. Sin embargo, para que esta transición pueda fluir en forma adecuada, es necesario instrumentar una serie de estrategias que permitan disminuir posibles amenazas en el corto plazo como las mencionadas en el texto. En este artículo hemos enumerado un conjunto de lineamientos que serían de utilidad para los tomadores de decisión en salud a nivel nacional, provincial y municipal. En definitiva, consideramos el tiempo presente como oportuno para comenzar a diagramar los pasos a seguir en los próximos años para un abordaje de la problemática del dengue a nivel nacional, teniendo en cuenta ahora a las vacunas como parte de una estrategia integral de prevención de la enfermedad.

Agradecimientos: Al Doctor Oscar D. Salomón, por sus valiosas contribuciones.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Orellano PW, Salomón OD. Las vacunas contra el dengue ¿una realidad para la Argentina? *Medicina (B Aires)* 2016; 76: 98-102.
- Orellano PW, Reynoso JI, Stahl HC, Salomon OD. Cost-utility analysis of dengue vaccination in a country with heterogeneous risk of dengue transmission. *Vaccine* 2016; 34: 616-21.
- Orellano P, Vezzani D, Quaranta N, Reynoso J, Salomón OD. Estimation of expected dengue seroprevalence from passive epidemiological surveillance systems in selected areas of Argentina: A proxy to evaluate the applicability of dengue vaccination. *Vaccine* 2018; 36: 979-85.
- Tittarelli E, Lusso SB, Goya S, et al. Dengue Virus 1 Outbreak in Buenos Aires, Argentina, 2016. *Emerg Infect Dis* 2017; 23: 1684-5.
- Comision Nacional de Inmunizaciones. Acta III. Reunion de La Comision Nacional de Inmunizaciones. Noviembre 2016. En: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2016-11-08_acta-reunion-conain.pdf; consultado mayo 2024.
- Vezzani D, Diribarne I, Palacios JJ, et al. Dengue, chikungunya y el mosquito vector en el límite sur de distribución durante la epidemia 2023, Argentina. *Medicina (B Aires)* 2024; 84: 189-95.
- Ministerio de Salud, República Argentina. Boletín Epidemiológico Nacional N 695 SE 10, 2024. En: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-epidemiologico-nacional-n-695-se-10-2024>; consultado mayo 2024.
- Vezzani D, Carbajo AE. Aedes aegypti, Aedes albopictus, and dengue in Argentina: current knowledge and future directions. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2008; 103: 66-74.
- Carbajo AE, Cardo MV, Vezzani D. Is temperature the main cause of dengue rise in non-endemic countries? The case of Argentina. *Int J Health Geogr* 2012; 11: 26.
- Reunión de la CoNaIn. Vacuna contra Dengue- Posición del grupo de trabajo. En: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/conain-09-11-23-vacuna-contra-dengue-posicion-grupo-de-trabajo.pdf>; consultado mayo 2024.
- Rosa BR, da Cunha AJLA, Medronho R de A. Efficacy, immunogenicity and safety of a recombinant tetravalent dengue vaccine (CYD-TDV) in children aged 2-17 years: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019; 9: e019368.
- World Health Organization. WHO Position Paper on Dengue Vaccines, May 2024. En: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/who-wer-9918-203-224>; consultado mayo 2024.

13. Rivera L, Biswal S, Sáez-Llorens X, et al. Three-year Efficacy and Safety of Takeda's Dengue Vaccine Candidate (TAK-003). *Clin Infect Dis* 2022; 75: 107-17.
14. Bengolea A, Scigliano C, Ramos-Rojas JT, Rada G, Catalano HN, Izcovich A. Efectividad y seguridad de la vacuna tetravalente TAK-003 contra el dengue: una revisión sistemática. *Medicina (B Aires)* 2024; 84. En: https://www.medicinabuenaosaires.com/revistas/vol84-24/destacado/revision_263.pdf; consultado julio 2024.
15. Kallás EG, Cintra MAT, Moreira JA, et al. Live, Attenuated, Tetravalent Butantan-Dengue Vaccine in Children and Adults. *N Engl J Med* 2024; 390: 397-408.
16. Salud presentó el plan de trabajo para el abordaje integral del dengue 2024-2025. En: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/salud-presento-el-plan-de-trabajo-para-el-abordaje-integral-del-dengue-2024-2025>; consultado mayo 2024.
17. Lahariya C. Vaccine epidemiology: A review. *J Family Med Prim Care* 2016; 5: 7-15.
18. Hu XT, Li QF, Ma C, et al. Reduction patterns of Japanese encephalitis incidence following vaccine introduction into long-term expanded program on immunization in Yunnan Province, China. *Infect Dis Poverty* 2019; 8: 102.
19. Guzzetta G, Marques-Toledo CA, Rosà R, Teixeira M, Merler S. Quantifying the spatial spread of dengue in a non-endemic Brazilian metropolis via transmission chain reconstruction. *Nat Commun* 2018; 9: 2837.
20. Lien CE, Chou YJ, Shen YJ, Tsai T, Huang N. A Population-Based Cohort Study on Chronic Comorbidity Risk Factors for Adverse Dengue Outcomes. *Am J Trop Med Hyg* 2021; 105: 1544-51.
21. Mutsuddy P, Tahmina Jhora S, Shamsuzzaman AKM, Kaisar SMG, Khan MNA. Dengue Situation in Bangladesh: An Epidemiological Shift in terms of Morbidity and Mortality. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2019; 2019: 3516284.
22. Bhattacharya MK, Maitra S, Ganguly A, Bhattacharya A, Sinha A. Dengue: a growing menace -- a snapshot of recent facts, figures & remedies. *Int J Biomed Sci* 2013; 9: 61-7.
23. Rowe EK, Leo YS, Wong JGX, et al. Challenges in dengue fever in the elderly: atypical presentation and risk of severe dengue and hospital-acquired infection [corrected]. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8: e2777.
24. Yu VG, Lasco G, David CC. Fear, mistrust, and vaccine hesitancy: Narratives of the dengue vaccine controversy in the Philippines. *Vaccine* 2021; 39: 4964-72.
25. Migriño J, Gayados B, Birol KRJ, et al. Factors affecting vaccine hesitancy among families with children 2 years old and younger in two urban communities in Manila, Philippines. *Western Pac Surveill Response J* 2020; 11: 20-6.
26. Alameer A, Maslamani Y, Gosadi IM, et al. Assessing Continuity of Adherence to Precautionary Measures for COVID-19 among Vaccinated People in Jazan, Saudi Arabia. *Microorganisms* 2023; 11: 800.
27. Scott VK, Pinheiro MSN, Machado MMT, Castro MC. Acceptability of a hypothetical dengue vaccine and the potential impact of dengue vaccination on personal vector control behavior: a qualitative study in Fortaleza, Brazil. *BMC Public Health* 2023; 23: 2408.
28. Orellano PW, Pedroni E. Análisis costo-beneficio del control de vectores en la transmisión potencial de dengue. *Rev Panam Salud Publica* 2008; 24: 113-9.