

Vacunas Contra El Dengue: Retos y Perspectivas



VACCINES AGAINST DENGUE: CHALLENGES AND PERSPECTIVES

Recursos Naturales y Sociedad, 2023. Vol. 9 (2): 39-53 <https://doi.org/10.18846/renaysoc.2023.09.09.02.0004>

Ojeda-Vargas AP¹, Angulo C¹, Monreal-Escalante E^{1,2*}

¹Grupo de Inmunología y Vacunología, Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste, La Paz, México.

²CONACYT-Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste (CIBNOR), Instituto Politécnico Nacional 195, La Paz, México. **Autor de correspondencia:** emonreal@cibnor.mx

Resumen

El dengue es una infección viral que prevalece en regiones tropicales y es causada por uno de cuatro serotipos del virus del dengue denominados DENV1, DENV2, DENV3 y DENV4 transmitidos al hombre, principal hospedero del virus, a través de la picadura de mosquitos del género *Aedes*. Un inadecuado control del mosquito y la infraestructura de salud deficiente en la mayoría de los países han permitido un aumento de la enfermedad. Además, la existencia de cuatro serotipos de los virus genéticamente distintos favorece el contraer dicha enfermedad en más de una ocasión provocando en algunos casos, síntomas graves en reinfecciones, ocasionando incluso la muerte. Por lo anterior, se han buscado estrategias de control de mosquitos para reducir los casos de enfermedad y muerte por el dengue. Además, se ha explorado el desarrollo de nuevas vacunas de base biotecnológica contra el dengue, que prevengan la manifestación de la infección y que contribuyan a la erradicación de la enfermedad. Las opciones de vacunas disponibles y nuevos modelos promisorios se discuten en este artículo.

Palabras clave

Dengue, serotipos, vacunas, vacunas de subunidades

Abstract

Dengue is a viral infection caused by one of four serotypes named DENV1, DENV2, DENV3, and DENV4 transmitted to humans, the main host of the virus through the bite of the *Aedes* mosquito. This disease prevails in tropical regions, and the deterioration of mosquito control and deficient health infrastructures in most countries have allowed the increase of the disease. Moreover, the existence of four genetically distinct serotypes of the virus favors

than contracting this disease on more than one occasion, in some cases present severe symptoms in reinfections that can even lead to death. Therefore, mosquito control strategies have been sought to reduce dengue mortality and morbidity; In addition, the new vaccine development approaches against dengue have been explored, which prevent the manifestation of the infection and contribute to the eradication of the disease, the available vaccine options and new promising models are discussed in this article.

Keywords

Dengue, serotypes, vaccines, subunits vaccines

Antecedentes

El dengue es una enfermedad causada por la infección con alguno de los cuatro serotipos del virus del dengue denominados DENV1, DENV2, DENV3 y DENV4, y que son transmitidos a través de la picadura de mosquitos hembra

del género *Aedes* (Tully y Griffiths, 2021). El hombre es el principal hospedero del virus y la infección por uno de los serotipos del virus no protege contra la infección de los otros tres. El dengue prevalece en regiones con climas tropicales y subtropicales de todo el planeta, sobre todo en las zonas urbanas y semi-urbanas de países subdesarrollados (OPS, 2023); provoca una gran morbilidad y mortalidad, además se estima que alrededor de la mitad de la población mundial está en riesgo de contraer esta enfermedad (John y Rathore, 2019; Contreras *et al*, 2021).

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) el dengue se clasifica en dos grupos diferentes: (1) Dengue (con o sin manifestaciones) y (2) Dengue grave. Los síntomas que se asocian a la enfermedad son: fiebre alta, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, dolores musculares y articulares, dolor detrás de los ojos y la enfermedad puede tener una

duración entre 2 y 7 días (OMS, 2023). Mientras que algunos de los síntomas en casos más graves son: dolor abdominal intenso, encías sangrantes, fuga de plasma, dificultad para respirar, sangre en el vómito, entre otros, que si no son tratados a tiempo pueden ocasionar la muerte (Ali *et al*, 2017). De aquí la importancia de desarrollar estrategias y nuevas vacunas contra el dengue, que prevengan la manifestación de la infección y que contribuyan a la erradicación de la enfermedad.

Conociendo al virus causante del Dengue

El virus del dengue (DENV) maduro está integrado por proteínas que conforman la estructura núcleo-coraza externa muy bien organizada con forma icosaédrica (parecido a la forma esférica de un balón de fútbol), esta capa se encuentra asociada y protege al genoma de ARN del virus (material genético) y adicionalmente tiene una cubierta de lípidos. El virus se compone de tres proteínas estructurales o bloques de construcción para la conformación del virión: la proteína de la nucleocápside (C), la proteína de envoltura (E) y la proteína de membrana (M) o proteína precursora de la membrana (prM) en virus inmaduros (ver figura 1). El genoma del virus, de 10723 nucleótidos, se divide en dos partes: (1) la que tiene la información genética para producir las proteínas estructurales (C, E y M/prM) y (2) la que tiene la información genética de las proteínas no estructurales (NS). Las proteínas NS ayudan en la replicación del material genético del virus, el ensamblaje de las partículas virales y su liberación desde las células del hospedero (ver figura 2) (Dwivedi *et al*, 2017; Kabir *et al*, 2021; Nanaware *et al*, 2021).

El DENV es transmitido a los seres humanos a través de la picadura de un mosquito infectado que lo inocula a través de su saliva. Una vez dentro del hospedero humano, el virus se une a una amplia variedad de moléculas de reconocimiento (receptores) que le permiten infectar diversos tipos de células. La parte viral



que interactúa con estos receptores es la proteína E, mientras que la proteína M facilita la unión viral. Una vez reconocido el virus, este entra a las células del hospedero humano y se cubre con una estructura similar a una burbuja llamada endosoma. En la burbuja (endosoma), el virus experimenta un ambiente ácido que provoca que sus proteínas estructurales se desensamblen y se libere el material genético.

El material genético liberado es como un mensaje que es leído por las células y sirve de molde para producir copias de nuevo material viral con la ayuda de las proteínas y organelos celulares. Una vez fabricado el nuevo material del virus, este se ensambla formando nuevas partículas virales, que una vez maduras (con capacidad de infectar) son liberadas fuera de las células (ver figura 2). Si un mosquito se alimenta con la sangre de una persona infectada, el mosquito contrae el virus y lo retiene en órganos reservorios, y puede transmitirlo para comenzar de

nuevo el ciclo de infección y propagación en otra persona (John y Rathore, 2019; Murugesan y Manoharan, 2020; Nanaware *et al*, 2021).

La primera vez que se contrae la enfermedad se produce una protección de larga duración contra el mismo serotipo del cual se enfermó.

Sin embargo, debido a la existencia de cuatro serotipos diferentes del virus y su diversidad genética, se puede contraer la enfermedad del dengue en más de una ocasión.

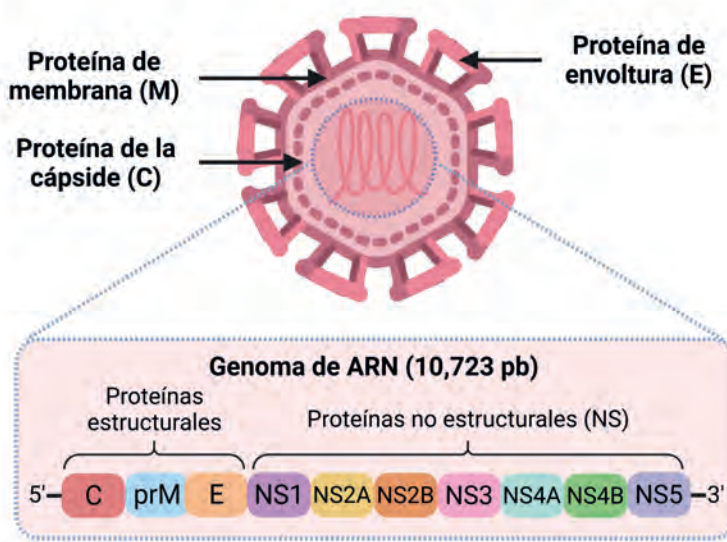


Figura 1. Componentes estructurales y genoma del virus del dengue. Modificado de Nanaware *et al* (2021)

Desafortunadamente, en muchos casos se ha observado que la protección contra un serotipo distinto tiene un tiempo limitado y que existe una mayor probabilidad de desarrollar síntomas graves.

Los síntomas graves se relacionan con el hecho de que algunas moléculas de nuestro cuerpo que reconocen el virus (anticuerpos o proteínas que normalmente nos protegen de microorganismos y sustancias extrañas), se unen al serotipo del virus distinto y esta combinación facilita su entrada a las células del ser humano (Ly *et al*, 2018; Biggs *et al*, 2022). Sin embargo, también existen casos donde las células del sistema inmune

combaten de manera eficiente a cualquier serotipo del virus y el organismo hospedero no desarrolla los síntomas graves de la enfermedad (Biggs *et al*, 2022).

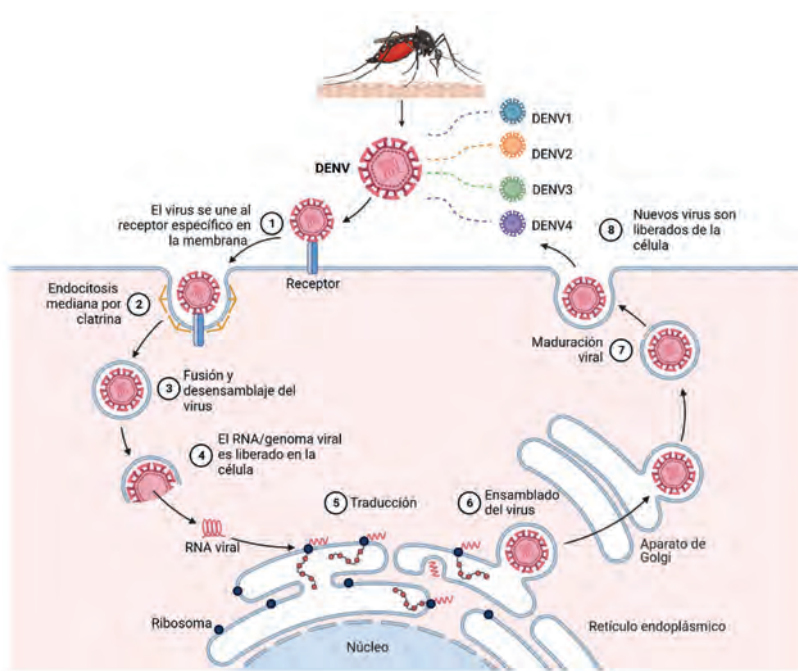


Figura 2. Ciclo de infección del virus del dengue

Prevalencia de Dengue, ¿esta enfermedad sigue siendo un problema de salud pública?

A nivel mundial el dengue es una de las enfermedades más prevalentes, encontrándose en más de 100 países. Los casos de dengue se estiman en 390 millones por año con 20 mil muertes ocasionadas por la forma grave de la enfermedad. Asia cuenta con el 70% de los casos, seguido por América (14%) y África (16%) (OPS, 2023). Por otro lado, se considera una enfermedad reemergente ya que se han obtenido nuevos brotes de dengue en países que durante décadas se mantuvieron libres de casos (Bhatt *et al*, 2013; Islam *et al*, 2021).

Desde el punto de vista endémico, México se encuentra en el cuarto lugar y se tienen registros de casos con dengue en 28 de los 32 estados. De acuerdo con la Secretaría de Salud del país

los casos de dengue en los últimos años fueron: 43362 en 2019; 25226 en 2020; 6746 en 2021; y 12671 en 2022. Así mismo, los casos registrados en el estado de Baja California Sur fueron: 89 en 2019; 29 en 2020; 6 en 2021; y 91 en 2022. Si bien, a nivel nacional, la cantidad de casos disminuyó considerablemente del 2019 a la fecha, la incidencia del dengue puede verse modificada por la circulación cíclica de los cuatro serotipos del virus y variables que propicien el desarrollo de mosquitos, como: el cambio climático, servicios públicos deficientes con escasez de agua, mala disposición de la basura, entre otros (Alvarado Castro *et al*, 2016; Serrano y Moreno, 2018; Reyes-Cadena, 2020; Secretaría de Salud, 2020; 2021; 2022; 2023; Faridah *et al*, 2022).

¿Cómo lo combatimos?

Programas de prevención y tratamientos disponibles.

El control de la población de mosquitos es el enfoque

estratégico promovido por la Organización Mundial de la Salud para reducir la mortalidad y morbilidad del dengue. Este manejo implica la combinación de elementos de movilización social con métodos de control químicos y no químicos en áreas de alto contacto humano-mosquito. Desafortunadamente, el deterioro y descuido en las actividades de vigilancia del vector (mosquito) aunado a las condiciones de países que presentan infraestructuras de salud deficientes, ha permitido el incremento de casos de dengue (Álvarez Escobar *et al*, 2018; Reyes-Cadena, 2020). Por otro lado, hasta el momento no hay un tratamiento preventivo o medicamento específico para el dengue. Así pues, como parte de las estrategias de control de la enfermedad se han considerado varios enfoques tanto tradicionales como aquellos con base en avances biotecnológicos para el desarrollo de vacunas contra el dengue, que prevengan la manifestación de la infección y que contribuyan a la erradicación de la enfermedad (Ali *et al*, 2017; Galula *et al*, 2019).

Vacunas disponibles contra el Dengue

Actualmente existen diversas vacunas prometedoras contra el dengue en diferentes etapas de desarrollo, pero sólo una autorizada para su uso en humanos. La mayoría de las vacunas experimentales se basan principalmente en el uso de las proteínas superficiales (que se encuentran en el exterior del virus) prM y E, que generarían respuestas protectoras en humanos.

No obstante, es importante considerar que la respuesta inmune humana al virus es altamente reactiva hacia serotipos distintos, ya que en algunos casos puede ocurrir que las células del organismo faciliten la entrada del virus (Fadaka *et al*, 2021).

Entre las distintas vacunas que existen, hay diferentes tipos con respecto a su forma de elaboración y diseño: se tienen las vacunas de virus atenuados, de virus vectores, vacunas basadas en partículas similares a virus, vacunas de ADN y vacunas de

subunidades recombinantes (Deng *et al*, 2020). A continuación, se dará una explicación breve de cada tipo.

Vacunas de virus atenuados

Las vacunas de virus atenuados están compuestas por un patógeno (agente que produce una enfermedad) que está modificado para ser menos virulento o sin actividad virulenta. Los componentes de estas vacunas pueden ser reconocidos por el sistema inmune y suelen proporcionar protección inmunológica a largo plazo. Se han desarrollado varias vacunas de virus atenuados contra el dengue, pero solo tres de ellas han llegado a completar la fase III de los ensayos clínicos en humanos: la Dengvaxia, la LATV $\Delta 30$ (TV003 y TV005) y la TAK-003 (Deng *et al*, 2020; Hertanto y Novita, 2021) (Ver tabla 1).

La vacuna Dengvaxia fabricada por el Instituto Sanofi Pasteur fue la primera formulación en ser autorizada contra el dengue en 2015. Esta vacuna obtuvo

aprobación por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) en México en diciembre del mismo año para ser aplicada a personas de 9 a 45 años que viven en zonas endémicas; y en 2019 consiguió la aceptación de comercialización por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos.

Tabla 1. Vacunas contra el dengue que han llegado a fase III

Nombre	Antígenos	Plataforma de producción	Respuesta inmune	Dosis	Referencias
Dengvaxia	Las proteínas prM y E de DENV1, DENV2, DENV3 y DENV4	Virus de la fiebre amarilla	Poco eficaz contra DENV2. Riesgo de dengue grave en personas seronegativa. Protección en personas seropositivas	3: a los 0, 6 y 12 meses	Fadaka et al, 2021
LATV Δ30	Todas las proteínas de DENV1, DENV3 y DENV4, así como las proteínas prM y E de DENV2	DENV1, DENV3 y DENV4	Segura con efectos secundarios leves y producción balanceada de anticuerpos neutralizantes del 76%	2: a los 0 y 6 meses	Norshidah et al, 2021
TAK-003	Las proteínas prM y E de DENV1, DENV3 y DENV4, así como todas las proteínas de DENV2	DENV2	Segura y bien tolerada con efectos secundarios leves, eficacia global de 62%, con protección contra DENV3 y DENV4 baja	2: a los 0 y 3 meses	Hertanto y Novita, 2021

La formulación de la vacuna es tetravalente (con porciones de los cuatro serotipos) y contiene genes de las proteínas prM y E del virus del dengue, combinados con los genes de la proteína C y de las proteínas no estructurales del virus de la fiebre amarilla (Thomas y Yoon, 2019; Fadaka *et al*, 2021; Hertanto y Novita, 2021).

La forma principal de respuesta inducida por la vacuna Dengvaxia es la producción de anticuerpos que pueden neutralizar el serotipo del virus que está infectando al organismo. Sin embargo, en los ensayos clínicos de evaluación de la vacuna se obtuvo una eficacia inesperadamente baja, sobre todo en niños menores de 9 años. Además, después de la vacunación se encontró un riesgo elevado de desarrollar dengue grave entre personas no expuestas previamente al virus (consideradas seronegativas a dengue). Por lo cual, la aplicación de la vacuna es exclusiva para personas de 9 a 45 años que anteriormente hubieran contraído la infección, con confirmación mediante una prueba de laboratorio y residentes de una zona endémica (Hernández-Ávila y Santos-Preciado, 2016; Galula *et al*, 2019; Fadaka *et al*, 2021; Hertanto y Novita, 2021; Park *et al*, 2022).

Por otra parte, el laboratorio de enfermedades infecciosas (LID) del Instituto Nacional

de Alergias y Enfermedades Infecciosas (USA) desarrolló dos vacunas atenuadas tetravalentes llamadas genéricamente LATV Δ30: TV003 y TV005. La diferencia entre ambas es la cantidad del DENV2 (el serotipo 2 del virus del dengue) que es 10 veces mayor en la vacuna TV005.

Estas vacunas contienen virus de los serotipos DENV1, DENV3 y DENV4 con virulencia disminuida mediante la eliminación de una parte de su genoma, y un virus modificado del serotipo DENV4 que expresa las proteínas prM y E del serotipo DENV2. Estas vacunas mostraron una eficacia alta, estimulando respuestas inmunes que consisten en la activación de células dendríticas y la producción de anticuerpos neutralizantes del virus, principalmente, y sólo generan síntomas secundarios leves (Reginald *et al*, 2018; Hertanto y Novita, 2021; Norshidah *et al*, 2021).

La vacuna recombinante TAK-003 está compuesta por una mezcla del serotipo

atenuado DENV2 y tres virus activos atenuados a los que se le añadieron los genes de las proteínas prM, M y E de los serotipos DENV1, DENV3 y DENV4 en un esqueleto de genoma de DENV2. La ventaja de este diseño es que la vacuna mostró resultados de generación de anticuerpos contra todos los serotipos y la habilidad de producir respuestas inmunológicas protectoras.

Sin embargo, se obtuvieron niveles relativamente bajos de anticuerpos contra los serotipos DENV3 y DENV4. No obstante, datos disponibles de ensayos clínicos de fase III sugieren que es capaz de reducir el riesgo de infecciones secuenciales de dengue sintomáticas, lo que consiste en una gran mejora (Hertanto y Novita, 2021; Park *et al*, 2022; Sáez-Llorens *et al*, 2023).

Vacunas de virus vectores

Este tipo de vacunas utilizan virus como vectores que sirven como vehículos que transportan material genético y permiten introducirlo en una célula blanco, para la producción dentro de la célula de partes del virus del dengue. También, se han diseñado y evaluado en modelos animales, vacunas con partes del virus, que son reconocidos por nuestro sistema inmune (de los cuatro serotipos para las proteínas E, M, y NS5), y se ha demostrado la producción de anticuerpos neutralizantes del virus. Entre las vacunas de este tipo, se destaca una que utiliza el virus de la encefalitis equina venezolana como vector, el cual contiene genes de la proteína E de los cuatro serotipos del dengue y se ha probado que genera una respuesta protectora equilibrada en macacos, por lo que ahora es candidata para ensayos en humanos (Tripathi y Shrivastava, 2018; Deng *et al*, 2020).

Vacunas de ADN

Las vacunas de ADN consisten en plásmidos que son moléculas circulares de doble cadena de ADN, con 2-5 mil nucleótidos

de longitud que contienen uno o más genes de un patógeno específico y que pueden administrarse de forma directa en los tejidos apropiados. Estas vacunas simulan una infección viral, pero sin el riesgo de utilizar un agente infeccioso, y aunque se ha demostrado la inducción de respuesta inmunitaria protectora, ésta suele ser baja.

Por lo cual se han producido vacunas con modificaciones, por ejemplo: plásmidos de mejor eficiencia, dosis múltiple, adición de adyuvantes y estrategias de entrega alternativas. El principal candidato de vacunas de ADN contra el DENV es la vacuna tetravalente de ADN contra el dengue (TVDV) y la vacuna DENV1 (D1ME100) que han completado el ensayo de fase I. La formulación de la vacuna consiste en un plásmido de ADN que expresa los genes de las proteínas prM/E de los cuatro serotipos del virus y contiene adyuvante Vaxfectin R, con la que se indujo la producción de anticuerpos neutralizantes en humanos (Tripathi y Shrivastava, 2018; Deng *et al*, 2020; Barcelos-Alves *et al*, 2021).

Vacunas basadas en partículas similares a virus

Estas vacunas son alternativas factibles a las vacunas de virus atenuados. Las vacunas basadas en partículas similares a virus (VLP, por sus siglas en inglés) consisten en partículas auto ensamblables (solo la coraza del virus, pero sin su material genético al interior), generalmente de las proteínas estructurales, que imitan la forma natural del virus. Una característica principal de ellas es que no pueden replicarse (multiplicarse) porque no tienen genoma. De los estudios realizados se ha encontrado que las VLP generan respuestas altas del sistema inmune y protectoras, son seguras porque no son infecciosas y no poseen riesgo de reversión a virulencia (como en el caso de las vacunas de virus atenuados). Hasta el momento no se tienen vacunas de VLP en ensayos clínicos contra DENV, pero los candidatos más promisorios utilizan regiones de la proteína E en conjunto con

otras proteínas de superficie (Tripathi y Shrivastava, 2018; Zhang *et al*, 2020).

Vacunas de subunidades recombinantes

Las vacunas de subunidades recombinantes consisten en porciones unidas de proteínas antigénicas que son producidas por células procariotas o eucariotas. Debido a que se seleccionan partes específicas de las proteínas es más probable que este tipo de vacunas induzcan respuestas inmunes constantes y de larga duración contra todos los serotipos de DENV. Así mismo, su desarrollo se ve facilitado por el rápido avance de la tecnología que permite la predicción y diseño *in silico* (por computadora) de forma rápida y económica. Existen muchos candidatos a vacunas de subunidades recombinantes, de los cuales el más prometedor es V180. Esta vacuna consiste en una construcción elaborada con base en la proteína de cubierta de los cuatro serotipos del virus que emplea también un adyuvante, o elemento que

ayuda a la efectividad de la vacuna, y ha mostrado eficacia en la protección en contra de la infección viral (Izmirly *et al*, 2020; Norshidah *et al*, 2021; Gong *et al*, 2022;).

Retos de una vacuna efectiva contra el dengue

El desafío en el desarrollo de vacunas contra el dengue surge de la presencia de cuatro serotipos del virus que pueden provocar la enfermedad. Siendo probable la potenciación de una infección secundaria, que conlleva a presentar una forma grave de la enfermedad, cuando se tiene la presencia de un serotipo diferente o de anticuerpos no neutralizantes preexistentes. Por lo cual, para la obtención de una vacuna eficaz contra el dengue, se debe lograr la inducción de una respuesta inmune equilibrada y que proteja simultáneamente contra los cuatro serotipos del virus (Stephen y In-Kyu, 2019; Izmirly *et al*, 2020; Biggs *et al*, 2022). A lo anterior se suma el hecho de que el costo de la vacuna debería ser bajo y de fácil acceso en los países que están afectados por la presencia de la enfermedad en su población, además de considerar un tiempo corto de producción.

En este sentido, en el Grupo de Inmunología y Vacunología del CIBNOR hemos desarrollado un candidato vacunal con la finalidad de producir una vacuna recombinante de múltiples epítomos o secciones de proteínas virales que son reconocidas por el hospedero humano, y que fue elaborada con herramientas bioinformáticas. El diseño consistió en la unión de epítomos lineales obtenidos de las proteínas de membrana y envoltura de los cuatro serotipos del DENV con péptidos señal por medio de enlazadores (secciones cortas de péptidos o proteínas pequeñas). Las proteínas M y E fueron seleccionadas por su papel fundamental en el reconocimiento del virus por parte del organismo (Ramanathan *et al*, 2016; Ali *et al*, 2017; Dixit, 2021; Fadaka *et al*, 2021; Zeyauallah *et al*, 2022).

Además, la construcción de la vacuna se hizo de forma que se obtuviera la conformación más antigénica, es decir, la que

tuviera mayor probabilidad de ser reconocida por el sistema inmune del organismo. Por último, la vacuna recombinante generada contra el virus del dengue fue optimizada para su posible expresión y producción en plantas y microalgas a través de la tecnología del ADN recombinante que son técnicas que permiten aislar un gen de un organismo e insertarlo en otro completamente diferente.

La finalidad de usar estas plataformas de producción de vacunas como biofábricas de bajo costo y fácil escalamiento, es que puedan ser accesibles para países en vías de desarrollo y que tienen la enfermedad endémica (Ramos-Vega *et al*, 2018; Gramma *et al*, 2022; Monreal-Escalante *et al*, 2022).

Consideraciones finales

El dengue es una enfermedad viral reemergente, y en nuestro país es considerada la más importante transmitida por un vector. El disponer de una vacuna profiláctica generada en plataformas biotecnológicas de bajo costo

y que pueda prevenir la infección, es el principal desafío contra esta enfermedad. En este sentido, una vacuna que pueda ser eficiente contra los cuatro serotipos, que no genere una protección cruzada y que promueva una respuesta inmune protectora, podría lograrse gracias a la integración del conocimiento sobre la respuesta inmune al virus, la protección por las vacunas existentes y los avances en las innovaciones de la vacunología moderna para obtener candidatos vacunales más efectivos y baratos.

Agradecimientos

Agradecemos a los revisores y a los miembros del Grupo de Inmunología y Vacunología que hacen posible esta investigación. Se agradece al Lic. Gerardo Hernández el Diseño gráfico editorial.

Literatura citada

- Ali, M., Pandey, R., Khatoon, N., Narula, A., Mishra, A., Prajapati, V. (2017). *Exploring dengue genome to construct a multi-epitope based subunit vaccine by utilizing immunoinformatics approach to battle against dengue infection*. Scientific reports. 7 (9232): 1-13.
- Alvarado Castro, V., Ramírez Hernández, E., Paredes Solís, S., Legorreta Soberanis, J., V. S. H., Salas Franco, L., Castillo Medina, J., Andersson, N. (2016). *Caracterización clínica del dengue y variables predictoras de gravedad en pacientes pediátricos en un hospital de segundo nivel en Chilpancingo, Guerrero, México: serie de casos*. Boletín Médico del Hospital Infantil de México. 73(4): 237-242.
- Álvarez Escobar, M., Torres Álvarez, A., Torres Álvarez, A., Semper González, A., Romeo Almanza, D. (2018). *Dengue, chikungunya, Virus de Zika. Determinantes sociales*. Revista Médica Electrónica. 40(1): 120-128.
- Barcelos Alves, A., Morais, S., Almeida Pinto, P. (2021). *Dengue Virus and Vaccines: How Can DNA Immunization Contribute to This Challenge?*. Frontiers in Medical Technology. 3(640964): 1-24.
- Bhatt, S., Gething, P., Brady, O., Messina, J., Farlow, A., Moyes, C., Drake, J., Brownstein, J., Hoen, A., Sankoh, O., Myers, M., George, D., Jaenisch, T., Wint, G., Simmons, C., Scott, T., Farrar, J., Hay, S. (2013). *The global distribution and burden of dengue*. Nature. 496(7446): 504-507.

- Biggs, J., Sy, A., Ashall, J., Santoso, M., Brady, O., Joy, M., Quinones, M., Jones, W., Tandoc, A., Sucaldito, N., Mai, H., Lien, L., Thai, H., Nguyen, H., Anh, D., Iwasaki, C., Kitamura, N., Loock, M., Herrera, G., Menten, J., Rasschaert, F., Van Wesenbeeck, L., Masyeni, S. (2022). *Combining rapid diagnostic tests to estimate primary and post-primary dengue immune status at the point of care*. PLOS Neglected Tropical Diseases. 16(5): 1-18.
- Contreras, M., M, R., Vásquez, A., Moreira, R., Callejas, D. (2021). *Aspectos genéticos del virus del dengue*. Revista de ciencias de la salud. 5(2):79-88.
- Deng, S., Yang, X., Wei, Y., Chen, J., Wang, X., Peng, H. (2020). *A Review on Dengue Vaccine Development*. Vaccines. 8(63): 1-13.
- Dixit, N. (2021). *Design of Monovalent and Chimeric Tetravalent Dengue Vaccine Using an Immunoinformatics Approach*. International Journal of Peptide Research and Therapeutics. 27(4): 2607–2624.
- Dwivedi, V. D., Tripathi, I. P., Tripathi, T. C., Bharadwaj, S., Mishra, S. K. (2017). *Genomics, proteomics and evolution of dengue virus*. Briefings in Functional Genomics. 16(4): 217-227.
- Fadaka, A., Sibuyi, N., Martin, D., Goboza, M., Klein, A., AM, M., Meyer, M. (2021). *Immunoinformatics design of a novel epitope-based vaccine candidate against dengue virus*. Scientific Reports. 11(19707): 1-22.
- Faridah, L., Fauziah, N., Agustian, D., Jaya, I. G., Putra, R., Ekawardhani, S., Hidayath, N., Djati, I., Carvajal, T., Mayasari, W., Rinawan, F., Watanabe, K. (2022). *Temporal Correlation Between Urban Microclimate, Vector Mosquito Abundance, and Dengue Cases*. Journal of Medical Entomology. 59(3): 1008-1018.
- Galula, J., Salem, G., Chang, G., Chao, DY. (2019). *Does structurally-mature dengue virion matter in vaccine preparation in post-Dengvaxia era?*. HUMAN VACCINES & IMMUNOTHERAPEUTICS. 15(10): 2328-2336.
- Gong, W., Pan, C., Cheng, P., Wang, J., Zhao, G., Wu, W. (2022). *Peptide-Based Vaccines for Tuberculosis*. Frontiers in immunology. 13 (830497): 1-41.
- Gramma, S., Liu, Z., Li, J. (2022). *Emerging Trends in Genetic Engineering of Microalgae for Commercial Applications*. Marine Drugs. 20(285): 1-24.
- Hernández-Ávila, M., Santos-Preciado, J. (2016). *Análisis de la evidencia sobre eficacia y seguridad de la vacuna de dengue CYD-TDV y su potencial registro e implementación en el Programa de Vacunación Universal de México*. Salud Pública Mexicana. 58(1): 71-85.
- Hertanto, Y., Novita, D. (2021). *EFFICACY OF LIVE ATTENUATED DENGUE VACCINES: CYD-TDV, TDV (TAK-003), AND TV003/TV005*. Folia Medica Indonesiana. 57(4): 365-371.

- Islam, M., Quispe, C., Herrera-Bravo, J., Sarkar, C., Sharma, R., Garg, N., Ibarra, L., Martorell, M., Alshehri, M., Sharifi-Rad, J., Dastan, S., Calina, D., Alsafi, R., Alghamdi, S., El-Saber, G., Cruz-Martins, N. (2021). *Production, Transmission, Pathogenesis, and Control of Dengue Virus: A Literature-Based Undivided Perspective*. BioMed Research International. 4224816(2021): 1-23.
- Izmirly, A., Alturki, S., Alturki, S., Connors, J., Haddad, E. (2020). *Challenges in Dengue Vaccines Development: Pre-existing Infections and Cross-Reactivity*. Frontiers in Immunology. 11(1055): 1-15.
- John, A., Rathore, A. (2019). *Adaptive immune responses to primary and secondary dengue virus infections*. Nature Reviews: Immunology. 19(4): 218-230.
- Kabir, M., Zilouchian, H., Younas, M., Asghar, W. (2021). *Dengue Detection: Advances in Diagnostic Tools from Conventional Technology to Point of Care*. Biosensors. 11(206): 1-28.
- Ly, M., Moi, M., Vu, T., Tun, M., Saunders, T., Nguyen, C., Nguyen, A.K., Nguyen, H., Dao, T., Pham, D., Nguyen, T.T., Le, T.Q., Hasebe, F., Morita, K. (2018). *Dengue virus infection-enhancement activity in neutralizing antibodies of healthy adults before dengue season as determined by using FcγR-expressing cells*. BMC Infectious Diseases. 18(31): 1-12.
- Monreal-Escalante, E., Ramos-Vega, A., Angulo, C., Bañuelos-Hernández, B. (2022). *Plant-Based Vaccines: Antigen Design, Diversity, and Strategies for High Level Production*. Vaccines. 10(100): 1-15.
- Murugesan, A., Manoharan, M. (2020). *Dengue Virus*. Emerging and Reemerging Viral Pathogens. 16(1): 281-359.
- Nanaware, N., Banerjee, A., Bagchi, S., Bagchi, P., Mukherjee, A. (2021). *Dengue Virus Infection: A Tale of Viral Exploitations and Host Responses*. Viruses. 13 (1967): 1-20.
- Norshidah, H., Vignesh, R., Lai, N. (2021). *Updates on Dengue Vaccine and Antiviral: Where Are We Heading?*. Molecules. 26(6768): 1-18.
- OMS, 2023. Dengue y dengue grave: Datos y cifras. In: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
- OPS, 2023. Datos clave en: <https://www.paho.org/es/temas/dengue>
- Park, J., Kim, J., Jang, Y.S. (2022). *Current status and perspectives on vaccine development against dengue virus infection*. Journal of Microbiology. 60(3): 247-254.
- Ramanathan, B., Laa Poh, C., Kirk, K., McBride, W., Aaskov, J., Grollo, L. (2016). *Synthetic B-Cell Epitopes Eliciting Cross Neutralizing Antibodies: Strategies for Future Dengue Vaccine*. Plos One. 11(5): 1-22.
- Ramos Vega, A., Rosales Mendoza, S., Bañuelos Hernández, B., Angulo, C. (2018). *Prospects on the Use of Schizochytrium sp. to Develop Oral Vaccines*. Frontiers in Microbiology. 2506(9): 1-15.

- Reginald, K., Chan, Y., Plebanski, M., Laa Poh, C. (2018). *Development of Peptide Vaccines in Dengue*. Current Pharmaceutical Design. 24(11): 1157-1173.
- Reyes-Cadena, A. (2020). *Vacuna de dengue*. Acta Pediatrica Mexicana. 41(2):99-104.
- Sáez-Llorens, X., Biswal, S., Borja-Tabora, C., Fernando, L., Liu, M., Wallace, D., Folschweiller, N., Reynales, H., LeFevre, I. (2023). *Effect of the Tetravalent Dengue Vaccine TAK-003 on Sequential Episodes of Symptomatic Dengue*. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 108(4): 722-726.
- Secretaria de Salud. (2020, 2021, 2022, 2023). *Panorama Epidemiológico de Dengue Semanas Epidemiológicas 52, 53 de 2019, 2020, 2021 y 2022*. En: <https://www.gob.mx/busqueda?utf8=%E2%9C%93#gsc.tab=0&gsc.q=dengue&gsc.sort=>. (consultado 19/05/2023).
- Serrano, V., Moreno, M. (2018). *Dengue con signos de alarma en Baja California Sur: un análisis de más de dos décadas*. Recursos Naturales y Sociedad. 4 (2): 53-63.
- Stephen, J., In-Kyu, Y. (2019). *A review of Dengvaxia: development to deployment*. HUMAN VACCINES & IMMUNOTHERAPEUTICS. 15(10): 2295–2314.
- Thomas, S., Yoon, I. (2019). *A review of Dengvaxia®: development to deployment*. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 15(10): 2295–2314.
- Tripathi, N., Shrivastava, A. (2018). *Recent Developments in Recombinant Protein-Based Dengue Vaccines*. Frontiers in immunology. 9(1919): 1-15.
- Tully, D., Griffiths, C. (2021). *Dengvaxia: the world's first vaccine for prevention of secondary dengue*. Therapeutic Advances in Vaccines and Immunotherapy. 251513552110158(9):1-8.
- Zeyaulah, M., Muzammil, K., AlShahrani, A., Khan, N., Ahmad, I., Alam, S., Ahmad, R., Khan, W. (2022). *Preparedness for the Dengue Epidemic: Vaccine as a Viable Approach*. Vaccines. 10 (1940): 1-22.
- Zhang, N., Li, C., Jiang, S., Du, L. (2020). *Recent Advances in the Development of Virus-Like Particle-Based Flavivirus Vaccines*. Vaccines. 8(481): 1-21.

Cita de artículo:

Ojeda-Vargas, A. P., Angulo, C., y Monreal-Escalante, E. Vacunas contra el dengue: Retos y Perspectivas. Recursos Naturales y Sociedad, 2023. Vol. 9 (2): 39-53. <https://doi.org/10.18846/renaysoc.2023.09.09.02.0004>

Sometido: abril 2023

Aceptado: 5 de junio de 2023

Editora asociada: Dra. Maricela Montalvo Corral

Editor Ejecutivo: Dr. Arturo Sánchez Paz

Diseño gráfico editorial: Lic. Gerardo Hernández