

Virus del dengue: estructura, patogenia, respuesta inmunitaria, diagnóstico y vacunas

Dengue virus: structure, pathogenesis, immune response, diagnosis and vaccines

David José Troya León ✉^a, Danny Santiago Cangui-Panchi^b,
Willian Patricio Cuenca Poma^c, Cristina Jackeline Arias Godoy^d

^a Universidad Estatal Amazónica,
Sede Sucumbíos. Nueva Loja,
Ecuador
dj.troya@uea.edu.ec
<https://orcid.org/0009-0005-8830-5339>

^b Universidad Católica de Cuenca,
Cuenca, Ecuador
danny.cangui.39@est.ucacue.edu.ec
<https://orcid.org/0009-0002-6672-045X>

^c Universidad Estatal Amazónica,
Sede Sucumbíos. Nueva Loja,
Ecuador
wp.cuencap@uea.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-3414-1034>

^d Universidad Estatal Amazónica,
Sede Sucumbíos. Nueva Loja,
Ecuador
cj.ariasg@uea.edu.ec
<https://orcid.org/0009-0006-7974-111X>

Resumen

Introducción: El dengue constituye una de las arbovirosis de mayor impacto en la salud pública mundial. **Objetivo:** Analizar la evidencia científica reciente sobre la estructura, patogenia, respuesta inmunitaria, diagnóstico y vacunas del virus del dengue. **Método:** Se realizó una revisión documental descriptiva y analítica mediante la búsqueda en PubMed, Scopus, Web of Science, SciELO, Dialnet, Redalyc y ERIC, con selección de 20 estudios según el protocolo PRISMA. **Resultados:** Se evidenció que las proteínas estructurales y no estructurales del virus cumplen funciones esenciales en la replicación y la evasión inmunitaria, que la potenciación dependiente de anticuerpos y la disfunción endotelial son determinantes en el dengue grave, y que las pruebas moleculares y el antígeno NS1 permiten el diagnóstico temprano. **Conclusión:** El control efectivo del dengue requiere estrategias integrales que combinen vigilancia, diagnóstico, control vectorial y vacunación.

Palabras clave: Diagnóstico molecular; Patogenia; Respuesta inmunitaria; Vacunas tetravalentes; Virus del dengue



Cómo citar:

Troya León DJ, Cangui-Panchi DP,
Cuenca Poma WP, Arias Godoy CJ.
Virus del dengue: estructura,
patogenia, respuesta inmunitaria,
diagnóstico y vacunas. Vive
Revista de Investigación en Salud.
2026;9(26).
<https://doi.org/10.33996/revistavive.v9i26.504>

Review Article
Peer-reviewed 
Open Access 



Abstract

Introduction: Dengue is one of the arboviral diseases with the greatest impact on global public health. **Objective:** To analyze recent scientific evidence on the structure, pathogenesis, immune response, diagnosis, and vaccines of the dengue virus. **Method:** A descriptive and analytical literature review was conducted using PubMed, Scopus, Web of Science, SciELO, Dialnet, Redalyc, and ERIC, selecting 20 studies according to the PRISMA protocol. **Results:** The study showed that the virus's structural and non-structural proteins play essential roles in replication and immune evasion, that antibody-dependent enhancement and endothelial dysfunction are key determinants in severe dengue, and that molecular tests and the NS1 antigen allow for early diagnosis. **Conclusion:** Effective dengue control requires comprehensive strategies that combine surveillance, diagnosis, vector control, and vaccination.

Keywords: Molecular diagnosis; Pathogenesis; Immune response; Quadrivalent vaccines; Dengue virus

Introducción

El dengue se configura como una de las arbovirosis de mayor relevancia a escala mundial, con una carga de enfermedad que se ha incrementado de manera sostenida durante las últimas décadas. La transmisión se mantiene activa en regiones tropicales y subtropicales, donde las condiciones ambientales y sociales favorecen la proliferación del vector principal. Además, se ha señalado que la incidencia global ha multiplicado su magnitud y afecta especialmente a poblaciones vulnerables con acceso limitado a servicios de salud ⁽¹⁾. La complejidad clínica de la enfermedad, sumada a la circulación simultánea de múltiples serotipos, configura un escenario epidemiológico que demanda respuestas integrales y coordinadas desde los sistemas sanitarios.

Por otra parte, la carga global del dengue continúa en ascenso y representa uno de los principales desafíos para la salud pública contemporánea. Las estimaciones recientes indican que cerca de la mitad de la población mundial habita en zonas con riesgo de transmisión, lo que evidencia la magnitud del problema sanitario. Los sistemas sanitarios de numerosos países enfrentan dificultades para contener los brotes, debido a la limitada capacidad de respuesta y a la insuficiente asignación de recursos ⁽²⁾. Esta situación se agrava por la coexistencia de factores sociales, económicos y ambientales que potencian la expansión geográfica del vector y favorecen la persistencia de ciclos de transmisión cada vez más complejos.

En el contexto regional, América Latina constituye una de las áreas más afectadas por el dengue en el mundo. Los registros epidemiológicos recientes muestran un incremento sostenido de casos en países como Brasil, Colombia, Perú y México, donde los brotes se han vuelto más frecuentes y extensos, donde la co-circulación de los cuatro serotipos virales en el territorio regional complica el panorama clínico y epidemiológico, pues incrementa el riesgo de formas graves en infecciones secundarias ⁽³⁾. Esta realidad refleja la necesidad de fortalecer las estrategias regionales de vigilancia, prevención y control, así como de promover la cooperación entre los países para hacer frente a un problema que trasciende las fronteras políticas.

Asimismo, los factores ambientales asociados al cambio climático y a la urbanización no planificada han adquirido un papel determinante en la expansión del dengue. En concreto el aumento de las temperaturas, las variaciones en los regímenes de precipitación y la modificación de los ecosistemas favorecen la supervivencia y reproducción del vector en zonas antes libres de transmisión, donde la urbanización acelerada, sumada a la deficiencia en servicios básicos como agua potable y recolección de residuos, crea condiciones propicias para la proliferación de criaderos ⁽⁴⁾. Estos elementos configuran un escenario en el que la enfermedad progresa hacia nuevas latitudes, lo que plantea desafíos adicionales para los sistemas sanitarios y requiere enfoques intersectoriales de prevención.

Desde la perspectiva molecular, el virus del dengue pertenece a la familia Flaviviridae y presenta un genoma de ácido ribonucleico de cadena simple con polaridad positiva, y su estructura se compone de proteínas estructurales y no estructurales que cumplen funciones específicas en el ciclo de replicación y en la interacción con el huésped. La glicoproteína de envoltura desempeña un papel central en la adhesión y entrada a las células del huésped, mediante la interacción con receptores celulares específicos ⁽⁵⁾.

En relación con las proteínas estructurales, la proteína de cápside cumple un papel fundamental en el ensamblaje del virión y en la protección del material genético viral. En este sentido se ha caracterizado su participación en procesos como la encapsidación del

genoma, la interacción con membranas lipídicas y la regulación de la replicación viral. Estas funciones la convierten en una diana potencial para el desarrollo de antivirales y vacunas, debido a su conservación entre los serotipos ⁽⁶⁾. El análisis detallado de su estructura tridimensional ha permitido identificar regiones críticas para su actividad biológica, lo que abre nuevas posibilidades para el diseño racional de fármacos con capacidad de interferir en etapas tempranas del ciclo viral.

De manera similar, la respuesta inmunitaria adaptativa contra el virus del dengue se caracteriza por su complejidad y por su papel ambivalente en la protección y la patogénesis, donde los anticuerpos específicos contra las proteínas virales neutralizan la infección, aunque en ocasiones pueden favorecer el ingreso del virus a células inmunitarias mediante un fenómeno conocido como potenciación dependiente de anticuerpos. La respuesta de linfocitos T contribuye a la eliminación de células infectadas, pero también participa en la generación de inflamación tisular ⁽⁷⁾. Esta dualidad explica por qué la inmunidad conferida por una infección previa puede resultar protectora frente al mismo serotipo y, a la vez, perjudicial frente a serotipos heterólogos en infecciones subsiguientes.

En esta línea, la respuesta inmunitaria innata constituye la primera línea de defensa contra el virus del dengue y se activa mediante receptores de reconocimiento de patrones que detectan componentes virales. La producción de interferones tipo I y otras citocinas antivirales busca limitar la replicación viral en las primeras fases de la infección. Sin embargo, el virus ha desarrollado mecanismos de evasión que interfieren con las vías de señalización del interferón y favorecen su propia persistencia ⁽⁸⁾. Esta capacidad de evasión explica, en parte, la eficiencia con la que el patógeno se establece en el huésped y contribuye a la variabilidad clínica observada, que va desde infecciones asintomáticas hasta cuadros graves con complicaciones hemorrágicas.

Por otra parte, la patogénesis del dengue grave se asocia de manera estrecha con la disfunción endotelial y el incremento de la permeabilidad vascular. La lesión del endotelio vascular favorece la salida de plasma al espacio extravascular, lo que puede derivar en hipovolemia, hipotensión y shock en los casos más severos. Diversos mediadores inflamatorios, así como factores solubles liberados durante la respuesta inmunitaria, contribuyen al daño del endotelio y a la pérdida de la integridad vascular ⁽⁹⁾. Por tanto, comprender estos mecanismos resulta indispensable para identificar biomarcadores pronósticos y desarrollar intervenciones terapéuticas que permitan prevenir la progresión hacia formas graves de la enfermedad y reducir la mortalidad asociada.

Adicionalmente, la potenciación dependiente de anticuerpos constituye uno de los mecanismos inmunopatogénicos más estudiados en la infección por el virus del dengue. Este fenómeno se presenta cuando anticuerpos no neutralizantes o con concentración subóptima facilitan el ingreso del virus a células portadoras de receptores Fc, como monocitos y macrófagos, lo que incrementa la carga viral y la gravedad clínica. La diversidad de subclases de inmunoglobulinas G y sus modificaciones postraduccionales influyen en la magnitud del efecto ⁽¹⁰⁾. Este mecanismo representa un desafío para el desarrollo de vacunas, ya que una respuesta inmunitaria incompleta puede exacerbar la enfermedad en infecciones posteriores y comprometer la seguridad de los candidatos vacunales.

En el ámbito diagnóstico, el reconocimiento temprano del dengue representa un pilar para el manejo clínico oportuno y para la prevención de complicaciones. Las técnicas moleculares como la transcripción reversa acoplada a reacción en cadena de la polimerasa permiten la detección del ácido nucleico viral y la diferenciación entre serotipos durante la fase aguda. La detección del antígeno no estructural 1 y las pruebas

serológicas basadas en inmunoglobulinas M y G complementan el abordaje diagnóstico según la fase clínica ⁽¹¹⁾. Estas herramientas, junto con el conocimiento del ciclo de vida viral, sustentan las estrategias de vigilancia epidemiológica y orientan las decisiones clínicas en escenarios de brote.

Finalmente, el desarrollo de vacunas tetravalentes contra el dengue ha avanzado de manera significativa, con candidatos como la vacuna TAK-003 que han demostrado eficacia y seguridad en ensayos clínicos. La implementación de estas vacunas en regiones endémicas plantea oportunidades y desafíos relacionados con la cobertura, el seroestatus previo y la vigilancia de eventos adversos ⁽¹²⁾. A pesar de los progresos, persisten vacíos de conocimiento sobre la durabilidad de la protección, la eficacia frente a serotipos específicos y el impacto en escenarios de alta transmisión. Por ello, el objetivo del presente artículo consistió en analizar la evidencia científica reciente sobre la estructura, patogenia, respuesta inmunitaria, diagnóstico y vacunas del virus del dengue.

Materiales y métodos

El presente estudio correspondió a una revisión documental descriptiva y analítica, sustentada en la compilación, el análisis crítico y la síntesis de literatura científica relacionada con el virus del dengue, su estructura molecular, patogenia, respuesta inmunitaria, métodos diagnósticos y avances en vacunas. Este tipo de diseño resultó pertinente debido a la abundante producción científica reciente sobre el tema y a la necesidad de integrar hallazgos dispersos en un cuerpo coherente de conocimiento. La revisión se orientó por el enfoque cualitativo de análisis de contenido, con énfasis en la evaluación de la calidad metodológica y la pertinencia temática de los estudios seleccionados, siguiendo los principios de transparencia y reproducibilidad recomendados para este tipo de investigaciones.

Criterios de selección y bases de datos

Los criterios de selección adoptados permitieron delimitar el corpus de análisis y garantizar su calidad. Se incluyeron artículos de investigación original, revisiones sistemáticas, revisiones narrativas y capítulos de libro publicados en idioma español, inglés o portugués, con acceso libre al texto completo y con indexación en bases de datos reconocidas. Se excluyeron (a) textos que no correspondieran a investigaciones empíricas o revisiones; (b) literatura no indexada y ponencias de eventos académicos sin arbitraje; (c) estudios publicados en idiomas diferentes al español, inglés o portugués; (d) trabajos sin acceso libre; y (e) publicaciones duplicadas o con datos insuficientes para el análisis. Se priorizaron los estudios publicados durante los últimos cinco años, sin descartar contribuciones seminales de mayor antigüedad cuando resultaron pertinentes.

Estrategias de búsqueda y proceso de selección de estudios

La búsqueda se realizó en siete bases de datos científicas de reconocido prestigio: PubMed, Web of Science, Scopus, SciELO, Dialnet, Redalyc y ERIC. Esta selección buscó combinar fuentes de cobertura internacional con bases regionales que recogen la producción iberoamericana y latinoamericana sobre el tema. Los descriptores empleados, tanto en español como en inglés, incluyeron términos como “virus del dengue”, “DENV”, “antígeno NS1”, “respuesta inmunitaria”, “RT-PCR”, “diagnóstico de dengue”, “vacunas contra el dengue”, “patogenia”, “potenciación dependiente de anticuerpos” y

“Wolbachia”, y se combinaron mediante operadores booleanos (AND, OR) con el fin de optimizar la sensibilidad y la especificidad de la recuperación bibliográfica.

Marco ético y científico

El proceso de selección de los estudios se desarrolló en cuatro fases consecutivas, de acuerdo con las directrices PRISMA. En la fase de identificación se recuperaron 251 registros en las bases de datos consultadas (Scopus: 58, Web of Science: 70, SciELO: 35, Dialnet: 28, Redalyc: 38, PubMed: 6 y ERIC: 16). En la fase de depuración se eliminaron 73 registros duplicados, con lo que se obtuvieron 178 estudios únicos. En la fase de cribado, dos revisores evaluaron de manera independiente los títulos y resúmenes, y excluyeron 97 registros por falta de pertinencia temática; los 81 estudios restantes se evaluaron a texto completo. Finalmente, en la fase de elegibilidad se excluyeron 55 trabajos por incumplir los criterios metodológicos o temáticos, y se incluyeron 20 estudios que cumplieron todos los criterios establecidos (ver Figura 1).

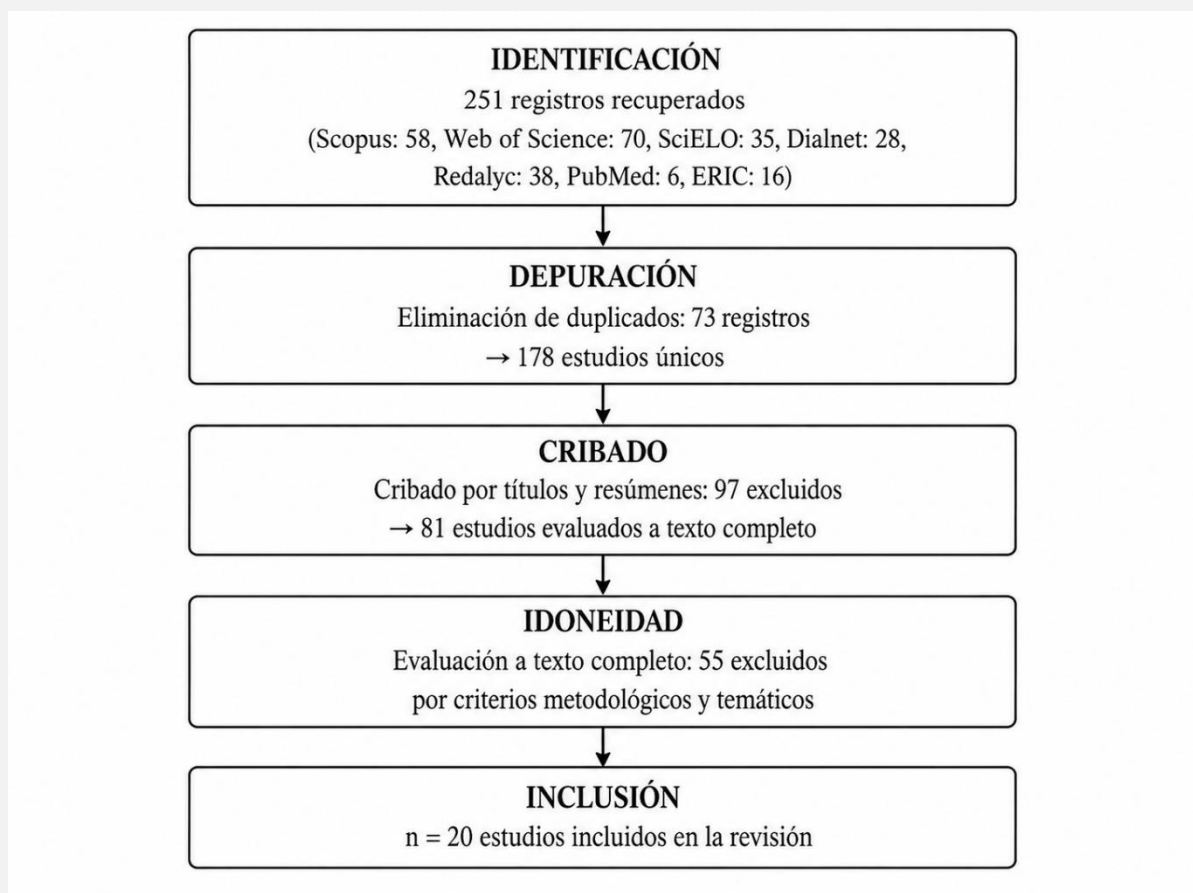


Figura 1. Diagrama de flujo para la selección de los artículos según PRISMA

Marco ético y análisis de contenido

El marco ético y científico de la investigación se sustentó en el respeto a los principios de originalidad, atribución y transparencia. Dado que se trató de una revisión de literatura publicada, no se requirió aprobación de un comité de ética institucional; no obstante, se garantizaron las buenas prácticas de citación y se evitó el plagio mediante el reconocimiento sistemático de las fuentes. La selección y el análisis de los estudios se realizaron con base en criterios explícitos y reproducibles, lo que permitió minimizar sesgos y asegurar la trazabilidad de la información. Asimismo, se consideró la calidad

metodológica de los trabajos incluidos como criterio transversal durante todo el proceso de revisión.

El análisis de contenido se desarrolló mediante una lectura crítica y exhaustiva de los estudios seleccionados, seguida de la codificación temática y la construcción de matrices de síntesis. Se organizaron los hallazgos en categorías analíticas que incluyeron estructura molecular del virus, mecanismos de patogenia, respuesta inmunitaria, métodos diagnósticos, avances en vacunas y estrategias de control vectorial. Posteriormente, se realizó una comparación integradora con el fin de identificar consensos, controversias y vacíos de conocimiento. Los resultados se presentan en formato textual y tabular, con el propósito de facilitar la comprensión de los hallazgos y de ofrecer una visión panorámica del estado actual del conocimiento sobre el virus del dengue.

Resultados

Los resultados obtenidos evidencian avances importantes en la comprensión de la estructura molecular del virus del dengue, sus mecanismos de patogenia, la respuesta inmunitaria del huésped y las estrategias de diagnóstico, vacunación y control vectorial. La evidencia analizada permite identificar los principales desafíos actuales relacionados con la prevención, la vigilancia y el control de esta enfermedad de relevancia global. A continuación, se presentan los hallazgos organizados por ejes temáticos, acompañados de Tablas 1 que sintetizan la información de los estudios seleccionados.

Tabla 1. Descripción de los 20 estudios seleccionados según autor, año, país, revista y título

No	Autor (año)	País	Revista/Libro	Título
1	Tan et al. ⁽¹³⁾	Australia	Viruses	Identification of Key Residues in Dengue Virus NS1 Protein That Are Essential for Its Secretion
2	Galula et al. ⁽¹⁴⁾	Taiwán	Human Vaccines & Immunotherapeutics	Does structurally-mature dengue virion matter in vaccine preparation in post-Dengvaxia era?
3	Khanam et al. ⁽¹⁵⁾	Estados Unidos	Viruses	Immune-Mediated Pathogenesis in Dengue Virus Infection
4	Narayan y Tripathi ⁽¹⁶⁾	Estados Unidos	Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	Intrinsic ADE: The Dark Side of Antibody Dependent Enhancement During Dengue Infection
5	Yong et al. ⁽¹⁷⁾	Malasia	Frontiers in Immunology	Dengue Infection – Recent Advances in Disease Pathogenesis in the Era of COVID-19
6	McBride et al. ⁽¹⁸⁾	Vietnam	PLOS Neglected Tropical Diseases	Endothelial and inflammatory pathophysiology in dengue shock: New insights from a prospective cohort study in Vietnam

No	Autor (año)	País	Revista/Libro	Título
7	Oliveira et al. (19)	Brasil	Scientific Reports	Dengue fatal cases present virus-specific HMGB1 response in peripheral organs
8	Pollak et al. (20)	Australia	Microbiology Spectrum	Rapid Diagnostic Tests for the Detection of the Four Dengue Virus Serotypes in Clinically Relevant Matrices
9	Alidjinou et al. (21)	Nueva Caledonia	Microorganisms	Prospective Evaluation of a Commercial Dengue NS1 Antigen Rapid Diagnostic Test in New Caledonia
10	Pérez et al. (22)	Suiza	Viruses	Direct Dengue Virus Genome Sequencing from Antigen NS1 Rapid Diagnostic Tests
11	Prescott et al. (23)	Estados Unidos	Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	Development of a rapid point-of-care dengue virus type 2 infection diagnostic assay using recombinase polymerase amplification and lateral flow device
12	Pillay et al. (24)	Reino Unido	The Lancet Microbe	Evaluating the performance of common reference laboratory tests for acute dengue diagnosis: a systematic review and meta-analysis
13	Tricou et al. (25)	Multinacional	The Lancet Global Health	Long-term efficacy and safety of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003): 4-5-year results from a phase 3 trial
14	Flacco et al. (26)	Italia	Vaccines	Immunogenicity, Safety and Efficacy of the Dengue Vaccine TAK-003: A Meta-Analysis
15	Sáez et al. (27)	Panamá	American Journal of Tropical Medicine and Hygiene	Effect of the Tetravalent Dengue Vaccine TAK-003 on Sequential Episodes of Symptomatic Dengue
16	Utarini et al. (28)	Indonesia	New England Journal of Medicine	Efficacy of Wolbachia-Infected Mosquito Deployments for the Control of Dengue
17	Lim et al. (29)	Singapur	The Lancet Microbe	Efficacy of Wolbachia-mediated sterility to reduce the incidence of dengue: a synthetic control study in Singapore
18	Bouzidi et al. (30)	Francia	Nature Communications	Genomic surveillance reveals a dengue 2 virus epidemic lineage

No	Autor (año)	País	Revista/Libro	Título
				with a marked decrease in sensitivity to Mosnodenvir
19	Chen et al. ⁽³¹⁾	Panamá	Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	Detection of dengue virus serotype 4 in Panama after 23 years without circulation
20	Grubaugh et al. ⁽³²⁾	Colombia	Emerging Infectious Diseases	Dengue Outbreak Caused by Multiple Virus Serotypes and Lineages, Colombia, 2023-2024

Estructura molecular y proteínas del virus del dengue

Los estudios revisados coinciden en señalar que la estructura del virus del dengue se compone de proteínas estructurales y no estructurales que cumplen funciones específicas en la replicación, el ensamblaje y la evasión inmunitaria. La proteína de envoltura participa en la adhesión y entrada a las células del huésped, mientras que la proteína de cápside protege el material genético viral. Las proteínas no estructurales, en particular NS1, NS3 y NS5, intervienen en la replicación viral y en la modulación de la respuesta inmunitaria. La caracterización detallada de la estructura del virión maduro ha adquirido relevancia para el diseño de vacunas, debido a su influencia sobre la inmunogenicidad y la protección. Estos hallazgos se sintetizan en la Tabla 1 y la Tabla 2.

Mecanismos de patogenia y respuesta inmunitaria

La evidencia analizada muestra que la gravedad del dengue se asocia con mecanismos inmunopatogénicos complejos. La potenciación dependiente de anticuerpos, tanto en su forma clásica como intrínseca, incrementa la replicación viral y la gravedad clínica. La liberación excesiva de citocinas proinflamatorias y la disfunción endotelial contribuyen a la fuga de plasma y al desarrollo de shock en los casos más severos. Además, se ha identificado biomarcadores como HMGB1 como potenciales indicadores pronósticos de gravedad. La respuesta inmunitaria innata y adaptativa cumple un papel ambivalente, ya que contribuye a la eliminación del virus, y a su vez participa en el daño tisular asociado a las formas graves de la enfermedad.

Métodos diagnósticos del dengue

Los hallazgos indican que el diagnóstico del dengue depende de la fase clínica de la infección. Las pruebas moleculares como RT-PCR y RT-qPCR presentan alta sensibilidad y especificidad durante la fase aguda, mientras que la detección del antígeno NS1 resulta útil en los primeros días de la enfermedad. Las pruebas serológicas basadas en inmunoglobulinas M y G se emplean en fases tardías. Las pruebas rápidas diagnósticas permiten el tamizaje en escenarios con recursos limitados. Las técnicas emergentes como la amplificación por recombinasa y la secuenciación genómica directa desde pruebas de tamizaje ofrecen nuevas posibilidades para el diagnóstico oportuno y la vigilancia epidemiológica en regiones endémicas.

Avances en vacunas contra el dengue

Los estudios analizados evidencian que las vacunas tetravalentes representan un avance significativo en la prevención del dengue. La vacuna TAK-003 demostró eficacia y seguridad sostenidas en ensayos clínicos a largo plazo, con protección frente a dengue sintomático y

hospitalización. Los meta-análisis confirman un perfil consistente de inmunogenicidad y eficacia en poblaciones endémicas. Por otra parte, la vacunación redujo los episodios secuenciales de dengue sintomático, lo que refuerza su potencial como herramienta de salud pública. No obstante, persisten desafíos relacionados con la durabilidad de la protección, el seroestatus previo y la cobertura frente a los cuatro serotipos.

Control vectorial y vigilancia genómica

Los resultados muestran que las estrategias de control vectorial basadas en *Wolbachia* constituyen intervenciones promisorias para reducir la incidencia de dengue en contextos urbanos. Los ensayos realizados en distintos países evidenciaron reducciones significativas en la transmisión. Asimismo, la vigilancia genómica permitió detectar linajes epidémicos de DENV-2 con sensibilidad reducida a antivirales, la reemergencia de DENV-4 en países donde no circulaba desde hacía décadas, y la circulación simultánea de múltiples serotipos durante brotes recientes. Estos hallazgos subrayan la importancia de fortalecer la vigilancia molecular como componente central de las estrategias de control del dengue como se presenta en la Tabla 2.

Tabla 2. Enfoque temático, principales hallazgos y conclusión según estudios revisados

No	Hallazgos principales	Principal conclusión
1	Identificación de residuos críticos para la secreción de la proteína NS1	La secreción de NS1 depende de regiones estructurales específicas con valor diagnóstico
2	Relevancia del virión maduro en la inmunogenicidad post-Dengvaxia	La estructura viral madura condiciona la respuesta inmunitaria vacunal
3	Descripción de vías inmunopatogénicas en la infección por DENV	Las respuestas inmunes contribuyen tanto a la protección como al daño tisular
4	Caracterización del ADE intrínseco y su efecto sobre la replicación viral	El ADE intrínseco incrementa la replicación viral independientemente de la entrada celular
5	Actualización de biomarcadores de patogenia en la era de la COVID-19	Las citocinas proinflamatorias se asocian con la progresión a dengue grave
6	Caracterización de la disfunción endotelial y la inflamación en shock por dengue	Nuevos mediadores inflamatorios podrían servir como dianas terapéuticas
7	Detección de HMGB1 en órganos periféricos de casos fatales	HMGB1 se asocia con la gravedad y podría servir como biomarcador pronóstico
8	Detección simultánea de los cuatro serotipos con pruebas rápidas	Las pruebas rápidas permiten el tamizaje en escenarios con recursos limitados
9	Análisis del desempeño del test rápido de NS1 en Nueva Caledonia	La detección de NS1 resulta útil durante la fase aguda de la infección
10	Secuenciación genómica directa desde pruebas rápidas de NS1	La vigilancia genómica puede apoyarse en pruebas diagnósticas de tamizaje
11	Implementación de RPA con flujo lateral para DENV-2	La amplificación por recombinasa ofrece diagnóstico oportuno en puntos de atención

No	Hallazgos principales	Principal conclusión
12	Comparación de RT-PCR, ELISA NS1 y ELISA IgM para diagnóstico agudo	Las pruebas moleculares y antigénicas son complementarias según la fase clínica
13	Eficacia y seguridad de TAK-003 a 4,5 años de seguimiento	TAK-003 mantiene protección sostenida frente a dengue sintomático y hospitalización
14	Síntesis de inmunogenicidad, seguridad y eficacia de TAK-003	TAK-003 muestra un perfil consistente de eficacia y seguridad en poblaciones endémicas
15	Reducción de episodios secuenciales de dengue sintomático con TAK-003	La vacunación refuerza la protección frente a infecciones repetidas
16	Reducción de la incidencia de dengue con mosquitos portadores de Wolbachia	La estrategia de Wolbachia constituye una intervención efectiva de control vectorial
17	Reducción de la incidencia de dengue mediante esterilidad mediada por Wolbachia	El control vectorial con Wolbachia es viable en contextos urbanos
18	Detección de un linaje epidémico de DENV-2 con sensibilidad reducida a antivirales	La vigilancia genómica es clave para detectar emergencia de resistencia
19	Reemergencia de DENV-4 en Panamá tras 23 años sin circulación	La vigilancia continua permite detectar la reintroducción de serotipos
20	Circulación simultánea de múltiples serotipos y linajes en Colombia	Los brotes multiserotipo exigen reforzar la vigilancia y el diagnóstico

EN síntesis, los hallazgos revelan avances clave en biología molecular, patogenia inmunológica, diagnóstico, vacunación y control vectorial del dengue, donde se destaca el rol de proteínas como NS1 en diagnóstico y virulencia, la influencia de la potenciación dependiente de anticuerpos y biomarcadores como HMGB1 en la gravedad, así como la utilidad complementaria de pruebas moleculares, antigénicas y rápidas según fase clínica. Además, la vacuna TAK-003 demuestra eficacia sostenida, mientras que el control con Wolbachia reduce transmisión. Asimismo, la vigilancia genómica resulta esencial para detectar resistencia antiviral, reemergencia de serotipos y brotes multiserotipo, subrayando la necesidad de integrar estrategias moleculares y epidemiológicas.

Discusión

Los hallazgos analizados en esta revisión permiten establecer un consenso respecto a la complejidad que rodea el desarrollo y la evaluación de vacunas contra el dengue. La comparación entre los candidatos vacunales disponibles revela diferencias sustanciales en términos de eficacia, seguridad y espectro de protección según el serotipo viral y el seroestatus previo de los vacunados. Particularmente, Thomas ⁽³³⁾, advierte que la interpretación de los datos de eficacia requiere cautela, debido a la heterogeneidad de los diseños clínicos y a la variabilidad epidemiológica entre regiones. Esta perspectiva subraya la necesidad de contar con estudios comparativos rigurosos que permitan

orientar las decisiones de política sanitaria y maximizar el beneficio de la vacunación en poblaciones endémicas.

Por otra parte, la caracterización de la respuesta celular inducida por las vacunas tetravalentes aporta elementos relevantes para comprender su mecanismo de protección. Las evaluaciones de la respuesta de linfocitos T en adolescentes vacunados en zonas endémicas muestran una activación significativa frente a los cuatro serotipos, lo que sugiere una contribución importante a la inmunidad celular duradera ⁽³⁴⁾. Esta evidencia complementa los hallazgos sobre inmunogenicidad humoral y refuerza la idea de que la protección conferida por las vacunas actuales se sustenta en mecanismos inmunitarios múltiples, lo que plantea la conveniencia de monitorear de manera integrada ambos componentes en los programas de evaluación y en los estudios de seguimiento a largo plazo.

En esta línea, la implementación de la vacuna TAK-003 en países con alta carga de enfermedad representa una oportunidad para mitigar el impacto del dengue mediante una herramienta de prevención innovadora. Los análisis disponibles indican que su incorporación en esquemas de inmunización podría reducir de manera significativa la incidencia de casos sintomáticos y hospitalizaciones, especialmente en poblaciones pediátricas de áreas endémicas ⁽³⁵⁾. Sin embargo, su despliegue requiere consideraciones cuidadosas sobre la cobertura, la aceptabilidad y la integración con las estrategias existentes de control vectorial, así como sistemas robustos de farmacovigilancia que permitan detectar oportunamente cualquier evento adverso de interés en los vacunados.

Asimismo, las recomendaciones internacionales sobre el uso de TAK-003 en viajeros que se desplazan hacia zonas endémicas abren un debate sobre el alcance de la vacunación fuera de los programas nacionales. Para Freedman ⁽³⁶⁾, la indicación para viajeros debe evaluarse de manera individualizada, en función del riesgo de exposición, el seroestatus previo y la duración de la estancia en regiones de transmisión. Esta perspectiva subraya la importancia de contar con guías clínicas actualizadas que orienten a los profesionales de la salud y a los viajeros, y que contemplen tanto los beneficios como las limitaciones de la vacunación en poblaciones no residentes en áreas endémicas.

Desde la perspectiva de las políticas públicas, las deliberaciones del Grupo Estratégico Asesor de Expertos de la Organización Mundial de la Salud sobre la vacuna CYD-TDV sentaron un precedente importante para la regulación de las vacunas contra el dengue. Las recomendaciones emitidas enfatizaron la necesidad de vacunar únicamente a personas con serología previa positiva, debido al riesgo de enfermedad grave en seronegativos ⁽³⁷⁾. Esta postura marcó un cambio de paradigma en la evaluación de vacunas contra el dengue y evidenció la relevancia de incorporar el seroestatus como criterio de elegibilidad, un aspecto que incide en las decisiones regulatorias y en el diseño de los programas de inmunización en distintos contextos.

De manera similar, las recomendaciones actualizadas para la implementación de CYD-TDV en América Latina reflejan los desafíos asociados a la introducción de vacunas con eficacia diferencial según el serotipo y el seroestatus. Los grupos de expertos coinciden en señalar que la estrategia óptima de vacunación debe adaptarse al perfil epidemiológico de cada país y a la capacidad de los sistemas de salud para realizar tamizaje serológico previo ⁽³⁸⁾. Estas consideraciones resultan particularmente relevantes en contextos de alta transmisión, donde la planificación cuidadosa y la comunicación de riesgos resultan indispensables para garantizar la aceptación poblacional y el impacto sanitario esperado de la intervención.

En relación con las limitaciones de las vacunas actuales, la dependencia del seroestatus basal constituye un factor crítico que condiciona la eficacia y la seguridad de CYD-TDV. Los análisis de eficacia a largo plazo muestran un desempeño heterogéneo según la presencia o ausencia de infección previa, con un riesgo incrementado de hospitalización en niños seronegativos vacunados ⁽³⁹⁾. Esta observación subraya la necesidad de desarrollar candidatos vacunales con perfil de seguridad favorable en personas sin inmunidad previa, así como de perfeccionar las herramientas diagnósticas para la determinación del seroestatus antes de la vacunación, especialmente en poblaciones pediátricas y en regiones con transmisión intermitente.

Por su parte, la evaluación de la eficacia extendida de CYD-TDV en condiciones de mundo real ha aportado evidencia adicional sobre su impacto frente a infecciones sintomáticas y subclínicas. Los estudios realizados en contextos de alta transmisión muestran una protección sostenida en seropositivos, aunque con eficacia reducida frente a ciertos serotipos y grupos de edad ⁽⁴⁰⁾. Estos hallazgos refuerzan la importancia de complementar la vacunación con estrategias integrales de control, dado que ninguna intervención aislada resulta suficiente para contener la transmisión del dengue en escenarios de alta carga epidemiológica y diversidad viral.

En el mismo sentido, la evaluación de la efectividad de la vacunación masiva con CYD-TDV en el estado de Paraná, Brasil, ofrece evidencia aplicada sobre el impacto de la intervención en condiciones reales de programa. Los resultados sugieren un efecto protector en seropositivos, aunque ponen de manifiesto los desafíos logísticos y las desigualdades en el acceso que pueden limitar el alcance de la estrategia ⁽⁴¹⁾. Esta experiencia ilustra la relevancia de integrar la vacunación con sistemas de información robustos que permitan evaluar el impacto, identificar brechas y ajustar las políticas con base en la evidencia generada durante la implementación.

Adicionalmente, la evidencia sobre el inicio temprano de la protección conferida por TAK-003 aporta elementos relevantes para la planificación de las intervenciones en contextos de brote. Los análisis muestran que la vacuna induce una protección detectable poco tiempo después de la administración, lo que podría resultar útil en escenarios de transmisión intensa ⁽⁴²⁾. Esta característica podría aprovecharse en estrategias de vacunación dirigidas a grupos de alto riesgo durante períodos epidémicos, aunque su incorporación requiere una evaluación cuidadosa de la logística, la aceptabilidad y el impacto epidemiológico esperado en cada contexto.

En el plano de la innovación, el desarrollo de vacunas basadas en ácidos nucleicos, como las plataformas de ARN mensajero y ADN, se perfila como una vía promisorio para superar las limitaciones de los candidatos actuales. Estas plataformas permiten diseñar candidatos tetravalentes con perfiles de seguridad favorables en seronegativos y con capacidad de inducir respuestas inmunitarias robustas, y aunque los avances se encuentran en etapas preclínicas o iniciales, su progreso podría ampliar el panorama de opciones disponibles y contribuir a alcanzar una protección universal y equitativa, especialmente en poblaciones con acceso limitado a las vacunas actualmente comercializadas ⁽⁴³⁾.

Además, en el ámbito terapéutico, el desarrollo de antivirales contra el dengue afronta desafíos significativos. Según Obi et al. ⁽⁴⁴⁾, pese a los avances en la identificación de dianas moleculares, los candidatos evaluados en ensayos clínicos han mostrado eficacia limitada y problemas de seguridad. Esta situación refleja la complejidad biológica del virus y la necesidad de profundizar en el conocimiento de su ciclo de replicación para identificar

compuestos con actividad antiviral específica. El fortalecimiento de la colaboración entre academia, industria y organismos sanitarios resulta esencial para acelerar el desarrollo de opciones terapéuticas eficaces y accesibles.

En relación con la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas, la identificación de inhibidores dirigidos a la interacción entre las proteínas no estructurales NS3 y NS5 representa un avance relevante. Los estudios realizados mediante cribado *in silico* permitieron seleccionar compuestos con capacidad de interferir en esta interacción, lo que podría bloquear la replicación viral ⁽⁴⁵⁾. Estos resultados abren nuevas oportunidades para el diseño de antivirales específicos contra el dengue, aunque su validación requiere estudios experimentales y clínicos posteriores que confirmen su eficacia y seguridad en humanos, así como su viabilidad como fármacos de uso clínico en escenarios de transmisión.

Asimismo, la incorporación de herramientas de aprendizaje profundo y de técnicas de acoplamiento molecular ha ampliado las posibilidades para la identificación de inhibidores frente a las proteínas NS3 y NS5. Los análisis computacionales permitieron seleccionar compuestos con afinidad predictiva por las dianas virales, lo que acelera las etapas iniciales del desarrollo de fármacos ⁽⁴⁶⁾. Esta convergencia entre la inteligencia artificial y la virología estructural ofrece un horizonte promisorio para el descubrimiento de antivirales contra el dengue, en un contexto donde la disponibilidad de tratamientos específicos permanece como una asignatura pendiente para la salud pública global.

Desde otra perspectiva, la caracterización de las respuestas inmunitarias desreguladas en el dengue grave contribuye a identificar posibles dianas terapéuticas para prevenir la progresión a formas severas. En palabras de Yoo et al. ⁽⁴⁷⁾, las alteraciones en distintos subconjuntos celulares, así como la activación de vías inflamatorias se asocian con el daño endotelial y la fuga plasmática. Esta evidencia sugiere que la modulación selectiva de la respuesta inmunitaria, mediante abordajes dirigidos, podría representar una estrategia complementaria a las intervenciones de soporte clínico, aunque su aplicación requiere una comprensión más profunda de los mecanismos inmunopatogénicos subyacentes a la enfermedad grave.

En el contexto regional, los brotes recientes de dengue en Brasil y otros países de América Latina evidencian la persistencia de desafíos estructurales en la prevención y el control de la enfermedad. La coexistencia de múltiples serotipos, la urbanización acelerada y las limitaciones en la cobertura de los servicios de salud configuran un escenario complejo que dificulta la contención de la transmisión ⁽⁴⁸⁾. Esta realidad subraya la urgencia de fortalecer la cooperación regional, la inversión en infraestructura sanitaria y la integración de estrategias de vigilancia, control vectorial y comunicación de riesgos, con un enfoque intersectorial que trascienda el ámbito estrictamente sanitario.

Finalmente, las experiencias de vigilancia, prevención y control descritas en los estudios analizados permiten extraer lecciones aplicables a otros contextos con carga elevada de dengue. La combinación de vigilancia genómica, control vectorial innovador, diagnóstico oportuno y vacunación dirigida configura un abordaje integral que podría optimizar la respuesta frente a futuros brotes ⁽⁴⁹⁾. No obstante, su efectividad depende de la sostenibilidad de las intervenciones, del compromiso de las autoridades sanitarias y de la participación activa de las comunidades, elementos que resultan indispensables para avanzar hacia un control efectivo y equitativo del dengue en las próximas décadas.

Conclusiones

El presente estudio permitió analizar críticamente la evidencia científica reciente sobre la estructura, la patogenia, la respuesta inmunitaria, el diagnóstico y las vacunas del virus del dengue, y reveló que la complejidad biológica y epidemiológica de esta enfermedad constituye un desafío prioritario para la salud pública mundial. La integración de los hallazgos evidenció que las proteínas estructurales y no estructurales del virus cumplen funciones determinantes en la replicación, la evasión inmunitaria y la progresión clínica, mientras que la potenciación dependiente de anticuerpos y la disfunción endotelial se asociaron con las formas graves de la enfermedad.

En el ámbito diagnóstico, se identificó que las técnicas moleculares, la detección del antígeno NS1 y las pruebas serológicas son herramientas fundamentales para el manejo clínico oportuno, y que técnicas emergentes como la amplificación por recombinasa y la secuenciación genómica ofrecen perspectivas favorables para fortalecer la vigilancia en regiones con recursos limitados. En el campo de la vacunación, las vacunas tetravalentes, en particular TAK-003, demostraron eficacia y seguridad sostenidas, aunque persisten desafíos relacionados con la durabilidad de la protección y la cobertura frente a los cuatro serotipos.

Asimismo, se evidenció que el control vectorial basado en *Wolbachia* y la vigilancia genómica constituyen estrategias complementarias con potencial para reducir la transmisión y para detectar tempranamente la emergencia de variantes de relevancia epidemiológica. La integración de estos abordajes con el fortalecimiento de los sistemas de salud y con la participación comunitaria resultó clave para maximizar el impacto de las intervenciones en contextos de alta carga de enfermedad.

Por último, se recomienda avanzar hacia un abordaje integral del dengue que articule vigilancia molecular, diagnóstico oportuno, control vectorial innovador, vacunación dirigida y desarrollo de antivirales específicos, con énfasis en la equidad y la cooperación regional. Esta aproximación resulta indispensable para mitigar el impacto del dengue en las próximas décadas.

Acerca de

Contribución del autor: Los autores realizaron la conceptualización del estudio, el desarrollo metodológico, el análisis e interpretación de los datos, la redacción del manuscrito y la revisión crítica de su contenido intelectual. Asimismo, aprobaron la versión final para su publicación.

Financiamiento: Los autores declaran que no recibieron financiamiento para esta investigación.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Certificación ética: Al tratarse de una revisión sistemática de fuentes secundarias, no se requirió aprobación del comité de ética.

Historia del artículo: Artículo recibido el 06 de abril de 2026 | Aceptado el 04 de mayo de 2026 | Publicado el 14 de julio de 2026.

Referencias

1. Paz G, Adams L, Deen J, Anderson K y Katzelnick L. 2024. The Lancet Global Health. Dengue;403:667-82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02576-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02576-X).
2. Malavige GN, Sjö P, Singh K, Piedagnel JM, Mowbray C, Estani S, et al. Facing the escalating burden of dengue: Challenges and perspectives. PLOS global public health. 2023;3(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0002598>
3. Teixeirade M, Salustiano DG, Biazola A, Boneto CA, De Freitas VM, De Almeida AS, et al. Latin America's dengue outbreak poses a global health threat. Viruses. 2025;17(1). <https://doi.org/10.3390/v17010057>
4. Heath K, Muniz L y Bonsall MB. Climate change, urbanisation and transmission potential: Aedes aegypti mosquito projections forecast future arboviral disease hotspots in Brazil. PLoS Neglected Tropical Diseases. 2025;19(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0013415>
5. Begum F, Das S, Mukherjee D y Ray U. Hijacking the host immune cells by dengue virus: molecular interplay of receptors and dengue virus envelope. Microorganisms. 2019;7(9). <https://doi.org/10.3390/microorganisms7090323>
6. Zhang X, Zhang Y, Jia R, Wang M, Yin Z y Cheng A. Structure and function of capsid protein in flavivirus infection and its applications in the development of vaccines and therapeutics. Veterinary research. 2021;52(1). <https://doi.org/10.1186/s13567-021-00966-2>
7. John AL y Rathore AP. Adaptive immune responses to primary and secondary dengue virus infections. Nature Reviews Immunology. 2019;19(4):218-30. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0123-x>
8. Lee MF, Voon GZ, Lim HX, Chua ML y Poh CL. Innate and adaptive immune evasion by dengue virus. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2022;12. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1004608>
9. Malavige GN y Ogg GS. Pathogenesis of vascular leak in dengue virus infection. Immunology. 2017;151(3):261-9. <https://doi.org/10.1111/imm.12748>
10. Teo A, Tan HD, Loy T, Chia PY y Chua CL. Understanding antibody-dependent enhancement in dengue: Are afucosylated IgG1s a concern? PLoS pathogens. 2023;19(3). <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1011223>
11. Zerfu B, Kassa T y Legesse M. Epidemiology, biology, pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of dengue virus infection, and its trend in Ethiopia: a comprehensive literature review. Tropical Medicine and Health. 2023;51(1). <https://doi.org/10.1186/s41182-023-00504-0>
12. Cracknell B, Ferguson NM y Dorigatti I. Efficacy, public health impact and optimal use of the Takeda dengue vaccine. Nature Medicine. 2025;31(8):2663-72. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03771-y>
13. Tan BE, Beard MR y Eyre NS. Identification of key residues in dengue virus NS1 protein that are essential for its secretion. Viruses. 2023;15(5). <https://doi.org/10.3390/v15051102>
14. Galula JU, Salem GM, Chang GJ y Chao DY. Does structurally-mature dengue virion matter in vaccine preparation in post-Dengvaxia era? Human vaccines and

- immunotherapeutics. 2019;15(10):2328-36.
<https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1643676>
15. Khanam A, Gutiérrez H, Lyke KE y Chua JV. Immune-mediated pathogenesis in dengue virus infection. *Viruses*. 2022;14(11). <https://doi.org/10.3390/v14112575>
 16. Narayan R y Tripathi S. Intrinsic ADE: the dark side of antibody dependent enhancement during dengue infection. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2020;10. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.580096>
 17. Yong YK, Wong WF, Vignesh R, Chattopadhyay I, Velu V, Tan HY, et al. Dengue infection-recent advances in disease pathogenesis in the era of COVID-19. *Frontiers in Immunology*. 2022;13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.889196>
 18. McBride A, Duyen HT, Vuong NL, Tho PV, Tai LT, Phong NT, et al. Endothelial and inflammatory pathophysiology in dengue shock: new insights from a prospective cohort study in Vietnam. *PLoS neglected tropical diseases*. 2024;18(3).
<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0012071>
 19. Oliveira ER, Póvoa TF, Nuovo GJ, Allonso D, Salomão NG, Basílio CA, et al. Dengue fatal cases present virus-specific HMGB1 response in peripheral organs. *Scientific Reports*. 2017;7(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16197-5>
 20. Pollak NM, Olsson M, Ahmed M, Tan J, Lim G, Setoh YX, et al. Rapid diagnostic tests for the detection of the four dengue virus serotypes in clinically relevant matrices. *Microbiology Spectrum*. 2023;11(1). <https://doi.org/10.1128/spectrum.02796-22>
 21. Alidjinou EK, Tardieu S, Vrenken I, Hober D y Gourinat AC. Prospective evaluation of a commercial dengue NS1 antigen rapid diagnostic test in New Caledonia. *Microorganisms*. 2022;10(2). <https://doi.org/10.3390/microorganisms10020346>
 22. Pérez FJ, Laubscher F, Chudzinski V, Kaiser L y Cordey S. Direct dengue virus genome sequencing from antigen NS1 rapid diagnostic tests: a proof-of-concept with the standard Q dengue duo assay. *Viruses*. 2023;15(11). <https://doi.org/10.3390/v15112167>
 23. Prescott MA, Koesdjojo MT, Mandrell DT y Pastey MK. Development of a rapid point-of-care dengue virus type 2 infection diagnostic assay using recombinase polymerase amplification and lateral flow device. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2025;15. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1578549>
 24. Pillay K, Keddie SH, Fitchett E, Akinde C, Bärenbold O, Bradley J, et al. Evaluating the performance of common reference laboratory tests for acute dengue diagnosis: a systematic review and meta-analysis of RT-PCR, NS1 ELISA, and IgM ELISA. *The Lancet Microbe*. 2025;6(7). <https://doi.org/10.1016/j.lanmic.2025.101088>
 25. Tricou V, Yu D, Reynales H, Biswal S, Saez X, Sirivichayakul C, et al. Long-term efficacy and safety of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003): 4· 5-year results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Global Health*. 2024;12(2):257-70. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(23\)00522-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00522-3)
 26. Flacco ME, Bianconi A, Cioni G, Fiore M, Calò GL, Imperiali G, . . . Rosso A. Immunogenicity, safety and efficacy of the dengue vaccine TAK-003: a meta-analysis. *Vaccines*. 2024;12(7). <https://doi.org/10.3390/vaccines12070770>
 27. Sáez X, Biswal S, Borja C, Fernando L, Liu M, Wallace D, et al. Effect of the tetravalent dengue vaccine TAK-003 on sequential episodes of symptomatic dengue. *The American*

- journal of tropical medicine and hygiene. 2023;108(4).
<https://doi.org/10.4269/ajtmh.22-0673>
28. Utarini A, Indriani C, Ahmad RA, Tantowijoyo W, Arguni E, Ansari MR, et al. Efficacy of Wolbachia-infected mosquito deployments for the control of dengue. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(23):2177-86. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030243>
 29. Lim JT, Bansal S, Chong CS, Dickens B, Ng Y, Deng L, et al. Efficacy of Wolbachia-mediated sterility to reduce the incidence of dengue: a synthetic control study in Singapore. *The Lancet Microbe*. 2024;5(5):422-32. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(23\)00397-X](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(23)00397-X)
 30. Bouzidi HS, Sen S, Piorkowski G, Pezzi L, Ayhan N, Fontaine A, et al. Genomic surveillance reveals a dengue 2 virus epidemic lineage with a marked decrease in sensitivity to Mosnodenvir. *Nature Communications*. 2024;15(1).
<https://doi.org/10.1038/s41467-024-52819-z>
 31. Chen M, Araújo D, Aguilar C, Vega M, Gonzalez C, Gondola J, . . . Mendez J. Detection of dengue virus serotype 4 in Panama after 23 years without circulation. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2024;14.
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1467465>
 32. Grubaugh ND, Torres D, Murillo MA, Dávalos DM, Lopez P, Hurtado IC, . . . López E. Dengue outbreak caused by multiple virus serotypes and lineages, Colombia, 2023–2024. *Emerging Infectious Diseases*. 2024;30(11).
<https://doi.org/10.3201/eid3011.241031>
 33. Thomas SJ. Is new dengue vaccine efficacy data a relief or cause for concern? *Vaccines*. 2023;8(1). <https://doi.org/10.1038/s41541-023-00658-2>
 34. Tricou V, Gottardo R, Egan MA, Clement F, Leroux G, Sáez X, et al. Characterization of the cell-mediated immune response to Takeda's live-attenuated tetravalent dengue vaccine in adolescents participating in a phase 2 randomized controlled trial conducted in a dengue-endemic setting. *Vaccines*. 2022;40(8):1143-51.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.01.016>
 35. Wilder A. TAK-003 dengue vaccine as a new tool to mitigate dengue in countries with a high disease burden. *The Lancet Global Health*. 2024;12(2).
[https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(23\)00590-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00590-9)
 36. Freedman DO. A new dengue vaccine (TAK-003) now WHO recommended in endemic areas; what about travellers? *Journal of Travel Medicine*. 2023;30(7).
<https://doi.org/10.1093/jtm/taad132>
 37. Wilder A, Hombach J, Ferguson N, Selgelid M, O'Brien K, Vannice K, et al. Deliberations of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization on the use of CYD-TDV dengue vaccine. *The Lancet infectious diseases*. 2019;19(1).
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30494-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30494-8)
 38. Torres JR, Falleiros LH, Gessner BD, Delrieu I, Avila ML, Giambernardino HI, et al. Updated recommendations of the International Dengue Initiative expert group for CYD-TDV vaccine implementation in Latin America. *Vaccines*. 2019;37(43):6291-8.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.09.010>
 39. Dayan GH, Langevin E, Gilbert PB, Wu Y, Moodie Z, Forrat R, et al. Assessment of the long-term efficacy of a dengue vaccine against symptomatic, virologically-confirmed

- dengue disease by baseline dengue serostatus. *Vaccines*. 2020;38(19):3531-6.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.03.029>
40. Salje H, Alera MT, Chua MN, Hunsawong T, Ellison D, Srikiatkachorn A, et al. Evaluation of the extended efficacy of the Dengvaxia vaccine against symptomatic and subclinical dengue infection. *Nature medicine*. 2021;27(8):1395-400.
<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01392-9>
41. Diaz FA, De Carvalho DS, Raboni SM, Shimakura SE, De Mello AM, Vieirada MC, et al. Effectiveness of mass dengue vaccination with CYD-TDV (Dengvaxia®) in the state of Paraná, Brazil: integrating case-cohort and case-control designs. *The Lancet Regional Health—Americas*. 2024;35. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2024.100777>
42. Petri E, Biswal S, Lloyd E, Tricou V y Folschweiller N. Early onset of protection of the TAK-003 dengue vaccine: data from the DEN-301 clinical trial. *Vaccines*. 2024;42(26).
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.126309>
43. Bello MB, Alsaadi A, Naeem A, Almahboub SA, Bosaeed M y Aljedani SS. Development of nucleic acid-based vaccines against dengue and other mosquito-borne flaviviruses: The past, present, and future. *Frontiers in Immunology*. 2025;15.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1475886>
44. Obi JO, Gutierrez H, Chua JV y Deredge DJ. Current trends and limitations in dengue antiviral research. *Tropical Medicine and Infectious Disease*. 2021;6(4).
<https://doi.org/10.3390/tropicalmed6040180>
45. Nannetti G, Mercorelli B, Bazzacco A, Santi N, Celegato M, Ferla S, et al. New dengue virus inhibitors targeting NS3-NS5 interaction identified by in silico screening. *Frontiers in Microbiology*. 2025;16. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1663404>
46. Hossain A, Joti FT, Hossain S, Al-Noman A, Thowing C, Mursona M, et al. Identification of potential inhibitors targeting non-structural proteins NS3 and NS5 of dengue virus using docking and deep learning approaches. *Pharmaceuticals*. 2025;18(4).
<https://doi.org/10.3390/ph18040566>
47. Yoo JS, Shporn OZ y Sklan EH. Dysregulated immune cell responses in severe dengue pathogenesis. *Frontiers in Immunology*. 2025;16.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1600999>
48. Santos NM, Negri M y Lima FA. Dengue outbreaks in Brazil and Latin America: the new and continuing challenges. *International Journal of Infectious Diseases*. 2024;147.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.107192>
49. Gurgel R, Kleber W y Croda J. The greatest dengue epidemic in Brazil: surveillance, prevention, and control. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2024;57.
<https://doi.org/10.1590/0037-8682-0113-2024>