

## Aprueban nueva vacuna contra el dengue.¿Un paso adelante en la costo/efectividad de la prevencion?

Dr. Sergio Horis Del Prete. Universidad ISALUD\*



### Introducción

El dengue es una prioridad de salud pública en países tropicales y subtropicales de América Latina y Asia, donde ha pasado a ser endémico y representa una amenaza para más de 2.500 millones de personas que viven en 128 países. No tiene tratamiento específico, pero su detección oportuna y el acceso a una atención adecuada disminuyen la tasa de mortalidad por debajo del 1%. En América, la cifra de infectados por este *arbovirus* se quintuplicó entre 2003 y 2013. Solamente durante el año 2014 hubo 909.000 infectados en el continente y 370 muertos en Guatemala, Perú, Panamá, Colombia, Brasil, Paraguay, República Dominicana y Martinica. Aunque afecta a personas de todas las edades y contextos socio-económicos, el mayor número de casos en todo el mundo se produce en el segmento altamente móvil y social de la población constituido por pre-adolescentes y adultos hasta 45 años. Un promedio de 100 millones de personas contrae esta enfermedad por año. De ellas, 500.000 - particularmente niños - desarrolla la forma severa del dengue.

El problema asociado es el impacto que genera sobre los gastos del sistema de salud y en la productividad económica de un país. Si bien no resulta tan mortal como otras enfermedades tropicales, por ejemplo la malaria, trae aparejada una pesada carga económica en las regiones donde es prevalente, lo que constituye un severo impacto para los recursos médicos de los gobiernos, especialmente en los países con menores ingresos per cápita. Un estudio de 2012, publicado en la *Revista Americana de Medicina Tropical e Higiene* y efectuado en ocho países de América Latina y Asia, señaló que solo en Puerto Rico la fiebre del dengue tenía un costo de \$ 37,8 millones al año en atención de la salud y en pérdida de productividad. En tanto, el costo total anual promedio estimado asociado a la enfermedad se calculó en US\$ 587 millones.

\*Correo electrónico: [sergiodelprete@hotmail.com](mailto:sergiodelprete@hotmail.com); Twitter: @Ekonsalud

En términos relativos, el costo promedio para la economía de cada país bajo estudio resultó ser 2.7 veces mayor en Asia que en América Latina, en tanto los costos por hospitalización fueron 3.7 mayores que los generados por atención ambulatoria. Estos cálculos se estimaron como conservadores, al considerarse solo casos oficialmente reportados a los establecimientos de salud, que por lo general están sub notificados. Tampoco se incluyeron los costos asociados a los programas de supervisión y control del vector. Atento a estas variables epidemiológicas y económicas, la OMS ha planteado como objetivo al año 2020 reducir 50% la mortalidad de esta dolencia transmisible y 25% la tasa de infección, utilizando el año 2010 como dato base testigo.

### **El impacto de una vacuna sobre la costo/efectividad de la enfermedad y su control**

Desde 1929 se ha intentado utilizar una vacuna para ponerle un freno a la enfermedad. La aprobación en 2015 del primer inmunógeno tetravalente específico desarrollado por el laboratorio francés Sanofi Pasteur y comercializado bajo el nombre de Dengvaxia® por parte de México, y más recientemente por Brasil, permite un avance críticamente importante para la salud pública de América Latina, territorio poseedor de la mayor carga de enfermedad por dengue endémico. Precisamente esta nueva vacuna, al poseer los cuatro serotipos, tiene el potencial de reducir significativamente el peso de esta dolencia, que mantiene polarizada la transición epidemiológica. Y se estima que permitirá ayudar a los países latinoamericanos afectados a alcanzar el objetivo trazado por la OMS.

Los dos países que han dado la primera aprobación a la vacuna se encuentran frente a un complejo dilema epidemiológico. México se ubica en el noveno lugar en América con esta dolencia. De acuerdo al Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica (CENAVECE) de la Secretaría de Salud del Gobierno Federal, el número de casos por dengue clásico en la Semana Epidemiológica 52 de 2015 decreció en relación al pico de 44.565 casos confirmados ocurridos en 2010, alcanzando 20.889 registros a nivel nacional, con 5.276 casos de dengue hemorrágico (DH). Este último dato también significó una reducción de 6 mil afectados en relación a los casos reportados en 2010.

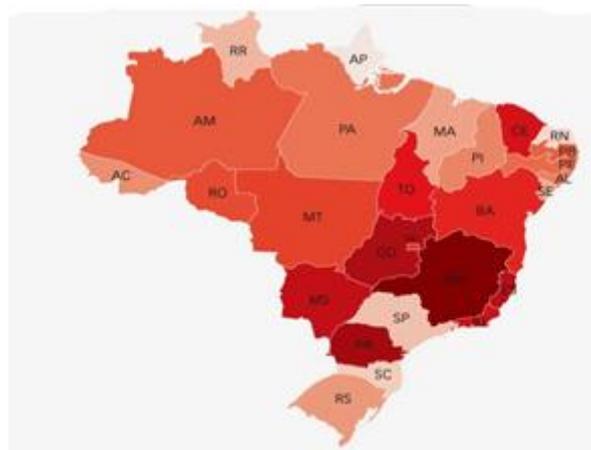
Entre 20 y 25% de los casos de dengue lo experimentan personas que han sido infectadas en una nueva ocasión por alguno de los varios serotipos que circulan en el país, circunstancia que predispone a las formas más graves de la enfermedad. Las estadísticas indican que 60% de los registros se ubican en la zona sur - suroeste del país, siendo los Estados Federativos de Veracruz, Guerrero, Colima, Jalisco, Yucatán, Quintana Roo y Campeche los más afectados en términos relativos. (*Ver esquema 1*). En Yucatán, Tabasco, Morelos, Chiapas y Oaxaca se ha detectado la circulación simultánea de varios serotipos del virus del dengue, en tanto en el resto del país el serotipo circulante corresponde a Dengue 1.



Esquema 1. Incidencia y prevalencia del Dengue en Estados de México 2015

Por su parte, Brasil con 1,4 millones de casos de dengue registrados este año exhibe el brote más alto registrado en la historia de la enfermedad en América Latina. Este país espera obtener un gran impacto sanitario con la nueva alternativa que configura la vacuna como instrumento de prevención específica. Especialmente respecto de los 1.318 casos denunciados como dengue grave hemorrágico, cifra que duplica la ocurrida en 2014. Los serotipos virales más frecuentemente identificados en este país han sido el DENV-1 (93,4%) y el DENV-4 (5,4%), en tanto el DENV-2 y DENV-3 no superaron el 0,5% de incidencia, con lo cual la vacuna asegura amplia posibilidad de cobertura.

Analizando el impacto geográfico en términos relativos, la región Sudeste es la que registra el mayor número de casos probables (922,662 casos; 64,1%) en relación al total del país, seguida de la región Nordeste (259,698 casos; 18,1%), la Centro - Oeste (176,557 casos; 12,3%), la Sur (52,007 casos; 3,6%) y la Norte (27,573 casos; 1,9%) (*Ver esquema 2*). En cuanto a la secuencia de distribución mensual de casos, el pico máximo de incidencia tuvo lugar en el mes de abril con 220,1 casos/100 mil habitantes, a lo que le siguió una reducción en el mes de mayo a 109,2 casos/100 mil hab. Esta temporalidad también se presenta en todas las regiones del país. Un 70% de casos de dengue en Brasil son reportados en personas de 9 a 13 años de edad, segmento de población que contribuye a la propagación de la enfermedad en las comunidades al ser socialmente activo y altamente móvil.



Esquema 2. Incidencia y prevalencia de dengue en Estados de Brasil. 2015

Volviendo a la vacuna, su característica es poseer una parte interna que es del virus atenuado de la fiebre amarilla, pero con la superficie formada por componentes del virus del dengue. El virus de la parte interna está genéticamente diseñado para incluir genes que codifiquen para las proteínas del dengue. De esta forma, el sistema inmune humano desarrolla una respuesta específica contra la superficie del virus del dengue. Se la llama “vacuna quimera” porque supone la recombinación del material genético de dos virus similares en uno. La primera aprobación de Dengvaxia® por parte de la autoridad regulatoria en México, a la que siguió la del ANVISA de Brasil, se apoyó en los resultados de un programa de desarrollo clínico en Fases II y III con más de 40.000 personas voluntarias de diferentes edades, configuración geográfica y epidemiológica y orígenes étnicos y socio-económico, efectuado entre 2011 y 2012 en 15 países, entre ellos Colombia, Brasil, México, Puerto Rico y Honduras.

Más de 29.000 voluntarios recibieron tres dosis de vacuna. Las regiones endémicas de dengue de México (Morelos, Tamaulipas, Veracruz y Yucatán) participaron en las tres fases del programa de desarrollo clínico, así como también lo hizo Brasil. En México, los niños de 2 a 5 años estudiados, *naive* de infección, presentaron una seroconversión del 88 al 100%. Antes, la misma vacuna había sido evaluada en niños en otro ensayo que se hizo en cinco países de Asia. Ha demostrado poseer un buen margen de seguridad, y los estudios en América Latina certifican que permite frenar el número de nuevos casos sintomáticos virológicos confirmados de dengue de cualquier serotipo en un 56,5 %. Como inconvenientes, ofrece menor protección a niños pequeños y resulta menos eficaz contra el serotipo de dengue 2, sobre el que la protección oscila en sólo 35 %.

En un segundo estudio de Fase, la vacuna obtuvo una reducción global de casos del 60.8%. Un artículo sobre eficacia combinada y análisis integrado de Fase III de 25 meses y de largo plazo en curso respectivamente, publicado en *The New England Journal of Medicine* en julio de 2015, afirma que demuestra eficacia constante y perfil de seguridad a largo plazo en la población bajo estudio de 9 a 16 años de edad, rango en que dicha eficacia llega a un punto máximo. En el análisis combinado de eficacia en este grupo de edad, Dengvaxia® demostró reducir el dengue causado por los cuatro serotipos en dos tercios de los participantes, y evitar 8 de cada 10 hospitalizaciones y hasta el 93% de los casos de dengue grave.

Al recibir la aprobación del COFEPRIS - organismo para la protección contra riesgos sanitarios de México - y permitirse el lanzamiento de Dengvaxia® en dicho país, se transformó en la primera vacuna con licencia en el mundo para la prevención específica del dengue. Estará disponible para su aplicación en México a partir de 2016. Su proceso de investigación y desarrollo tardó 20 años, con un estimado de más de \$ 1,6 billones de dólares. La empresa enfrenta ahora la inusual tarea del despliegue comercial de esta nueva vacuna, sobre todo en países de ingresos medios y bajos donde los presupuestos sanitarios son muy inferiores a los de los países ricos.

La única planta de producción de la vacuna del dengue fue instalada por Sanofi recientemente en Francia, con una inversión de más de 200 millones de Euros y podrá producir en su primera etapa cien millones de dosis. La empresa se encuentra en fase de presentación de Dengvaxia® para su aprobación en 20 países donde el peso relativo del dengue en el perfil epidemiológico

es mayor, y planea presentarla para su homologación europea en 2016 y para aprobación por la FDA de Estados Unidos el año siguiente.

Como parte de la aprobación regulatoria en México, COFEPRIS solicitó especialmente a la farmacéutica francesa un plan de manejo de riesgos diseñado especialmente para México, que incluya el registro electrónico de la población vacunada y el reporte de reacciones adversas a través de centros médicos centinelas ubicados en poblaciones endémicas en las que la misma sea aplicada.

### **Un viejo aforismo adaptable a esta vacuna: Quien pega primero pega dos veces.**

La aprobación de Dengvaxia® en dos países sudamericanos destaca la decisión de Sanofi Pasteur, la división de vacunas de la empresa, de pasar por alto a los reguladores europeos y estadounidenses, y llevar el producto directamente a los lugares donde el dengue es endémico. Esto representa una estrategia inusual para la industria farmacéutica, que habitualmente lanza productos primeramente en el mundo desarrollado. Dengvaxia® es uno de los varios nuevos fármacos y vacunas en los que la empresa confía para compensar una desaceleración en su importante negocio de la diabetes como resultado de la pérdida de patentes.

Sanofi había advertido a sus inversionistas que no deberían esperar un crecimiento importante de sus acciones durante dos años, debido a la creciente competencia que enfrenta su insulina glargina de acción prolongada Lantus®, la de mayor venta. Los ingresos por comercialización de este producto, que había crecido un 20% anual entre 2007 y 2011, se desaceleraron a una tasa anual del 6.5% entre 2012 y el 2016. Y desde 2015 las ventas probablemente empezarán a caer más, ante la inminente llegada de sus biosimilares. Los analistas de mercado farmacéutico ya estiman que la vacuna podría tener un precio de 20 euros por dosis (se necesitan aplicar tres con intervalos de seis meses) y generar a Sanofi \$ 1,4 billones en ingresos anuales para 2020 transformándose en su próximo *blockbuster*.

Esta y otras cuestiones hacen que algunos científicos sean cautos con el tema de la vacuna. En la revista *Scientific American* se sostiene que aún no existe un test de sangre adecuado para establecer qué constituye inmunidad para dengue, como ocurre con la vacuna de la gripe o de la fiebre amarilla. Es necesario conocer más sobre aspectos del sistema inmune que protegen del dengue. Especialmente por qué ciertos individuos resultan menos vulnerables a la enfermedad después de varias exposiciones al virus. Tampoco se conoce con exactitud cuánto virus es necesario para desarrollar inmunidad efectiva frente a la enfermedad. Además, investigadores del Instituto de Ciencias Biológicas de la Universidad de São Paulo argumentan que esta vacuna no activa la respuesta de un tipo de célula de defensa (linfocitos T) contra el dengue, lo que podría reducir su efectividad.

El plan de la compañía es hacer del dengue la próxima enfermedad prevenible y vacunar la mayor cantidad de personas en un plazo de cinco años, tiempo en el que estima aparecerá su primera competencia tras el vencimiento de la patente. Lo que pretende Sanofi Pasteur es que la vacuna se integre inicialmente en el esquema básico de vacunación de México, algo que supondría un mercado cautivo y seguro al que luego seguirán, por efecto cascada, otros países

afectados. Para el momento que la patente haya caducado, el laboratorio confía haber consolidado los contratos de provisión con todos los países del mundo que padecen de dengue y hayan adoptado la vacuna.

Pero ya se plantea a futuro la guerra comercial entre laboratorios. Además de la vacuna quimera, existen otras cinco en fases de investigación. Dos ya pasaron la Fase II. Una desarrollada en el Instituto Butantan de Brasil (aunque es resultado de una investigación primaria de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos a partir de una variedad modificada genéticamente del virus del dengue para que el individuo desarrolle anticuerpos contra los serotipos de la enfermedad, provocando una respuesta parecida a la de las personas infectadas que han conseguido neutralizar el virus) y la otra por la empresa japonesa Takeda. Se trata de vacunas con virus atenuado, y se espera que estén disponibles para el año 2018. Además, existen otras tres en desarrollo en Fase I diferentes de la de Sanofi Pasteur, ya que tienen virus inactivado o son resultado de recombinación de ADN o modificación por vectores virales (una herramienta de la biología molecular que se usa para introducir cierto material genético en una célula huésped). Estas innovaciones corresponden a GlaxoSmithKline y Merck y al Centro de Investigación Médica de la Armada de los Estados Unidos en forma separada.

El CEO de Sanofi Pasteur ha admitido recientemente que aún queda por acordar un precio con el gobierno mexicano. Señalo que este se está analizando, pero será accesible. Y que lo que la empresa no quiere es lanzar al mercado la vacuna con un precio y cuando esté disponible en al menos diez países, bajarlo a la mitad. De allí que se la quiera ofrecer a un precio adecuado para todos los países donde es endémico, que refleje los ahorros generados en otras instancias de control, prevención y atención de la enfermedad.

El costo anual del tratamiento de dengue se estima en unos U\$ 9 billones a nivel global, y las estrategias de prevención tales como mosquiteros e insecticidas añaden un adicional de entre U\$6 y U\$ 9 billones. Solamente en México, la prevención, control, atención ambulatoria y hospitalización de pacientes con dengue en el sector público y privado supera los U\$ 328 millones anuales. De ese total, aproximadamente U\$ 190 millones corresponden a gasto puro de la Secretaria de Salud que debe asistir al 60% de los casos confirmados, equivalente al 2,5% de su presupuesto total. El segundo en gasto es el IMSS, con más del 25% de los casos.

El actual gobierno mexicano ha invertido también más de 230 millones de pesos en la compra de material para combatir al mosquito transmisor del dengue, pero los recursos resultan siempre insuficientes para eliminar los criaderos. Por su parte, el gasto estimado para enfrentar la enfermedad en Brasil es de U\$ 1,2 billones por año, lo que equivale a un promedio de U\$ 448 por caso hospitalizado y U\$ 173 por caso ambulatorio. A esto hay que agregar las pérdidas indirectas tales como la baja en la productividad laboral como resultado del episodio agudo y la convalecencia.

Sin duda, la costo/efectividad incremental de una vacuna, como en este caso, está lejos de cuestionarse. Más aún si no supera una vez el PBI/cápita del país al que está destinada su comercialización. Solamente la Secretaria de Salud del gobierno mexicano estima que podría ahorrar U\$ 65 millones por año por costos asociados a la atención del dengue.

## **Dengue y vacuna. El árbol no puede no dejar ver el bosque**

Dengvaxia® no es una vacuna perfecta. Parece ser menos efectiva en niños menores de nueve años, particularmente menores de seis años cuyos sistemas inmunológicos son especialmente vulnerables y serían parte del grupo que más necesita ser inmunizado. Y además tiene una eficacia significativamente menor para el dengue 1 y 2 que para el dengue 3 y 4. De allí que no basta con inyectar dosis, sino que la vacunación tendrá que ser una más de las estrategias de los gobiernos para combatir la enfermedad, teniendo en cuenta además que posiblemente no haya presupuesto para vacunas que alcance.

Otras enfermedades, como el Chikungunya y el virus Zika también son transmitidas por mosquitos y aun no tienen vacuna, por lo cual la prevención inespecífica sigue y seguirá siendo la estrategia fundamental. Esta última dolencia - que causa síntomas similares al dengue - se ha relacionado con recién nacidos de madres infectadas que nacieron con cabezas anormalmente pequeñas, lo que se conoce como microcefalia. Los epidemiólogos han detectado un repunte alarmante e inexplicable de estos casos en la zona noreste del Brasil.

El control de la larva, así como el del vector del agente transmisor, ha venido fracasando históricamente. No sólo en México y en Brasil, sino en todos los países donde existe el dengue como cuestión endémica. Como enfermedad propia del trópico, y particularmente de épocas de lluvia, es un padecimiento que se propaga hacia nuevas zonas de contagio debido al movimiento de los serotipos virales, cepas y genotipos de una región a otra. Y también por la adaptación del mosquito transmisor a diferentes ambientes ecológicos, resultante del incremento en los viajes aéreos a zonas endémicas de América y Asia, del cambio climático y de las condiciones de insalubridad, falta de servicios y pobreza en que se desenvuelven millones de personas dentro de amplias zonas urbanas y suburbanas en múltiples países.

Es fundamental que el árbol (la vacuna) no nos tape el bosque (los factores externos de la salud/enfermedad). Las causas del aumento de dengue varían entre regiones, pero tienen como denominador común el peso de los determinantes sociales y las externalidades negativas. Los más importantes incluyen la falta de control para evitar la presencia de mosquitos, los cambios demográficos, la urbanización descontrolada frecuentemente acompañada por viviendas pobres y en zonas inundables, la falta de suministros adecuados de agua, alcantarillado y cloacas, el manejo inapropiado de desperdicios y basura y el aumento en viajes y comercio. Lo mismo ocurre con los insuficientes servicios de salud pública en pueblos y ciudades con estructura deteriorada y recursos humanos escasos.

Más allá de la costo/efectividad y del beneficio sanitario que su uso indudablemente traerá aparejado, la vacuna contra el dengue no debe ser vista como una panacea sanitaria. La pandemia responde en gran medida a temas culturales, económicos, sanitarios y sociales, lo mismo que ocurre con otras enfermedades transmitidas por vectores. Incluso con el cambio climático, que provoca excesos de lluvia y su acumulación en lugares inadecuados que favorecen la aparición de larvas.

La cuestión entre salud y enfermedad es un conflicto entre el hombre consigo mismo y con diferentes factores determinantes, que no están al alcance de ser modificados exclusivamente por las personas como individuos. Estos últimos requieren de una adecuada difusión y

comunicación para ser en primera instancia identificados y posteriormente transformados. Los riesgos de enfermedad que enfrentan las personas no dependen exclusivamente de la biología o la genética, sino también de los factores presentes en el contexto en el cual las personas nacen, viven y trabajan. De ahí la necesidad de anticipar las acciones, yendo a buscar las causas en el entorno social de los grupos familiares.

La vacuna, su impacto en cuanto a reducción de incidencia de casos y especialmente de la mortalidad por la forma hemorrágica del dengue es un paso importantísimo para elevar los niveles de prevención. Y al mismo tiempo, es de estimar que su costo/efectividad resulte adecuada frente a los gastos que demanda la atención de los afectados por la dolencia y el peso que esto tiene en la estructura productiva del país. Especialmente si se trata de economías frágiles o endeblas y mano de obra intensivas. Se enferman más aquellos que se encuentran en el espectro más pobre y vulnerable de la sociedad. Es decir quienes tienen menos recursos económicos, y menos capacidades para lograr una protección social adecuada.

Esta enfermedad, como otras que tienen como intermediarios a vectores que se reproducen en condiciones de hábitat desfavorables, debe ser analizada y resuelta también desde el punto de vista de las inequidades. Es decir cuan inequitativamente están repartidos los riesgos y la vulnerabilidad, con la intención de tratar de restablecer el tejido social que dan lugar las condiciones innecesarias, sistemáticas e injustas. La vacuna es instrumento de prevención específica a la vez de elemento que hace a la inclusión, ya que su provisión no admite desigualdades de ningún tipo. Pero el dengue, al igual que las otras enfermedades transmitidas por mosquitos encuentra en los barrios sin abastecimiento de agua, sin canalización ni cloacas, sin sistemas apropiados de manejo de basura ni eliminación de neumáticos en desuso un hábitat ideal para potenciarse. Y sus habitantes están expuestos a ser picados por los vectores con mayor frecuencia, por lo que tendrán alto riesgo de contraer dichas enfermedades. Si además estas poblaciones tienen poco acceso a los servicios de salud, enfrentan una situación de mayor vulnerabilidad ante cualquier complicación que pueda ocurrir.

En conclusión. La evaluación económica de la vacuna seguramente determinara su costo efectividad frente a la alternativa de tratar los casos confirmados, y aun los más graves y potencialmente mortales. Pero la prevención inespecífica también es esencial para el combate de estas enfermedades, y en definitiva, sigue siendo una responsabilidad de todos.

## **Bibliografía**

San Martin JL, Brathwaite O, Zambrano B, et al. The epidemiology of dengue in the americas over the last three decades: a worrisome reality. Am J Trop Med Hyg 2010; 82:128-35

Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde. Epidemiological Bulletin. Vol. 46; Nro. 24: 2015 - Monitoring of cases of dengue fever and chikungunya. Epidemiological Week 36, 2015. Disponible en <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/outubro/15/svsbe-denchik>.

Secretaria de Salud del Gobierno Federal. Dirección general de Epidemiología. Panorama epidemiológico del Dengue 2015. Semana Epidemiológica N° 50; 24/12/ 2015. Disponible en [http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/DGAE/panodengue/intd\\_dengue.html](http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/DGAE/panodengue/intd_dengue.html)

Román, Valeria. Vacuna contra el dengue resulta eficaz en gran ensayo clínico. Scientific American. Jan. 1: 2015. <http://www.scientificamerican.com/espanol/noticias/vacuna-contra-el-dengue-resulta-eficaz-en-gran-ensayo-clinico/>

Rodríguez Munguía, Luis. Sanofi Pasteur. Una cura para el dengue en 2015. <http://www.forbes.com.mx/sanofi-pasteur-una-cura-para-el-dengue-en-2015/>

Zambrano-Mora,B; Estado actual de las vacunas contra el Dengue. Perspectivas. Rev Biomed 2010; Vol.21; Nro. 3; 197:211 <http://www.uady.mx/~biomedic/revbiomed/pdf/rb102138.pdf>

Vacuna contra el dengue. Progresos y desafíos. Nov 3:2009. <http://www.scidev.net/americ-latina/salud/especial/vacuna-contra-el-dengue-progresos-y-desaf-os.html>

Dengue.info en español. Sitio web sobre los recursos de comunicación acerca del dengue y de la vacuna candidata contra el dengue de Sanofi Pasteur. <http://es.dengue.info/>

Kitamura,M. World's First Dengue vaccine approved after 20 years of research. BloombergBussines. Dec. 9:2015  
<http://www.bloomberg.com/news/articles/2015-12-09/world-s-first-dengue-vaccine-approved-after-20-years-of-research>

Barber,J. Sanofi's Dengvaxia gains approval in Mexico as world's first dengue vaccine; FirstWord Pharma; Dec. 9:2015.  
<http://www.firstwordpharma.com/node/1339511?tsid=17#axzz3wHhjbWw>

COFEPRIS. Comunicado de Prensa 106/15; México aprueba la primera vacuna contra el virus del dengue a nivel mundial. Dic.9: 2015  
<http://www.cofepris.gob.mx/Documents/NotasPrincipales/09122015.pdf>

Dengvaxia First Dengue Vaccine Approved in Brazil; FirstWord Pharma; Dec. 28:2015  
<http://www.firstwordpharma.com/node/1345283#axzz3wHhjbWw>

The Economic Times. World's first dengue vaccine gets nod after 20 years of research. Dec. 10:2015  
[http://articles.economictimes.indiatimes.com/2015-12-10/news/68930734\\_1\\_dengue-vaccine-four-dengue-virus-serotypes-severe-dengue](http://articles.economictimes.indiatimes.com/2015-12-10/news/68930734_1_dengue-vaccine-four-dengue-virus-serotypes-severe-dengue)

Roland, D. & Biserre,N. Mexico Approves Sanofi's Dengue Vaccine but Pricing Questions Remain. The Wall Street Journal. Dec. 9:2015. <http://www.wsj.com/articles/mexico-approves-sanofis-dengue-vaccine-but-pricing-questions-remain-1449676613>

Pollack, A. First Dengue Fever Vaccine Approved by Mexico. The New York Times. Dec. 9:2015;  
[http://www.nytimes.com/2015/12/10/business/first-dengue-fever-vaccine-approved-by-mexico.html?\\_r=1](http://www.nytimes.com/2015/12/10/business/first-dengue-fever-vaccine-approved-by-mexico.html?_r=1)

Busca Noticias. México se comprometió con la vacuna del dengue de Sanofi sin saber cuánto pagará, según el WSJ. Dic. 10:2015 <http://www.buscnoticias.org/mexico-se-comprometio-con-la-vacuna-del-dengue-de-sanofi-sin-saber-cuanto-pagara-wsj/>

The Financial Times ¿Cuánto dinero ganaría el laboratorio Sanofi por la vacuna contra el dengue? Dic.14:2015 <http://www.ft.com/home/us>

The Economic Times. Government may exempt Sanofi's dengue vaccine from large-scale clinical trials. December 22:2015. [http://articles.economictimes.indiatimes.com/2015-12-22/news/69237625\\_1\\_dengue-vaccine-candidate-dengue-cases-sanofi-pasteur](http://articles.economictimes.indiatimes.com/2015-12-22/news/69237625_1_dengue-vaccine-candidate-dengue-cases-sanofi-pasteur)

Maron,D. Primera vacuna contra el dengue consigue luz verde en tres países. Scientific American. Jan 4:2016 <http://www.scientificamerican.com/espanol/noticias/primera-vacuna-contra-el-dengue-consigue-luz-verde-en-tres-paises/>