1. **Revista de publicación**

El artículo está publicado en **The New England Journal of Medicine (NEJM)**.

2. **Factor de impacto de la revista**

El factor de impacto de *The New England Journal of Medicine* en 2023 es **158.5**, lo que la convierte en una de las revistas médicas más prestigiosas y con mayor impacto a nivel mundial. (Ranking Número 1)

3. **Objetivo**

Evaluar la eficacia (o eficiencia?) y seguridad de la vacuna tetravalente atenuada Butantan-DV en la prevención del dengue sintomático en niños, adolescentes y adultos (2 a 59 años), independientemente de su historial de exposición previa al dengue.

(evaluar la eficiencia sintomática confirmado virológicamente post 28 dias de la vacunación y describir la seguridad (es decir, estudiar la presencia de efectos adversos)al día 21)

Objetivo secundario: Evaluar la presencia de anticuerpos

4. **Diseño del estudio**

* **Tipo de estudio**: Ensayo clínico fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.
* **Participantes**: 16,235 individuos asignados aleatoriamente en una proporción 2:1 (vacuna:placebo).
* **Estratificación**: Por grupos de edad (2-6, 7-17 y 18-59 años).
* **Seguimiento**: 2 años para los resultados presentados (seguimiento total planificado: 5 años).
* **Población por Protocolo**
* **Multicéntrico:** (16 centros de Brasil)

5. **Criterios de inclusión/exclusión**

* **Inclusión**:
  + Edad: 2-59 años.
  + Saludables o con enfermedades clínicamente controladas.
* **Exclusión**:
  + Inmunocomprometidos.
  + Embarazo.
  + Vacunación previa contra el dengue.

6. **Metodología estadística**

* **Tamaño muestral**: Cálculo basado en la fórmula de Blackwelder con aproximación de Poisson.
* **Eficacia vacunal**: Fórmula:

donde *s* es la razón de tiempos de seguimiento y *θ* la proporción de casos en el grupo vacuna.

* **Intervalos de confianza**: Método exacto de Blaker (95% IC).
* **Población de análisis**:
  + **Eficacia**: Por protocolo (10,215 vacunados; 5,947 placebo).
  + **Seguridad**: Todos los tratados (10,259 vacunados; 5,976 placebo).

7. **Resultados principales**

* **Eficacia global**: 79.6% (IC 95%: 70.0-86.3) contra cualquier serotipo de dengue.
  + **Por serotipo**:
    - DENV-1: 89.5% (IC 95%: 78.7-95.0).
    - DENV-2: 69.6% (IC 95%: 50.8-81.5).
    - DENV-3/DENV-4: No detectados durante el estudio.
  + **Por edad**:
    - 2-6 años: 80.1%.
    - 7-17 años: 77.8%.
    - 18-59 años: 90.0%.
* **Seguridad**:
  + Eventos adversos sistémicos más frecuentes con la vacuna (58.3% vs. 45.6% en placebo).
  + No hubo muertes relacionadas con la vacuna.

8. **Posibles sesgos**

* **Sesgo de selección**:
  + **Riesgo**: Bajo, debido a la aleatorización y estratificación por edad.
  + **Mitigación**: Distribución equilibrada de características basales entre grupos.
* **Sesgo de información**:
  + **Riesgo**: Bajo, por el diseño doble ciego y criterios objetivos (PCR para confirmación virológica).
* **Sesgo de pérdida de seguimiento**:
  + **Riesgo**: Moderado (44 excluidos del análisis per protocolo).
  + **Mitigación**: Análisis por intención de tratar no mostrado, pero se usó población per protocolo.
* **Sesgo de confusión**:
  + **Riesgo**: Bajo, pero la exposición previa a otros flavivirus (Zika) podría afectar resultados.
  + **Mitigación**: Análisis estratificado por serostatus previo al dengue.
* **Sesgo de temporalidad**:
  + **Riesgo**: Bajo, dado el seguimiento prospectivo.

9. **Limitaciones adicionales**

* Falta de datos sobre DENV-3 y DENV-4 por su baja circulación durante el estudio.
* Corto plazo de seguimiento (2 años); resultados a 5 años podrían variar.
* Por el brote de Zika que hubo en la zona cerca del estudio bajó la incidencia de dengue

**Nota**: El artículo cumple con altos estándares metodológicos, pero la generalización a otras poblaciones requiere estudios en diferentes contextos epidemiológicos.

Los sesgos en un estudio pueden afectar la validez de los resultados. En este ensayo clínico, aunque el diseño es robusto, existen algunos sesgos potenciales que deben considerarse:

**1. Sesgo de Selección**

**Definición**: Ocurre cuando los grupos comparados (vacuna vs. placebo) no son similares al inicio del estudio debido a errores en la asignación o reclutamiento.

**Riesgo en este estudio**:

* **Bajo**, porque:
  + Hubo **aleatorización** (2:1) y **estratificación por edad**, lo que equilibra características basales.
  + La tabla de características demográficas (Tabla 1) muestra distribución similar en sexo, edad y exposición previa al dengue.

**Posible problema**:

* Si hubo diferencias no medidas (ej., exposición a otros flavivirus como Zika), podrían influir en la respuesta inmune.

**2. Sesgo de Información (o de Medición)**

**Definición**: Ocurre cuando hay errores en la recolección o registro de datos, afectando la clasificación de los resultados.

**Riesgo en este estudio**:

* **Bajo**, porque:
  + **Doble ciego**: Ni participantes ni investigadores sabían quién recibió vacuna o placebo.
  + **Confirmación objetiva**: Los casos de dengue se confirmaron con PCR, evitando diagnósticos subjetivos.

**Posible problema**:

* **Síntomas leves** podrían no reportarse igual en ambos grupos (ej., padres de niños pequeños podrían sobrestimar reacciones).
* **Rash (erupción cutánea)**: Fue más frecuente en vacunados (22.5% vs. 4.2%), pero su registro dependía de autoreporte, lo que podría subestimarse en el grupo placebo.

**3. Sesgo de Pérdida de Seguimiento**

**Definición**: Ocurre cuando participantes abandonan el estudio, y sus datos no se incluyen en el análisis, alterando los resultados.

**Riesgo en este estudio**:

* **Moderado**, porque:
  + 44 participantes fueron excluidos del análisis *per protocolo* (26 por falta de consentimiento, 6 por embarazo, etc.).
  + No se menciona un análisis por **intención de tratar (ITT)**, que incluiría a todos los aleatorizados.

**Consecuencia**:

* Si los abandonos fueron por efectos adversos, la seguridad podría estar subestimada.

**4. Sesgo de Confusión**

**Definición**: Ocurre cuando una variable externa afecta tanto a la exposición (vacuna) como al resultado (dengue).

**Riesgo en este estudio**:

* **Moderado**, porque:
  + **Exposición previa a otros flavivirus** (Zika, fiebre amarilla) podría influir en la respuesta inmune, pero no se midió.
  + **Circulación variable de serotipos**: DENV-3 y DENV-4 no aparecieron, lo que limita la evaluación de eficacia contra ellos.

**Mitigación**:

* Se estratificó por **serostatus previo al dengue**, pero no por otros virus.

**5. Sesgo de Temporalidad (o de Tiempo)**

**Definición**: Ocurre cuando el momento de la exposición y el resultado no están claramente definidos.

**Riesgo en este estudio**:

* **Bajo**, porque:
  + El seguimiento fue **prospectivo** (2 años).
  + Los casos de dengue se confirmaron **después de 28 días post-vacunación**, evitando confusiones con infecciones previas.

**Posible problema**:

* Si hubo infecciones asintomáticas no detectadas, podrían afectar la inmunidad posterior.

**6. Sesgo de Publicación (No aplica aquí, pero es relevante en metaanálisis)**

**Definición**: Ocurre cuando solo se publican resultados positivos, omitiendo estudios con hallazgos neutros o negativos.

**En este caso**:

* No aplica porque es un solo estudio, pero es un sesgo común en revisiones sistemáticas.

**Conclusión**

El estudio es metodológamente sólido, pero tiene limitaciones:  
✅ **Fortalezas**: Aleatorización, doble ciego, confirmación por PCR.  
⚠️ **Debilidades**:

* Falta de datos a **largo plazo** (solo 2 años).
* No evaluación de **DENV-3 y DENV-4**.
* Posible **confusión por exposición a otros flavivirus**.

**Recomendación**:

* Esperar los resultados a **5 años** para evaluar eficacia duradera.
* Estudios en regiones con circulación de **otros serotipos**.

**Respuesta para el artículo de Bengolea et al. (2024):**

**1. Revista de publicación**

El artículo está publicado en **MEDICINA (Buenos Aires)**, una revista argentina especializada en medicina clínica y salud pública.

**2. Factor de impacto de la revista**

El factor de impacto de *MEDICINA (Buenos Aires)* no está especificado en el artículo, pero según índices como SCImago o Latindex (para revistas latinoamericanas), su impacto suele ser **moderado**, enfocado en audiencias regionales.

**3. Objetivo**

Evaluar la **efectividad y seguridad** de la vacuna tetravalente TAK-003 contra el dengue en poblaciones sanas (niños y adultos), mediante una revisión sistemática y metaanálisis, con énfasis en el contexto epidemiológico de Argentina.

Realizar una revisión sistemática para evaluar efectividad y seguridad de la TAK-003

**4. Diseño del estudio**

* **Tipo de estudio**: Revisión sistemática con metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECA).
* **Fuentes de datos**:
  + Bases de datos: Epistemonikos, PubMed, Cochrane, entre otras.
  + Periodo de búsqueda: Desde el inicio de las bases hasta diciembre de 2023.
* **Selección de estudios**: 5 ECA incluidos (de 239 referencias iniciales).
* **Metodología**:
  + Seguimiento de lineamientos PRISMA.
  + Evaluación de riesgo de sesgo con herramienta **Cochrane RoB 2**.
  + Síntesis cuantitativa (metaanálisis de efectos aleatorios) y cualitativa.
  + Certidumbre de la evidencia mediante metodología **GRADE**.

**5. Criterios de inclusión/exclusión**

* **Inclusión**:
  + ECA que compararan TAK-003 con placebo.
  + Población: Personas sanas (niños y adultos), independientemente de exposición previa al dengue.
  + Resultados: Mortalidad, infección grave por dengue, eventos adversos.
* **Exclusión**:
  + Estudios no aleatorizados, diseños no controlados, intervenciones distintas a TAK-003.
  + Resultados no relevantes (ej., solo inmunogenicidad sin datos clínicos).

Estado inmunológico y exposición no son criterios de inclusion

**6. Metodología estadística**

* **Medidas de efecto**:
  + Riesgo relativo (RR) con intervalos de confianza del 95% para resultados dicotómicos.
  + Diferencia de medias para resultados continuos.
* **Heterogeneidad**: Evaluada con prueba **Q (χ²)** e índice **I²**.
  + Heterogeneidad significativa si \*p\* < 0.1 o I² > 50%.
* **Modelo estadístico**: Metaanálisis de efectos aleatorios (inversa de la varianza).
* **Subgrupos**: No se realizaron análisis por subgrupos debido a la homogeneidad en población y diseño.
* **GRADE**: Evaluación de certeza de la evidencia en dominios como sesgo, imprecisión e inconsistencia.

**7. Resultados principales**

* **Efectividad**:
  + **Reducción de dengue grave**: RR 0.17 (IC 95%: 0.12–0.24) — **alta certeza**.
  + **Reducción de infección por dengue**: RR 0.40 (IC 95%: 0.36–0.45) — **alta certeza**.
  + **Fiebre hemorrágica**: RR 0.35 (IC 95%: 0.15–0.81) — **baja certeza**.
* **Seguridad**:
  + **Eventos adversos graves**: RR 1.04 (IC 95%: 0.69–1.55) — **baja certeza**.
  + **Eventos adversos leves**: RR 1.41 (IC 95%: 0.79–2.52) — **baja certeza**.
* **Mortalidad**: Sin diferencias significativas (RR 1.25, IC 95%: 0.22–6.44) — **muy baja certeza**.

**8. Posibles sesgos**

1. **Sesgo de selección**:
   * **Riesgo**: Bajo, por inclusión de ECA aleatorizados.
   * **Limitación**: Exclusión de estudios en adultos mayores (>59 años) y poblaciones inmunocomprometidas.
2. **Sesgo de publicación**:
   * **Riesgo**: Moderado, ya que no se buscaron estudios no publicados (ej., registros clínicos no indexados).
   * **Mitigación**: Búsqueda en múltiples bases de datos y revisión manual de referencias.
3. **Sesgo de medición**:
   * **Riesgo**: Bajo para resultados objetivos (PCR para dengue), pero alto para eventos adversos autoreportados.
4. **Sesgo de heterogeneidad**:
   * **Riesgo**: Alto en análisis de seguridad (I² = 94.6% para eventos adversos leves).
   * **Causa**: Diferencias en definiciones y métodos de reporte entre estudios.
5. **Sesgo de confusión**:
   * **Riesgo**: Moderado, por falta de datos sobre exposición previa a otros flavivirus (Zika, fiebre amarilla).
6. **Sesgo de tiempo de seguimiento**:
   * **Riesgo**: Alto, ya que algunos estudios tenían seguimiento corto (<12 meses), limitando la evaluación de efectos a largo plazo.

**9. Limitaciones adicionales**

* **Población**: Enfoque en niños/adolescentes (solo 1 estudio incluyó adultos).
* **Contexto geográfico**: Mayoría de estudios en países endémicos (Asia/Latinoamérica), lo que puede limitar la generalización a Argentina.
* **Certidumbre GRADE**: Baja para seguridad, lo que sugiere necesidad de más investigación.

**10. Conclusión**

La vacuna TAK-003 muestra **alta efectividad** para prevenir dengue grave y sintomático en menores de 17 años, pero la evidencia sobre seguridad es **incierta**. La decisión de vacunación debe considerar el riesgo local de infección y la necesidad de vigilancia post-comercialización.

Preguntas PICO:

P: pacientes sanos (niños y adultos) independientemente de su exposición

I: vacuna tetravalente atenuada contra el dengue (TAK-003)

C: placebo

O: mortalidad, infección grave por dengue, infección por dengue, dengue hemorrágico, eventos adversos graves, eventos adversos.