



UNR Universidad
Nacional de Rosario

LICENCIATURA EN ESTADÍSTICA

Trabajo práctico final

Bioestadística

Autores: Franco Santini - Andrés Roncaglia

Docentes: Cristina Cuesta - Nora Arnesi

2025

Tabla de contenidos

Introducción	1
Revisión de artículos	1
<i>Live, Attenuated, Tetravalent Butantan–Dengue Vaccine in Children and Adults . . .</i>	1
<i>Effectiveness and safety of the tetravalent TAK-003 Dengue vaccine: a systematic review</i>	3
Situación actual del dengue a nivel País, Provincia y Ciudad	5
Detección y vacunación contra el dengue	7

Introducción

El dengue es una enfermedad febril que se transmite a través de la picadura de mosquitos (*aedes aegypti*) infectados. Existen 4 serotipos del virus (DENV) que circulan mundialmente, causando un estimado de 390 millones de infecciones anuales. En argentina el virus del dengue ha experimentado un aumento en los últimos años y en Rosario en específico es una problemática cíclica. A continuación, se analizan artículos que ponen a prueba distintas vacunas para combatir el virus.

Revisión de artículos

Live, Attenuated, Tetravalent Butantan–Dengue Vaccine in Children and Adults

Este artículo pertenece a la revista *The new england journal of medicine*, la cual tiene un factor de impacto alto, reconocida por sí misma como una de las revistas médicas líderes en el mundo. Según [Cite Factor](#) cuenta con un score de 96,2 al período 2023-2024.

El objetivo del artículo fue evaluar la eficacia general de una vacuna (**Butantan-DV**) en personas sintomáticas y virológicamente confirmadas de cualquier serotipo de dengue, 28 días luego de la vacunación, sin importar el estado serológico al comienzo del estudio. También se desea probar la seguridad de la vacuna hasta el día 21 de haber sido vacunado. La eficacia fue juzgada en base al seguimiento durante 2 años de cada participante, y la seguridad con los problemas adversos relacionados a la vacuna reportados hasta el día 21 de haber sido vacunados.

El estudio consistió de un ensayo clínico paralelo aleatorizado, fase 3, doble ciego, multicéntrico, con 5 años de seguimiento planeado, realizado en Brasil. La aleatorización se realizó estratificando por edad, y se administró en una razón 2 a 1 una sola dosis de la vacuna o el placebo respectivamente. Un total de 16235 personas fueron aleatorizadas, 10256 fueron asignadas al grupo tratamiento y 5977 al placebo, de las cuales 10215 y 5947 formaron parte de la población por protocolo respectivamente.

El tamaño de muestra para el análisis del primer objetivo fue obtenido usando la fórmula desarrollada por Blackwelder con una aproximación Poisson.

La eficacia de la vacuna fue evaluada en la población por protocolo, mientras que la seguridad en la población por intención de tratar.

Los participantes, de entre 2 y 59 años de edad, debían ser sanos o tener una enfermedad clínica controlada, no debían tener ninguna condición inmunocomprometente, ni estar embarazadas, ni haber recibido alguna vacuna contra el dengue.

La eficacia de la vacuna se calculó mediante la aproximación condicional descrita por Chan y Bohidar, con intervalos de confianza calculados mediante el método de Blaker.

La fórmula para obtener la eficacia de la vacuna fue la siguiente:

$$\frac{1 - \theta(1 + s)}{1 - \theta}$$

Donde s es la razón entre el tiempo de seguimiento en el grupo control contra el tratado, y θ es la proporción de todos los casos de dengue ocurridos en el grupo tratado.

Se consideró que el criterio de valoración de la eficacia de la vacuna se había cumplido si el límite inferior del intervalo de confianza bilateral del 95 % era superior al 25 % para la enfermedad por DENV causada por cualquier serotipo (combinado) para el criterio de valoración principal o causada por cada serotipo (por separado) para los criterios de valoración secundarios.

Tabla 1: Resultados de la eficacia de la vacuna (en porcentaje)

Seroestatus	Estimador puntual	Intervalo inferior	Intervalo superior
Eficiencia de la vacuna (Cualquier serotipo)			
Independientemente del serostatus	79.6	70.0	86.3
Con exposición previa	89.2	77.6	95.6
Sin exposición previa	73.6	57.6	83.7
Eficiencia de la vacuna (DENV-1)			
Independientemente del serostatus	89.5	78.7	95.0
Con exposición previa	96.8	81.0	99.8
Sin exposición previa	85.6	69.1	94.0
Eficiencia de la vacuna (DENV-2)			
Independientemente del serostatus	69.6	50.8	81.5
Con exposición previa	83.7	63.1	93.5
Sin exposición previa	57.9	20.8	78.1
DENV-3 y DENV-4 No presentaron observaciones			

Se concluyó que una dosis de Butantan-DV previno los serotipos DENV-1 y DENV-2 sintomáticos, sin importar el serostatus al momento de ser vacunados y con un seguimiento de 2 años.

En cuanto a los eventos adversos, en su mayoría fueron leves o moderados, con una presencia del 58.3% en los pacientes a los cuales se les asignó la vacuna, y en un 45.6% en aquellos que recibieron placebo. Se registraron eventos adversos serios en el 3.9% de los pacientes que recibieron la vacuna, y 4.0% en el grupo placebo, habiendo 16 muertes en los 2 años de seguimientos, 9 en el grupo tratamiento y 7 en el placebo.

La ausencia de circulación de DENV-3 y DENV-4 impidió estimar eficacia contra esos serotipos. Además, por el tiempo de seguimiento algunos efectos o eventos tardíos podrían no haberse manifestado aun pudiendo ser estos posibles sesgos en el estudio.

Effectiveness and safety of the tetravalent TAK-003 Dengue vaccine: a systematic review

El artículo fue publicado en MEDICINA (buenos aires) la cual tiene un factor de impacto bajo y reportó un [score de 0,6 al período 2023-2024 según Cite factor](#).

El objetivo fue evaluar la efectividad y seguridad de la vacuna (TAK-003) tetravalente contra el dengue, en pacientes saludables sin importar la exposición previa al virus.

Se definieron límites para la mínima diferencia clínica importante para cada objetivo:

- Mortalidad: Corte para beneficio → 50 cada 100000
- Infección de dengue severa: Corte para beneficio → 75 cada 100000
- Fiebre hemorrágica: Corte para beneficio → 100 cada 100000
- Infección de dengue: Corte para beneficio → 125 cada 100000
- Efectos secundarios serios: Corte negativo → 50 cada 100000
- Efectos secundarios: Corte negativo → 20 cada 100000

El estudio consistió de una revisión sistemática de ensayos clínicos paralelos y aleatorizados. La búsqueda de artículos se realizó en la base de Epistemonikos con fecha hasta 12/18/2023 sin restricciones de fecha de publicación, estado o lenguaje. Además, se incluyeron artículos presentes en otras revisiones sistemáticas relevantes y en referencias de otros estudios.

Dos investigadores independientes evaluaron las características de los artículos para filtrar los relevantes y excluir aquellos artículos que usaban otra intervención, otra variable respuesta, un diseño de estudio erróneo, o resultados interinos. Un tercer investigador resolvió los desacuerdos de elegibilidad entre los investigadores.

El metaanálisis se realizó con modelos de efectos aleatorios empleando el método de la variancia inversa. La certeza de la evidencia se evaluó mediante la metodología GRADE y fue clasificada como alta, moderada, baja o muy baja, mientras que el riesgo del sesgo se evaluó usando la herramienta Rob 2 de Cochrane considerando 5 dominios de sesgo: sesgo derivado del proceso

de aleatorización, sesgo derivado de desviaciones de las intervenciones previstas, sesgo debido a la falta de datos de resultados, sesgo en la medición de resultados y sesgo en la selección del resultado informado. Se evitó el empleo del análisis de subgrupos, ya que no se identificaron posibles modificadores del efecto.

Se evaluó la heterogeneidad usando el test chi-cuadrado y la estadística I^2 . La heterogeneidad era considerada estadísticamente significativa si el p -value $< 0,1$.

Para variables dicotómicas se usó el riesgo relativo con intervalo de confianza del 95%, para variables continuas se usó la diferencia de medias con intervalo de confianza del 95%.

Tabla 2: Resultados del metaanálisis

Objetivo	Grupo etáreo	Riesgo relativo	Intervalo de confianza	I^2	Incertidumbre
Mortalidad	4-16 años	1.25	(0.22 – 6.44)	-	Muy baja certidumbre
Dengue severo	4-16 años	0.17	(0.12 – 0.24)	-	Alta certidumbre
Fiebre hemorrágica	4-16 años	0.35	(0.15 – 0.81)	-	Baja certidumbre
Dengue	4-16 años	0.4	(0.36 – 0.45)	0%	Alta certidumbre
Eventos adversos graves	1.5-54 años	1.04	(0.69 – 1.55)	25%	Baja certidumbre
Eventos adversos generales	4-17 y 39-54 años	1.41	(0.79 – 2.52)	94.6%	Baja certidumbre

En conclusión, con una confianza del 95% se concluyó que la vacuna reduce las infecciones e infecciones severas de dengue en las personas menores a 18 años. Por otro lado, la vacuna no incrementa el riesgo de efectos secundarios serios.

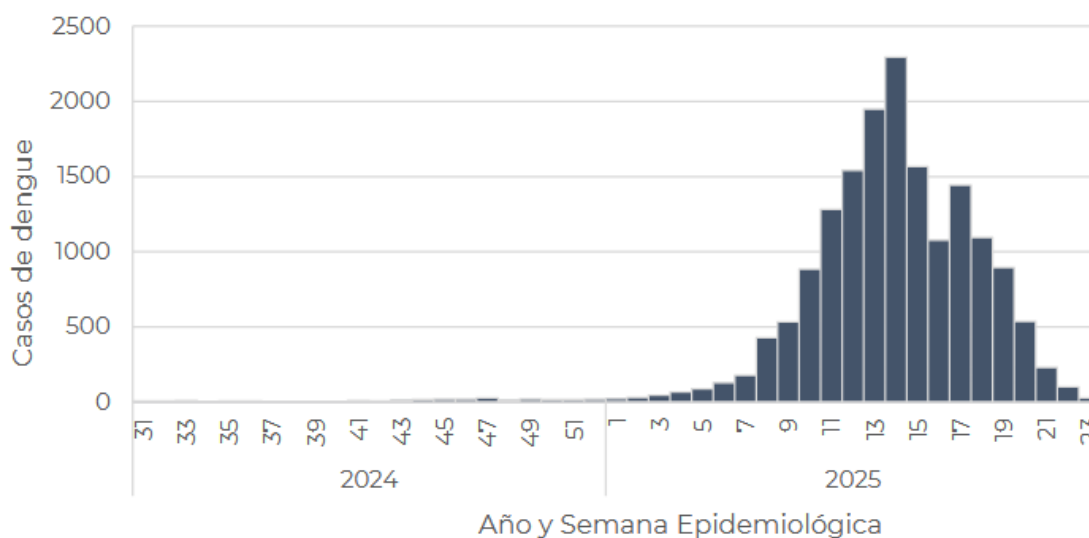
Dado que la mayoría de los artículos incluían únicamente a la población joven, es difícil obtener conclusiones sobre la población adulta. Otro problema en los artículos seleccionados es que hay poca presencia de países sudamericanos, incluyendo únicamente a Colombia y Brasil en 2 de los artículos analizados. Por lo que puede ser un error extrapolar estos resultados a la población argentina.

Otro factor a tener en cuenta son los distintos tiempos de seguimiento de cada artículo, mientras que algunos pacientes fueron seguidos durante menos de 9 meses, en otros casos fueron seguidos hasta 48 meses. Muchos efectos adversos de la vacuna son dependientes del tiempo, y los cortos períodos de seguimiento pudieron haber tenido resultados positivos por la ausencia del evento hasta la fecha.

Por último, muchos de los resultados fueron obtenidos utilizando un solo artículo como referencia, por lo que se debe tener cuidado con los sesgos del mismo y analizarlo detenidamente.

Situación actual del dengue a nivel País, Provincia y Ciudad

Según el Boletín Epidemiológico Nacional de la semana epidemiológica número 23¹ reporta que en lo que va de la temporada 2024-2025 (SE31/2024 hasta la SE23/2025), se notificaron en Argentina 75.072 casos sospechosos de dengue y dengue durante el embarazo en el Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS 2.0) de los cuales 8258 fueron confirmados por laboratorio y 8674 por nexo clínico epidemiológico (El nexo epidemiológico consiste en confirmar los casos probables de dengue a partir de casos confirmados por laboratorio utilizando la asociación de persona, tiempo y espacio.), con un total de 16.932 casos de dengue. La incidencia acumulada a nivel país para la temporada actual es de 36 casos cada 100.000 habitantes.



Fuente: Elaboración propia de la Dirección de Epidemiología en base a información proveniente del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS 2.0)

Figura 1: Casos de dengue por semana epidemiológica de fecha mínima. SE31/2024 a SE23/2025. Argentina

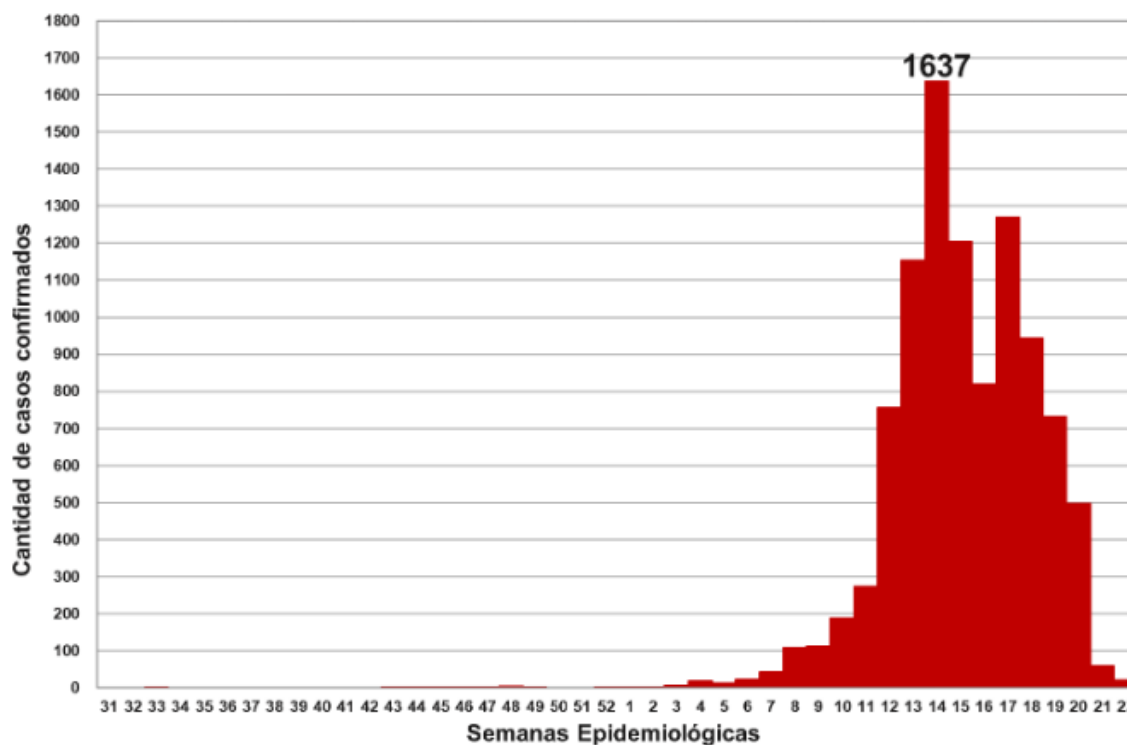
Con respecto a los casos fallecidos, desde la SE 31/2024 a la SE 23/2025 se han registrado 12 óbitos vinculados al evento. Diez de los casos correspondieron a residentes de la provincia de Santa Fe, de los departamentos Rosario (8), San Lorenzo (1) y Caseros (1). Los otros dos casos correspondieron a residentes de CABA (Comuna 11) y Córdoba (San Alberto).

La mediana de edad es de 65 años, con un rango de edades entre 14 meses y 79 años. Nueve de los doce casos presentaban comorbilidades o condiciones clínicas preexistentes que contribuyeron al desarrollo de complicaciones asociadas a la infección por virus dengue y, por

¹Dirección de epidemiología. (17/06/2025). Boletín epidemiológico nacional. <https://www.argentina.gob.ar/noticias/actualizacion-del-boletin-epidemiologico-nacional-de-la-se-ndeg-23>

tanto, al fallecimiento. Dos de los casos fallecidos correspondieron a personas adultas jóvenes (25 y 47 años) sin comorbilidades identificadas al momento del análisis.

A nivel provincial, según el informe epidemiológico de la provincia de la semana 22 del 2025² en lo que va de la temporada 2024-2025, la provincia de Santa Fe se notificaron un total de 15320 casos al evento “dengue” y “dengue en la gestación”. Se confirmaron 9838 casos para el evento “dengue” y 66 casos en el evento de “Dengue durante la gestación”, haciendo un total de 9904 casos confirmados. Esto presenta hasta la fecha una disminución del 83.9% con respecto a la temporada anterior, sin embargo, se debe notar que no se refleja aún el cierre de la temporada.



Fuente: Elaboración propia de la Dirección de Promoción y Prevención de la Salud del Ministerio de Salud de la Provincia de Santa Fe en base a información proveniente del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS 2.0) hasta el 31/05/2025.

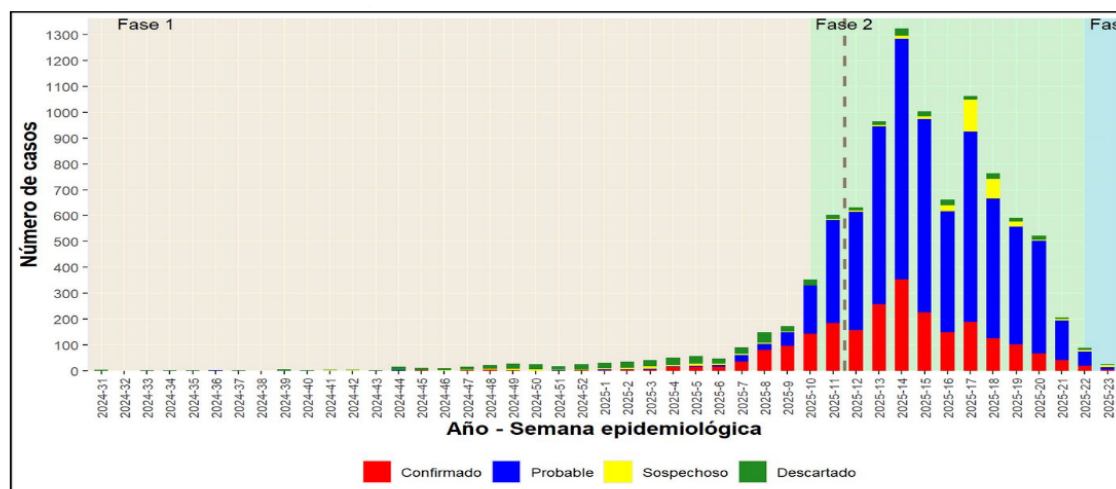
Figura 2: Casos acumulados de Dengue en temporadas epidémicas. Provincia de Santa Fe.

En el informe Situación epidemiológica de problemas de salud priorizados³ se notificó que en Rosario hubo un total de 2296 casos confirmados de Dengue y dengue durante el embarazo en

²Ministerio de Salud de Santa Fe. (06/2025). Informe epidemiológico. https://www.santafe.gov.ar/index.php/web/content/download/281055/1454977/file/INFORME_EPIDEMIOLOGICO_SE22_2025.pdf

³Mesa de Integración de Información para la Gestión. (17/06/2025). Situación epidemiológica de problemas de salud priorizados. https://datos.rosario.gob.ar/Situacion_epidemiologica.pdf

la temporada SE31/2024 a SE22/2025, 4 de los cuales corresponden a la semana 23, y 8 de los casos confirmados fallecieron por la enfermedad.



Fuente: Municipalidad de Rosario, Secretaria de Salud, elaboración propia a partir de datos disponibles en SISA. Fecha de exportación de datos: 09/06/2025. Nota: desde SE 12 a 21/ 2025 se consideran casos a los confirmados por laboratorio, probables y sospechosos. Desde SE 22/2025 se consideran casos a los confirmados por laboratorio.

Figura 3: Casos de dengue según clasificación por semana epidemiológica. Rosario, SE 31/2024 a 23/2025.

Detección y vacunación contra el dengue

El 13 de enero del 2021 fue aprobado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) Chemstrip Dengue 2.0 que es un test inmunocromatográfico en un solo paso para la detección rápida y cualitativa de anticuerpos IgM específicos del virus del Dengue (DENV) presentes en muestras de suero, plasma, sangre entera venosa o capilar de humanos. Las nuevas tiras reactivas permiten detectar la presencia de IgM para dengue en sólo 10 minutos con un 95% de sensibilidad y 90% de especificidad cuando se utiliza suero de pacientes con al menos 5 días de enfermedad.^{4 5}

El método fue desarrollado por investigadores del CONICET pertenecientes al Instituto de Investigaciones Biotecnológicas de la UNSAM y las tiras reactivas serán producidas y comercializadas por CHEMTEST, la empresa de base tecnológica incubada en el campus de la UNSAM.

⁴ANMAT. (13/01/2021). Declaración de conformidad PM: 2360-0007. https://helena.anmat.gob.ar/uploads/pdfs/dc_25740_30715079891_8689.pdf?rnd=1d984999-5083-428c-bb4f-bfc8d4870e99

⁵Ministerio de Salud. (17/02/2020). El ministro participó en la presentación de nuevo método de diagnóstico rápido para dengue de la UNSAM. <https://www.argentina.gob.ar/noticias/el-ministro-participo-en-la-presentacion-de-nuevo-metodo-de-diagnostico-rapido-para-dengue>

Además, a fines de octubre del 2024 fue aprobado por ANMAT el kit Detect-AR Dengue, que es el primer test de antígeno nacional por método de ELISA para el diagnóstico de dengue. El mismo tiene un excelente desempeño para determinar la infección por cualquiera de los cuatro serotipos del virus, sin identificar cual específicamente, al estudiar muestras de los primeros días luego de la aparición de un cuadro clínico compatible con la patología. Esto representa un avance para el diagnóstico temprano y un paso importante hacia la soberanía sanitaria del país, al disminuir la dependencia de insumos importados y optimizar el control de futuros brotes. ^{6 7}

La prueba fue desarrollada en el laboratorio de virología molecular de la fundación Instituto Leloir por un equipo dirigido por Andrea Gamarnik del CONICET. Está destinada al uso en laboratorios clínicos por personal capacitado.

En cuanto a vacunación, la ANMAT aprobó en abril de 2023 la vacuna discutida en el segundo artículo, la TAK-003, y comenzó a distribuirse comercialmente en octubre de 2024. La misma está aprobada para todas las personas mayores de 4 años, hayan cursado o no previamente la enfermedad. La vacuna se basa en el virus del dengue 2, al que se añade ADN de los otros tres serotipos para proteger contra cualquiera de los cuatro tipos de dengue. Su forma de administración son dos dosis que deben ser aplicadas en un intervalo de tres meses.

La evidencia respalda la respuesta inmune y la eficacia clínica de esta vacuna contra el dengue en niños, niñas y adolescentes. Los datos de seguridad disponibles sugieren que TAK-003 también puede usarse en personas adultas hasta los 60 años. Sin embargo, no hay datos sobre eficacia clínica en personas mayores de 60 años y limitados para personas con afecciones médicas crónicas, no hay datos sobre seguridad en personas mayores de 60 años y aún no se cuenta con estudios que estimen la efectividad de la vacuna. ^{8 9}

⁶Gallardo A. (30/10/2024). La ANMAT aprobó el primer test de antígeno nacional para el dengue: cómo funciona. https://www.infobae.com/salud/2024/10/30/la-anmat-aprobo-el-primer-test-de-antigeno-nacional-para-el-dengue-como-funciona/?utm_source=chatgpt.com

⁷ANLIS Malbrán. (11/03/2025). Se confirmó el excelente desempeño del kit Detect-Ar Dengue para la detección del antígeno NS1 en los primeros días de evolución de la infección <https://www.argentina.gob.ar/noticias/se-confirio-el-excelente-desempeno-del-kit-detect-ar-dengue-para-la-deteccion-del-antigeno>

⁸Ministerio de Salud. (09/2024). Vacuna tetravalente contra el dengue. <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/09-2024-lt-vacuna-tetravalente-de-dengue.pdf>

⁹Ministerio de Salud. (26/04/2023). La ANMAT aprobó el uso de la vacuna del laboratorio Takeda contra el dengue. <https://www.argentina.gob.ar/noticias/la-anmat-aprobo-el-uso-de-la-vacuna-del-laboratorio-takeda-contra-el-dengue>