

Dengue: Detección y vacunación



Trabajo práctico final – Bioestadística- UNR

Un análisis sobre la enfermedad que afecta a 390 millones de personas en el mundo anualmente; y crece a un ritmo acelerado en el país y la región.

Roncaglia, Andrés
Santini, Franco



Junio 2025

Características

- Enfermedad febril transmitida por mosquitos **aedes aegypti** infectados
- 4 serotipos del virus (DENV) que circulan mundialmente
- Puede provocar fatiga, dificultades respiratorias o incluso la muerte





Revisión de artículos

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

*The new england journal of medicine (96,2)**

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

*MEDICINA (Buenos Aires) (0,6)**

*Fuente: Cite Factor

Objetivos



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

Evaluar la eficacia general y seguridad de la vacuna **Butantan-DV** en personas sintomáticas y virológicamente confirmadas de cualquier serotipo de dengue sin importar el estado serológico al comienzo del estudio.

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

Evaluar la efectividad y seguridad de la vacuna tretavalente **TAK-003** contra el dengue, sin importar la exposición previa al virus.

Diseño

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

Ensayo clínico paralelo aleatorizado

- Fase 3
- Doble ciego
- Multicéntrico, realizado en Brasil
- 5 años de seguimiento planeado

Se administró una única dosis de vacuna o placebo en una proporción 2:1

Se incluyeron personas:

- Con entre 2 y 59 años
- Sanos o con enfermedad clínica controlada
- Sin ninguna condición inmunocomprometente
- No embarazadas
- Que no recibieron ninguna vacuna contra el dengue previamente

La aleatorización se realizó estratificando por edad

- 16235 personas aleatorizadas:
- 10256 (10215) tratamiento
 - 5977 (5947) placebo.

Eficacia evaluada en la población por protocolo
Seguridad en la población por intención de tratar.



Metodología

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

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.

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

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

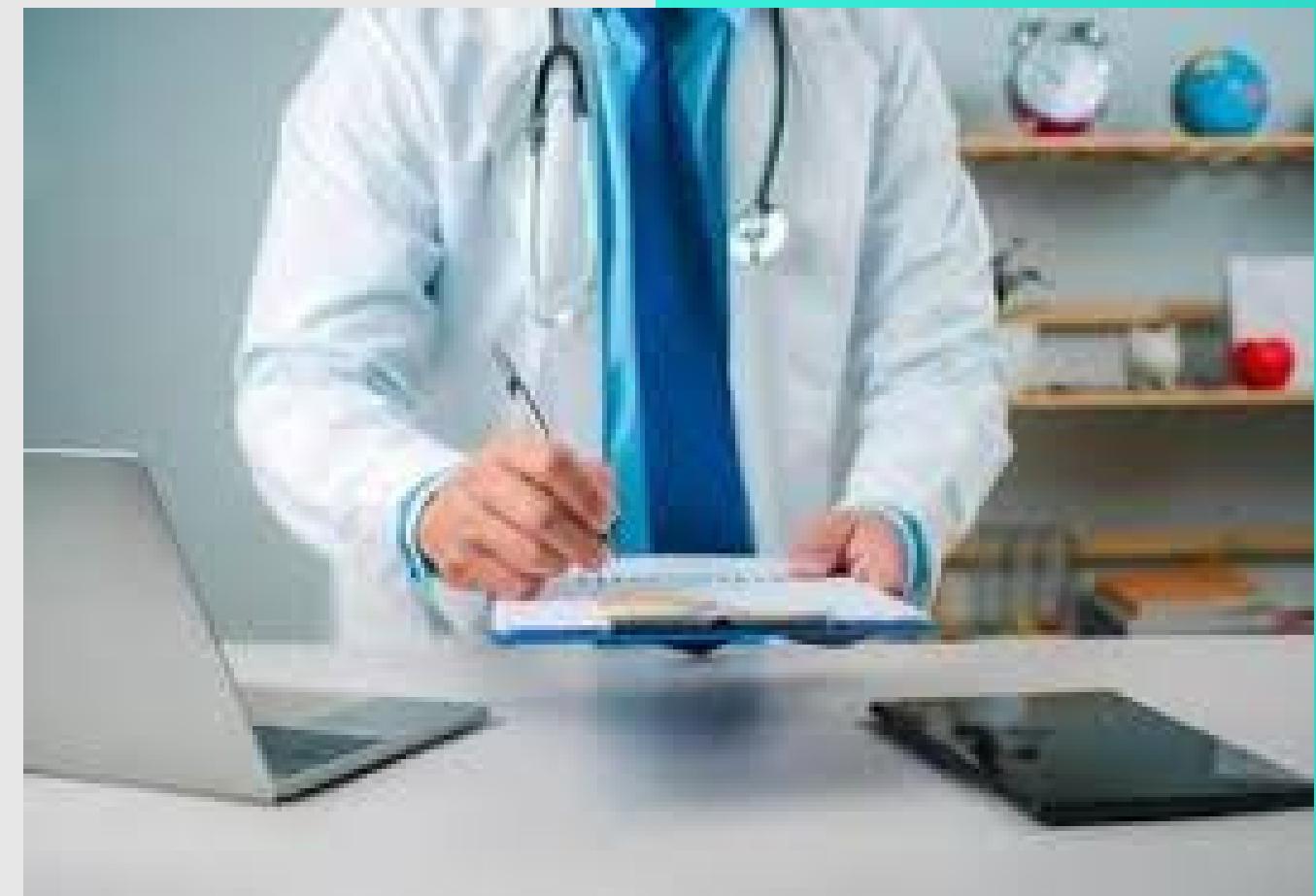
El criterio de valoración de la eficacia de la vacuna se había cumplido si el límite inferior del intervalo de confianza del 95% era superior al 25% para la enfermedad por DENV causada por cualquier serotipo (combinado) para el criterio de valoración principal o causada por cada serotipo (por separado)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



Resultados

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

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.



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 aún pudiendo ser estos posibles sesgos en el estudio.

Diseño

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

Revisión sistemática de ensayos clínicos paralelos y aleatorizados.

- Búsqueda de artículos realizada en la base de Epistemonikos
- Con fecha hasta 18/12/2023
- Sin restricciones de fecha de publicación, estado o lenguaje
- Se incluyeron además artículos presentes en otras revisiones sistemáticas relevantes y en referencias de otros estudios

Se excluyeron aquellos artículos que usaban:

- Otra intervención
- Otra variable respuesta
- Un diseño de estudio erróneo
- Resultados interinos

Preguntas PICO:

- **Pacientes:** Niños y adultos saludables sin importar su exposición previa al virus
- **Intervención:** Vacuna tetravalente TAK-003
- **Comparador:** Placebo
- **Resultados:** Mortalidad
Infección de dengue
Hemorragia por dengue
Efectos adversos

Dos investigadores independientes evaluaron las características de los artículos. Un tercero resolvió los desacuerdos de elegibilidad entre los investigadores.

239 artículos identificados:

- 214 excluidos por tipo de población o intervención
- 15 excluidos por criterios de exclusión
- 5 incluidos en la revisión

Metodología

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

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 I². 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%



Resultados

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

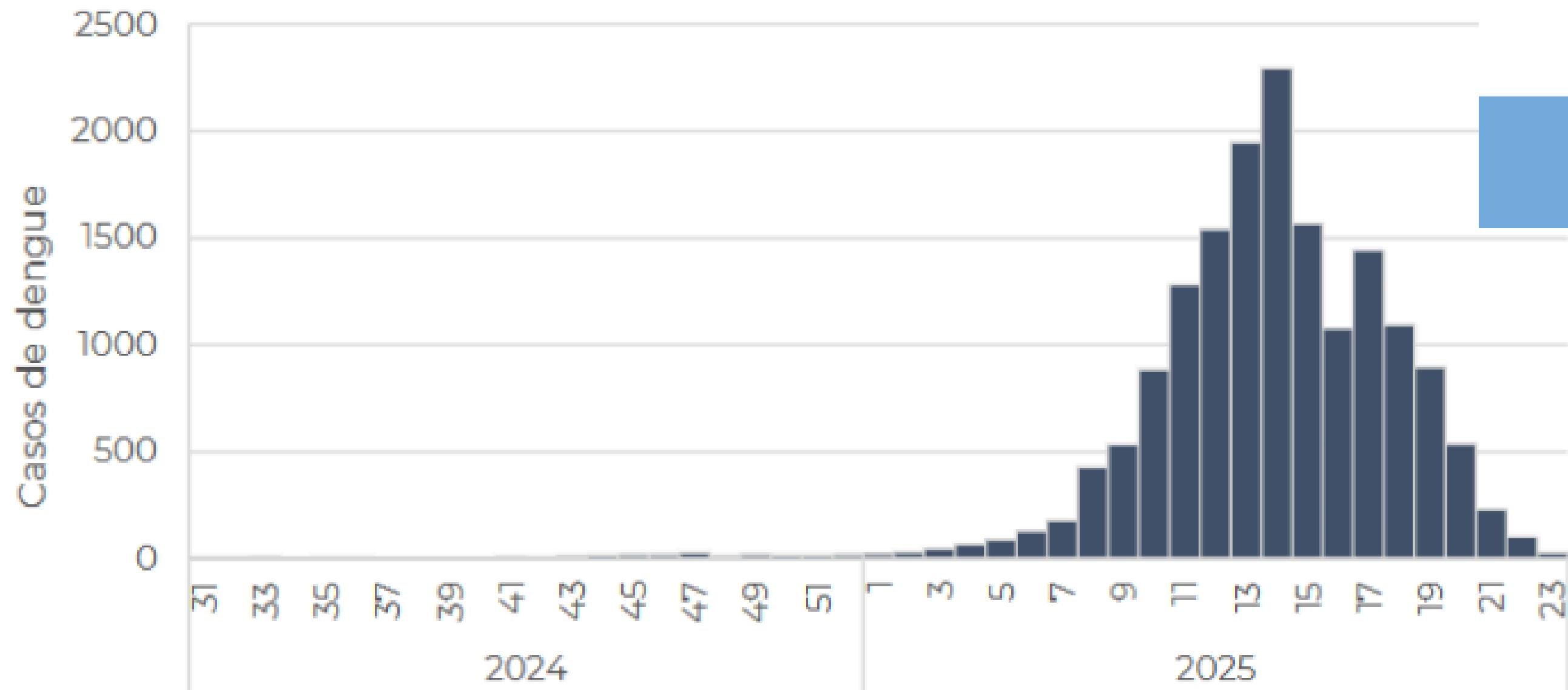
Objetivo	Grupo etáreo	Riesgo relativo	Intervalo de confianza	I^2	Incertidumbre
Mortalidad	4-16 años	1.25	(0.22 – 6.44)	-	Muy baja certidumbre
Dengue severo	4-16 años	0.17	(0.12 – 0.24)	-	Alta certidumbre
Fiebre hemorrágica	4-16 años	0.35	(0.15 – 0.81)	-	Baja certidumbre
Dengue	4-16 años	0.4	(0.36 – 0.45)	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

- La mayoría de los artículos incluían únicamente a la población joven.
- Hay poca presencia de países sudamericanos.
- Mientras que algunos pacientes fueron seguidos durante menos de 9 meses, en otros casos fueron seguidos hasta 48.
- Muchos de los resultados fueron obtenidos utilizando un solo artículo como referencia.

Situación actual del dengue a nivel País, Provincia y Ciudad



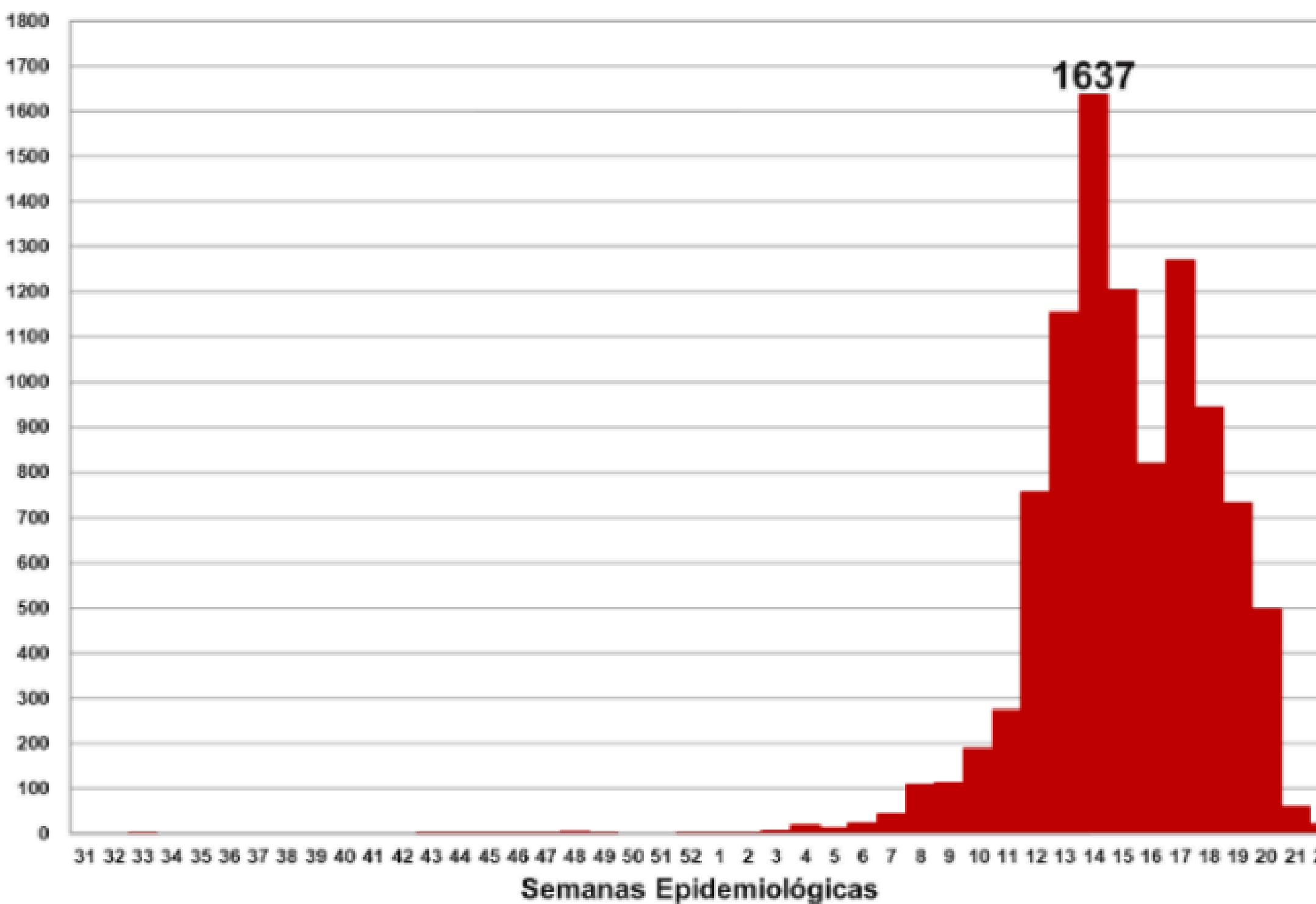
ARGENTINA



Dengue en la temporada 31/2024 – 23/2025

- Más de 75 mil sospechosos
- Casi 17 mil confirmados
- 12 muertes relacionadas

SANTA FE

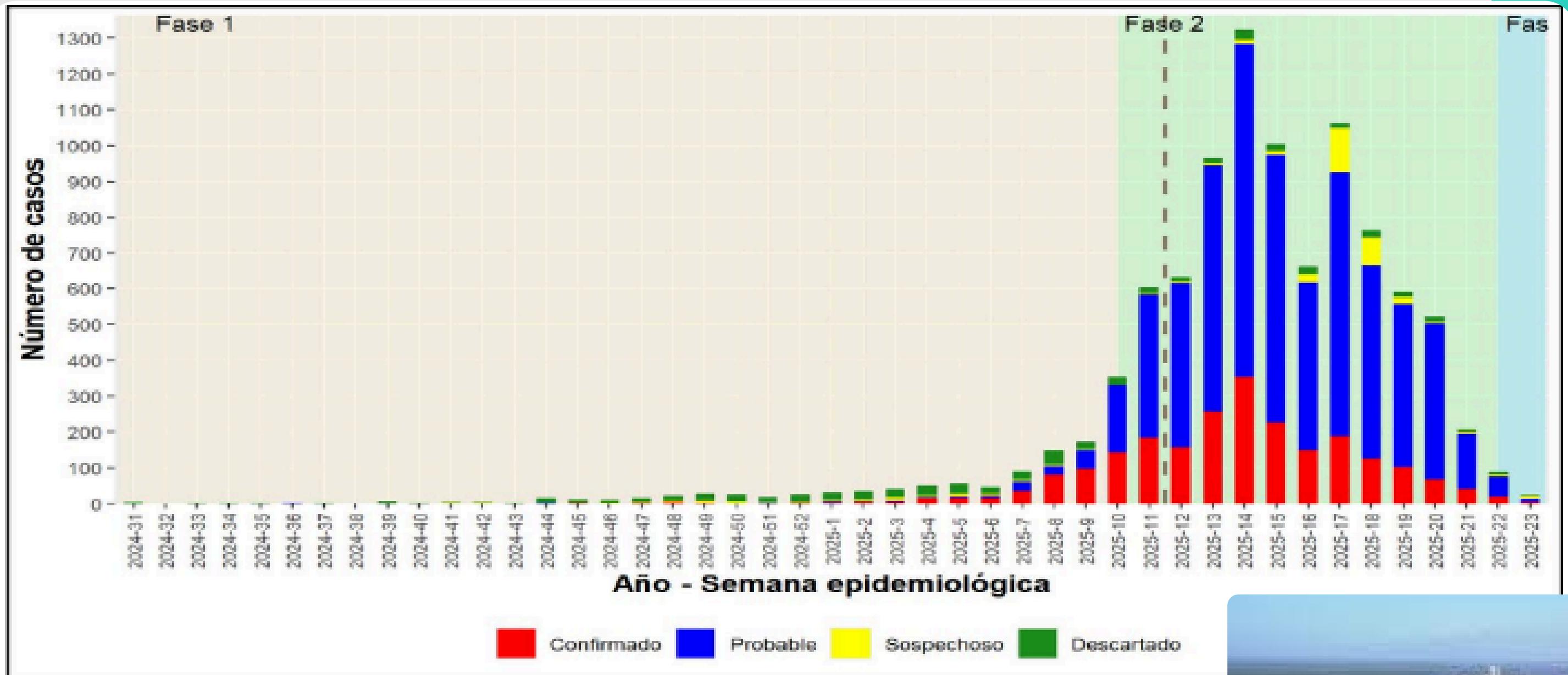


Dengue en la temporada 31/2024 – 22/2025

- 15320 casos notificados
- 9904 confirmados
- 10 muertes relacionadas

FUENTE: Informe epidemiológico de la provincia de la semana 22 del 2025

ROSARIO



Dengue en la temporada 31/2024 – 23/2025

- 2296 confirmados
- 8 muertes
- 4 casos confirmados en la semana 23





Pruebas de Tamizaje

Aprobadas por ANMAT

Chemstrip Dengue 2.0

- Aprobada el 13 de enero de 2021
- Es un test inmunocromatográfico en un solo paso para la detección rápida y cualitativa de anticuerpos IgM específicos del virus DENV
- Puede detectarse con muestras de suero, plasma, sangre entera venosa o capilar de humanos
- Desarrollado por investigadores del CONICET pertenecientes al Instituto de Investigaciones Biotecnológicas de la UNSAM

Detect-AR Dengue

- Aprobada a fines de octubre del 2024
- Test de antígeno por método de ELISA para el diagnóstico de dengue
- Excelente desempeño para determinar la infección por cualquiera de los cuatro serotipos del virus, sin identificar cuál específicamente
- Desarrollada en el laboratorio de virología molecular de la fundación Instituto Leloir con colaboración del CONICET



Vacunación

Aprobadas por ANMAT



TAK-003

- Aprobada en abril de 2023
- Distribuída y comercializada a partir de octubre de 2024
- Aprobada para todas las personas mayores de 4 años, hayan cursado o no previamente la enfermedad
- 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
- Se administra en dos dosis que deben ser aplicadas en un intervalo de tres meses
- Eficacia clínica contra el dengue en niños, niñas y adolescentes

No hay datos para probar:

- Eficacia clínica en personas mayores de 60 años
- Eficacia clínica en personas con afecciones médicas crónicas
- Seguridad en personas mayores de 60 años

La efectividad de la vacuna se probó en el segundo artículo analizado



**GRACIAS POR
SU ATENCIÓN**

