

Informe de seguridad de la vacuna tetraivalente contra el dengue

**Este informe fue realizado por profesionales de la
Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles
del Ministerio de Salud de la República Argentina en
conjunto con la Comisión Nacional de Seguridad en
Vacunas (CoNaSeVa)**

Septiembre 2024



En abril de 2023, la vacuna Qdenga® del laboratorio Takeda fue aprobada en Argentina por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) para ser utilizada en población mayor a 4 años, con un esquema de dos dosis separadas por un intervalo de tres meses. Esta vacuna se comercializa en nuestro país desde noviembre del año 2023.

Durante el año 2024, debido al contexto epidemiológico de alta circulación del virus dengue, y en el marco de las recomendaciones de la CoNaIn sobre el uso de esta vacuna con estrategia focalizada, diferentes gobiernos provinciales implementaron estrategias de vacunación pública contra el dengue. A su vez, diferentes prepagas y entidades de la seguridad social han incorporado mecanismos para la cobertura de esta prestación a sus afiliados.

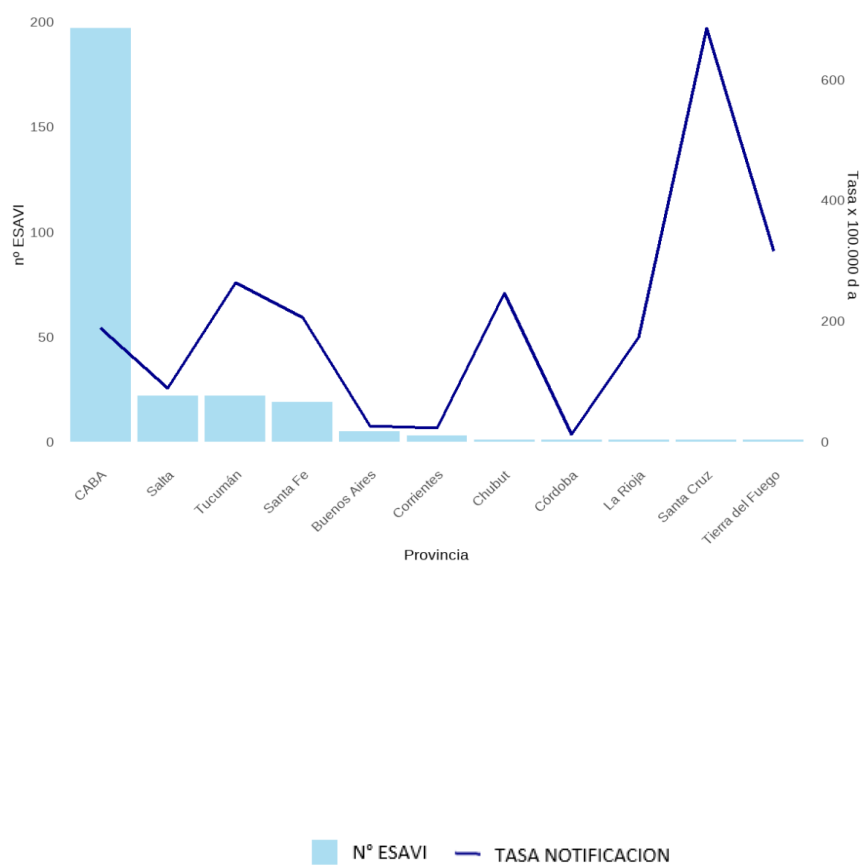
Hasta el 31 de julio de 2024 se registran en el NoMiVaC (Registro Federal de Vacunación Nominalizado) 208.551 dosis aplicadas (d.a.) de vacuna Qdenga®. De éstas, el 67% corresponde al sistema privado y el 27% al sistema público.

El siguiente informe se realiza en base a la vigilancia pasiva de Eventos Supuestamente Atribuibles a Vacunación e Inmunizaciones (ESAVI) que incluye los eventos reportados en el módulo de ESAVI incluido en el SIISA (Sistema Integrado de Información Sanitaria de Argentina) con vacuna Qdenga® desde 1ero de enero hasta el 31 de julio de 2024. Los eventos son investigados por las jurisdicciones y evaluados por la Comisión Nacional de Seguridad en Vacunas (CoNaSeVa).

ESAVI NOTIFICADOS

Desde el 1ero de enero 2024 y hasta el 31 de julio del mismo año se han notificado al SIISA un total de 273 ESAVI con vacuna Qdenga® (tasa 130,9 / 100.000 d.a.), 41 de estos eventos se produjeron con la 2º dosis. La jurisdicción con mayor notificación de eventos fue la Ciudad Autónoma de Buenos Aires siendo por otra parte la jurisdicción con mayor número de dosis aplicadas y la que presentó mayor tasa fue Santa Cruz debido al escaso número de dosis administradas (Figura 1).

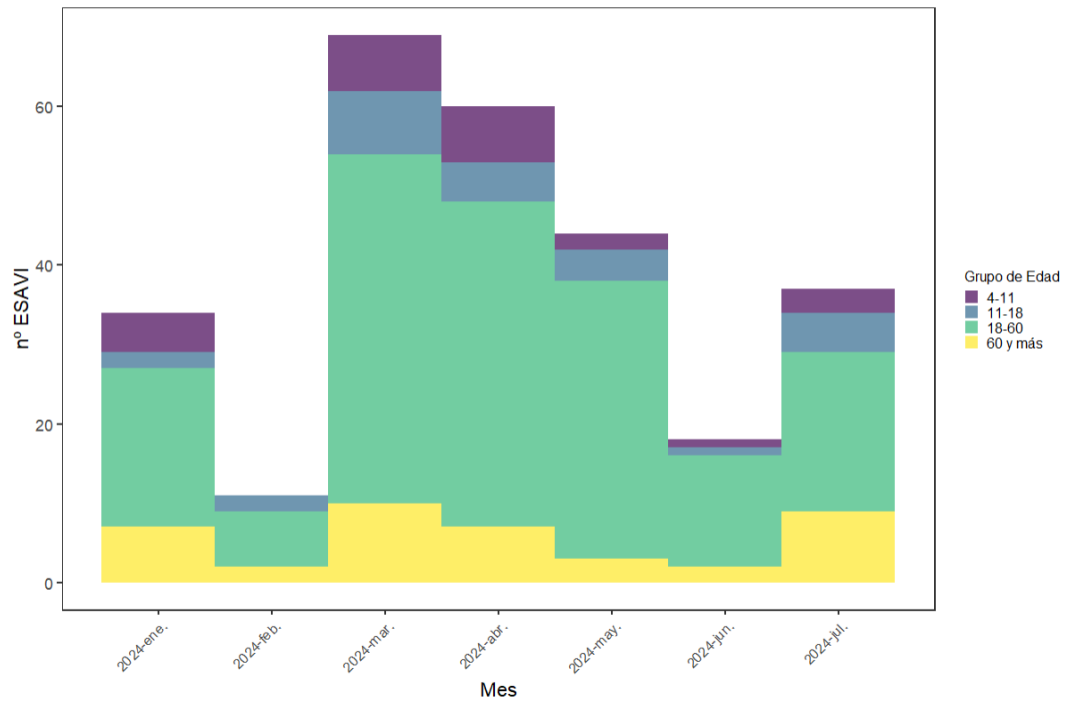
Figura 1. Número de ESAVI notificados y tasa de notificación por 100.000 dosis administradas de vacuna Qdenga® por jurisdicción entre el 1/1/2024 y 31/7/2024.



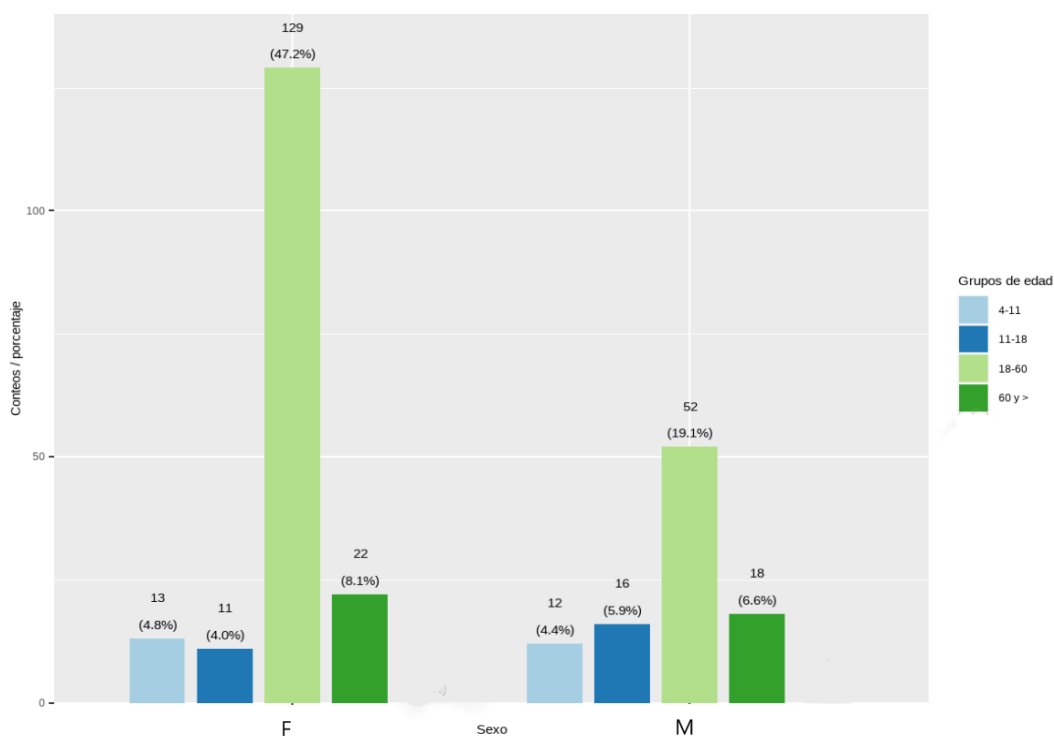
Fuente: SISA y NOMIVAC. Elaboración: Área de Seguridad en Vacunas. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles

La mayoría de las notificaciones se concentraron en los meses de marzo y abril y en el grupo etario de 18 a 60 años (Figura 2). El 64,1% de los ESAVI correspondieron al sexo femenino y la media de edad fue de 38,9 años, mediana de 40 años (Figura 3).

Figura 2. Número de ESAVI notificados con vacuna Qdenga® entre el 1/1/2024 y 31/7/2024 por mes y por rango etario.



Fuente: SISA y NOMIVAC. Elaboración: Área de Seguridad en Vacunas. Dirección de Control de Enfermedades Immunoprevenibles.

Figura 3. Distribución de ESAVI con vacuna Qdenga® según sexo y grupo de edad.

Fuente: SISA. Elaboración: Área de Seguridad en Vacunas. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles.

Del total de ESAVI notificados, 21 fueron graves (tasa 10,1 cada 100.000 d.a.) y 26 correspondieron a errores programáticos (tasa 12,5 cada 100.000 d.a.). Tabla 1.

Tabla 1. Número y tasa cada 100.000 d.a. de ESAVI con vacuna Qdenga® según clasificación.

| ESAVI | N° ESAVI | Tasa cada 100.000 d.a. |
|--------------------|----------|------------------------|
| NO GRAVES | 226 | 108.36 |
| GRAVES | 21 | 10.07 |
| ERROR PROGRAMÁTICO | 26 | 12.46 |
| TOTAL | 273 | 130.90 |

Fuente: SISA. Elaboración: Área de Seguridad en Vacunas. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles.

En mayores de 60 años se aplicaron 28.687 dosis. En total en este grupo etario, se notificaron 40 ESAVI (tasa 139,46 cada 100.000 d.a.), cinco de ellos fueron graves (tasa 17,42 cada 100.000 d.a.), ambas tasas fueron superiores a las globales. Uno de los ESAVI grave fue clasificado como relacionado al producto (dengue vacunal).

EVENTOS RELACIONADOS AL PRODUCTO

Del total de ESAVI notificados, 186 eventos han sido clasificados por la CoNaSeVa como relacionados al producto. En la Tabla 2 pueden observarse los diagnósticos con su respectivo número y tasa cada 100.000 dosis aplicadas. De éstos, 5 eventos han sido graves (3 eventos de anafilaxia, 1 reacción alérgica grave y 1 enfermedad tipo dengue).

Tabla 2. Cantidad de eventos relacionados al producto y tasa cada 100.000 d.a. con vacuna Qdenga®.

| Diagnóstico | Cantidad de eventos | Tasa x 100.000 da |
|--------------------------------|---------------------|-------------------|
| enfermedad tipo dengue | 112 | 53.70 |
| inflamación localizada aguda | 18 | 8.63 |
| reacción alérgica | 17 | 8.15 |
| malestar general | 10 | 4.79 |
| fiebre | 7 | 3.36 |
| erupción cutánea | 5 | 2.40 |
| náuseas y vómitos | 4 | 1.92 |
| anafilaxia | 3 | 1.44 |
| adenomegalia localizada | 2 | 0.96 |
| artralgia | 2 | 0.96 |
| cefalea | 2 | 0.96 |
| dolor en el sitio de inyección | 1 | 0.48 |
| dolor retroocular | 1 | 0.48 |
| erupción purpúrica | 1 | 0.48 |
| prurito | 1 | 0.48 |

Fuente: Área de Seguridad en Vacunas. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles.

REACCIONES ALÉRGICAS

Si bien no se registraron reacciones anafilácticas o eventos de shock anafiláctico durante los estudios clínicos (fases I, II y III) realizados en el desarrollo de la vacuna, en la farmacovigilancia durante la campaña de vacunación en Brasil¹ se identificó una señal de seguridad para reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia que, a pesar de ser un evento raro, ha tenido una ocurrencia superior a la observada con otras vacunas.

En nuestro país, hasta el 31 de julio de 2024 se han notificado 17 reacciones alérgicas con vacuna Qdenga® (tasa 8,15 cada 100.000 d.a.) y 3 eventos de anafilaxia (tasa 1,44 cada 100.000 d.a.), para este último diagnóstico se utilizó la definición de caso de Brighton Collaboration². Los tres eventos de anafilaxia y una de las reacciones alérgicas fueron eventos graves que requirieron hospitalización y presentaron evolución favorable después de instaurado el tratamiento. Se reportaron 9 eventos (45%) en menores de 18 años de los cuales 7 (35%) presentaban antecedente de alergia.

ENFERMEDAD TIPO DENGUE

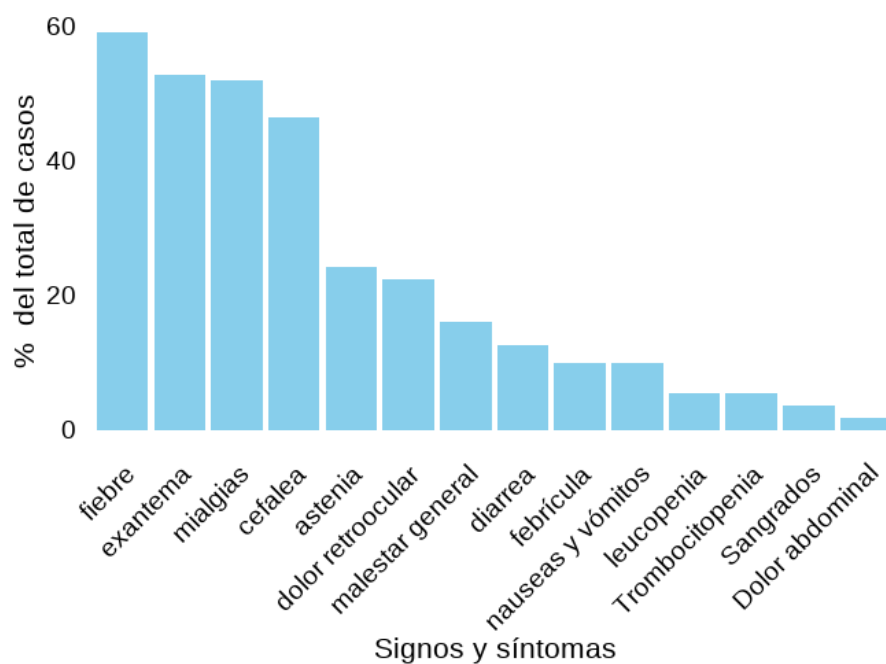
A partir de la vigilancia de seguridad de la vacuna Qdenga® se han observado eventos posteriores a la vacunación cuyos síntomas se asemejan a la enfermedad por el virus dengue salvaje. La mayoría de éstos ocurrieron entre los días 7 y 10 (ventana 3 a 17 días) posteriores a la vacunación, con una tasa de 53,7 cada 100.000 dosis aplicadas y se concentraron principalmente en los meses de marzo y abril, en zonas con alta circulación de dengue. En estos casos, **la prueba confirmatoria y la secuenciación no ha podido realizarse lo que implica que no pudo descartarse enfermedad por virus dengue salvaje.**

Con el fin de englobar estos eventos se ha definido a la “enfermedad tipo dengue” como la combinación de dos o más de los siguientes síntomas: fiebre, cefalea, mialgias, malestar general y/o astenia, dolor retroocular, artralgias, náuseas y/o vómitos, dolor abdominal, diarrea, trombocitopenia, leucopenia o exantema. El 31% de las notificaciones han sido fiebre y exantema concomitante y los signos y síntomas más frecuentes fueron fiebre, exantema y mialgias en orden decreciente (Ver Figura 4).

El único de estos eventos que fue notificado como grave fue un paciente de 82 años que presentó síntomas de “enfermedad tipo dengue” y prueba NS1 positiva, PCR para DEN 2 positiva en suero

y PCR DEN 2 y DEN 3 positiva en orina, por lo que en el contexto epidemiológico se consideró el diagnóstico de dengue por virus vacunal, si bien esta metodología diagnóstica no está validada.

Figura 4. Caracterización de signos y síntomas de eventos compatibles con enfermedad tipo dengue.



Fuente: Área de Seguridad en Vacunas. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles

EVENTOS GRAVES

Del total de ESAVI notificados, 21 ESAVI fueron graves (tasa 10,1 cada 100.000 d.a.). De estos eventos 9 han sido evaluados en la CoNaSeVa y se clasificaron según algoritmo de OPS/OMS como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. ESAVI graves con vacuna Qdenga® con clasificación final de la CoNaSeVa.

| Diagnóstico | Clasificación | Tasa cada 100.000 d.a. |
|----------------------------|---|------------------------|
| Trombocitopenia inmune | Indeterminado B1 | 0.48 |
| Dengue vacunal | Relacionado al producto A1 | 0.48 |
| Reacción alérgica | Relacionado al producto A1 | 0.48 |
| Anafilaxia | Relacionado al producto A1 | 1.44 |
| Ansiedad | Relacionado a ansiedad por la vacunación A2 | 0.96 |
| Síndrome de Guillain-Barré | No clasificable | 0.48 |

Fuente: Área de Seguridad en Vacunas. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles

El evento “dengue vacunal” ya fue descrito previamente. El evento clasificado como Indeterminado B1 consistió en un niño de 9 años que 24 días post aplicación de la 1ra dosis de vacuna consultó por hematomas en miembros inferiores, arribando al diagnóstico de trombocitopenia inmune. Recibió tratamiento con gammaglobulina polivalente con respuesta favorable. Se descartaron diagnósticos alternativos.

El evento con diagnóstico de Síndrome de Guillain- Barré fue categorizado como no clasificable ante la falta de estudio de diagnósticos alternativos, según el algoritmo de OPS/OMS.

No se registraron casos fatales entre los eventos notificados.

ERRORES PROGRAMÁTICOS

En total se han notificado 26 errores programáticos con la vacuna Qdenga®. Se adjunta la clasificación de los mismos, Tabla 4.

Tabla 4. Errores programáticos con vacuna Qdenga®.

| Causa del error programático | Cantidad |
|---|----------|
| no se respeta intervalo interdosis | 8 |
| embarazo | 6 |
| fuera de las indicaciones de la jurisdicción | 5 |
| lactancia | 3 |
| error en la preparación | 1 |
| inmunosuprimido | 1 |
| no respeta intervalo con infección por dengue | 1 |
| vacuna equivocada | 1 |

Fuente: Área de Seguridad en Vacunas. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles

CONCLUSIÓN

Al momento de la realización de este informe la vacuna presenta un adecuado perfil de seguridad.

Ante la señal de seguridad detectada para anafilaxia y otras reacciones de hipersensibilidad durante la vigilancia, y en concordancia con la Comisión Nacional de Seguridad en Vacunas (CoNaSeVa), el Ministerio de Salud recomienda lo siguiente:

- Evaluación de antecedentes de alergia: se debe realizar anamnesis con el fin de identificar antecedente de alergia grave, especialmente a componentes de la vacuna o dosis previas.
- Observación post vacunación: se recomienda que las personas vacunadas sean observadas por un período posterior a la vacunación:
 - a) Con antecedentes de reacciones alérgicas graves: 30 minutos
 - b) Sin antecedentes de reacciones alérgicas graves: 15 minutos.
- Vacunación en sitio que disponga de personal entrenado, elementos para el manejo de

anafilaxia y transporte para derivación del paciente en caso de requerirlo (ejemplo móvil de ambulancia en una institución escolar).

- En caso de antecedente de alergia grave o anafilaxia a algún componente de la vacuna o una dosis previa, se encuentra contraindicada la vacunación. En caso de reacciones leves o moderadas, deberá realizarse una consulta al médico alergista de referencia y en caso de indicar la vacunación, deberá ser en ambiente controlado.

Si bien no se han reportado eventos de enfermedad aumentada por la vacunación en los ensayos clínicos de la vacuna Qdenga®, es importante que todos los eventos de dengue grave incluso posteriores al año desde la vacunación sean notificados como ESAVI y conste el antecedente vacunal en la ficha epidemiológica, para poder detectar señales de alerta para este evento.

Debido a que se han presentado errores programáticos, es importante realizar una anamnesis previa a la vacunación con el fin de identificar reacciones alérgicas a la vacuna o componentes de la misma, inmunocompromiso/embarazo/lactancia que contraindican su utilización. En estos últimos casos, un seguimiento de la persona vacunada es crucial para detectar la posible presentación de eventos adversos.

Todos los ESAVI se deben notificar al SIISA

La notificación puede ser realizada por cualquier integrante del equipo de salud y debe realizarse dentro de las primeras 24 horas en los casos de ESAVI graves, y dentro de la primera semana en el resto de los eventos no graves.

Página web para notificar ESAVI

<https://sisa.msal.gov.ar/sisa/>

Instructivo de notificación de ESAVI online

<https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/vacuna/equipos-salud/seguridad>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio da Saúde Brasil. Monitoramento da segurança da vacina dengue atenuada, SE 1 de 2023 à SE 25 de 2024, Brasil. 2024. Disponible en: <https://www.gov.br/saude/pt-br/vacinacao/esavi/monitoramento-dos-eventos/2024>.
2. GOLD, Michael S., et al. Anaphylaxis: revision of the Brighton collaboration case definition. *Vaccine*, 2023, vol. 41, no 15, p. 2605-2614. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X22014256>
3. Organización Panamericana de la Salud. Manual de vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización en la Región de las Américas Organización Panamericana de la Salud, . Washington, D.C., 2021. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible en: <https://doi.org/10.37774/9789275323861>.
4. World Health Organization. Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification, World Health Organization, Geneve, 2nd ed. 2019 update. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241516990>
5. Ministerio Salud Argentina. Manual de Vigilancia de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización en Argentina. Buenos Aires, 2023. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/bancos/2023-02/Manual_Seguridad_Vacunas_322023.pdf

Apéndice

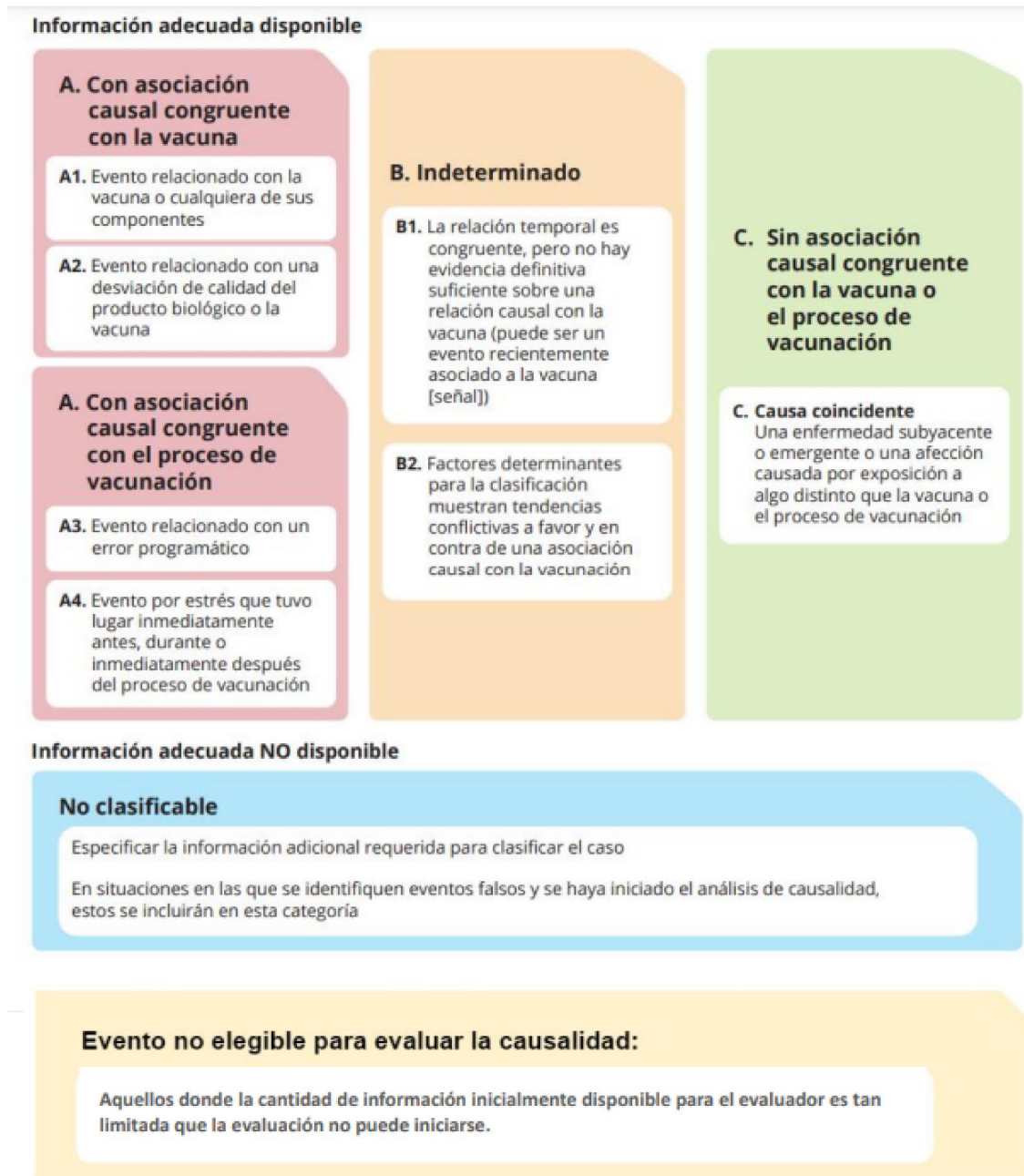
ESAVI

Se define ESAVI como “Cualquier situación de salud no esperada (síntomas o signo no favorable o no intencionado, hallazgo anormal de laboratorio) que ocurre posterior a la vacunación y que no necesariamente tiene una relación causal con la vacunación o con el producto biológico”.

Se clasifican de la siguiente manera:

| GRAVES | NO GRAVES |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Causa la muerte de la persona vacunada.2. Pone en peligro inminente la vida de la persona vacunada.3. Obliga a la hospitalización o prolongación de la estancia.4. Es causa de discapacidad o incapacidad persistente o significativa.5. Se sospecha que causó una anomalía congénita o muerte fetal. | <ol style="list-style-type: none">1. No pone en riesgo la vida de la persona vacunada (o del embrión, del feto o de la persona recién nacida en el caso de que la vacunada haya sido una persona gestante).2. Desaparece sin tratamiento o con tratamiento sintomático.3. No obliga a hospitalizar a la persona afectada.4. No ocasiona discapacidad ni trastornos a largo plazo. |

Clasificación de ESAVI según causalidad



Fuente: Adaptado de Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification second edition, 2019 update.

* Cabe destacar que en la medida que se sume evidencia, los eventos indeterminados B1 podrán reclasificarse como relacionados.

