

NOTA TÉCNICA

Serie Nota Técnica N° 09-2024

Setiembre 2024

Aplicación de cuestionario de tamizaje previo a administración de la vacuna contra el dengue TAK-003 (Qdenga®)



NOTA TÉCNICA N° 09-2024-SDETS-CETS/INS: Aplicación de cuestionario de tamizaje previo a la administración de la vacuna contra el dengue TAK-003 (Qdenga®)

POBLACIÓN: Población pediátrica de 6 a 16 años.

TECNOLOGÍA SANITARIA: Cuestionario de tamizaje previo a administración de la vacuna contra el dengue TAK-003 (Qdenga®)

FECHA: 23 de setiembre de 2024

I. ANTECEDENTES

- El presente informe se efectúa a solicitud de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública del Ministerio de Salud de Perú.
- En agosto del 2024, el Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS) publicó una Nota Técnica sobre la eficacia, seguridad y recomendaciones de uso de la vacuna TAK-003 (Qdenga®) contra el dengue en personas mayores de 4 años (NT-N°06-2024), con el objetivo de brindar evidencia para la toma de decisiones sobre el uso de esta vacuna en el contexto peruano.

II. INTRODUCCIÓN

El Grupo de Asesores Expertos en inmunizaciones (SAGE, por sus siglas en inglés) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) menciona que para los países con localizaciones geográficas donde la transmisión de dengue es alta, la implementación de una estrategia de vacunación contra dengue con TAK-003 (Qdenga®) puede representar un desafío desde la perspectiva de la salud pública. Asimismo, la OMS recomienda el uso programático de TAK-003 en localizaciones donde la transmisión del dengue es alta (1).

Para determinar la intensidad de transmisión del dengue, los países deben considerar datos específicos de seroprevalencia por rangos de edad y/o datos de admisión a hospitalización por dengue. Actualmente, no hay un umbral de seroprevalencia específica por edad por encima del cual la vacunación está indicada. Sin embargo, típicamente, una seroprevalencia a los 9 años de edad de más del 60% podría ser considerado un indicador de alta transmisión de dengue (1).

El beneficio de la vacunación para la salud pública podría incrementarse a medida que la seroprevalencia de la región donde se implementaría la vacunación se incrementa. Esto debido a que la vacunación podría disminuir el riesgo de desarrollar una nueva infección en personas con antecedente de infección por dengue (seropositivo), en quienes una nueva infección suele ser de mayor severidad. En contraste, en personas que no han sufrido infección por dengue previamente (seronegativas) se ha reportado que el riesgo de tener enfermedad más severa posterior a la aplicación de la vacuna Dengvaxia® sería mayor en comparación a si no se hubieran vacunado (2).

En base a lo anterior, es importante que se pueda diferenciar a las personas seropositivas de las seronegativas, de las cuales las personas seropositivas podrían beneficiarse de la administración de la vacuna. Para ello se requeriría implementar una estrategia de vacunación conociendo la seroprevalencia de dengue a nivel poblacional. Sin embargo, la implementación de ello conlleva a muchos desafíos.

Ante ello, se ha propuesto el uso de un cuestionario de tamizaje previo a la administración de la vacuna contra el dengue para identificar a personas con infección previa a dengue y a aquellas que no han tenido infección previa. De esta manera, se podría maximizar el beneficio de la vacunación en personas seropositivas y mitigar el riesgo de sufrir eventos adversos o casos graves de dengue en personas seronegativas.

Por lo expuesto previamente, el objetivo de la presente Nota Técnica (NT) fue sintetizar la evidencia científica disponible respecto a la aplicación de un cuestionario de tamizaje previo a la administración de la vacuna contra el dengue TAK-003 (Qdenga®) en población de 6 a 16 años.

III. ANÁLISIS

A. MÉTODOS

1. Pregunta de interés

La pregunta PICO validada y consensuada con el representante de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública fue la siguiente:

“En la población de 6 a 16 años, ¿Cuáles son los resultados clínicamente relevantes de aplicar un cuestionario de tamizaje previo a la administración de la vacuna contra el dengue TAK-003 (Qdenga®) en comparación con no aplicarla?”

Tabla 1. Pregunta PICO validada.

Población	Población de 6 a 16 años de edad.
Intervención	Aplicar cuestionario de tamizaje para dengue previo a la administración de la vacuna contra el dengue TAK-003 (Qdenga®)
Comparación	No aplicar cuestionario de tamizaje para dengue previo a la administración de la vacuna contra el dengue TAK-003 (Qdenga®)
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> ● Proporción de participantes con eventos adversos serios. ● Proporción de participantes con eventos adversos de reactogenicidad (eventos adversos locales y sistémicos) ● Hospitalizaciones por dengue con signos de alarma. ● Hospitalizaciones por dengue grave.

2. Criterios de elegibilidad

Los criterios de selección de los estudios fueron los siguientes:

- Revisiones sistemáticas o narrativas que respondan a la pregunta PICO de interés.
- Ensayos clínicos aleatorizados o sin aleatorización que respondan a la pregunta PICO de interés.
- Estudios observacionales comparativos.
- Reportes o documentos de los Ministerios de Salud o de sus organismos de salud correspondientes, de países de la región en la que se ha implementado la vacunación contra dengue con el uso de la vacuna TAK-003, que respondan a la pregunta de interés de la presente NT.

3. Métodos para la búsqueda e identificación de la evidencia

Se realizaron búsquedas en las siguientes fuentes de información:

- Base de datos de MEDLINE (PubMed).
- Fuentes oficiales, páginas de los Ministerios de Salud de Argentina y Brasil, incluyendo los siguientes:

- Agencias reguladoras de medicamentos de Argentina (ANMAT) <https://www.argentina.gob.ar/anmat> y Brasil (ANVISA) <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>.
- Páginas web de los ministerios de salud de Argentina y Brasil.
- Páginas web de la Organización Mundial de la Salud.

La fecha de última búsqueda fue el 17 de setiembre de 2024. Las estrategias de búsqueda se presentan en el **Anexo N°01**.

4. Selección de los estudios y extracción de los datos

La selección de la información fue realizada por un autor y revisada por otro. La extracción de los datos fue efectuada por un autor empleando un formulario de datos elaborado para este informe, la cual fue revisada por otro autor.

5. Síntesis de los datos

Se realizó una síntesis narrativa de los resultados. Además, cuando fue posible y se reportaron los datos necesarios, se calcularon medidas de efecto y sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC 95%) según el desenlace fue dicotómico o numérico utilizando el programa STATA v17.

6. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos

No se realizó una evaluación de riesgos de sesgos estructurada para esta Nota Técnica dada la urgencia del requerimiento de los datos.

B. RESULTADOS

1. Resultados provenientes de la búsqueda de estudios en bases de datos

En la base de datos de MEDLINE (PubMed) se identificaron 138 resultados en total (81 resultados provenientes de la búsqueda de revisiones narrativas y 57 de estudios primarios). Luego de la aplicación de los criterios de selección de los artículos relevantes para responder directamente la pregunta PICO, no se encontraron estudios que evalúen la aplicación de un cuestionario de tamizaje previo a la administración de la vacuna contra el dengue TAK-003 (Qdenga®) en comparación con no aplicarlo.

Considerando evidencia indirecta, se encontraron 2 estudios para informar la toma de decisiones (3,4).

Revisión narrativa

El primero es una revisión narrativa realizada en Argentina publicado en 2024 cuyo objetivo fue describir estrategias de vacunación contra el dengue en Argentina donde manifiesta que se planea estrategias de vacunación en áreas priorizadas de mayor riesgo de transmisión por grupos de edad en base a la mayor incidencia de la enfermedad. Además, se considera que es una estrategia para reducir las hospitalizaciones y casos más graves de dengue y no una estrategia para interrumpir la transmisión. Por otro lado, se menciona que una de las ventajas de la vacuna Qdenga® es que no necesita una estrategia de cribado previo (3).

Estudio primario

El segundo es un estudio realizado en Medellín-Colombia publicado en 2017 cuyo objetivo fue determinar la seroprevalencia de dengue y la seroconversión en población de 1 a 65 años, en donde se reportó una seroprevalencia de dengue del 61%, identificado mediante prueba serológica de dengue Elisa IgG indirecta. En este estudio también se reportó que sólo el 3.3% de las personas seropositivas manifestaron haber tenido historia previa de infección por dengue mediante auto-reporte. Dicho de otra forma, el 96.7% de las personas seropositivas no recordaban o no tuvieron manifestaciones clínicas de haber tenido dengue anteriormente. En aquellos participantes que auto-reportaron haber tenido dengue previamente, hubo mayor odds de ser seropositivo (OR: 4.7, IC 95%: 3.0 a 7.4) en comparación con quienes no auto-reportaron haber tenido dengue anteriormente (4).

2. Agencias reguladoras de medicamentos

Argentina

No se encontró una nota informativa o de prensa que reportaran el uso de un cuestionario de tamizaje previo a la administración de la vacuna TAK-003 (Qdenga®) contra el dengue.

Brasil

No se encontró una nota informativa o de prensa que reportaran el uso de un cuestionario de tamizaje previo a la administración de la vacuna TAK-003 (Qdenga®) contra el dengue.

3. Ministerios de Salud y reportes de las estrategias de vigilancia epidemiológica gubernamentales

Argentina

No se encontró una nota informativa o de prensa que reportaran el uso de un cuestionario de tamizaje previo a la administración de la vacuna TAK-003 (Qdenga®) contra el dengue.

Brasil

No se encontró una nota informativa o de prensa que reportaran el uso de un cuestionario de tamizaje previo a la administración de la vacuna TAK-003 (Qdenga®) contra el dengue.

4. Organismos internacionales de salud

Organización Mundial de la Salud (OMS)

Un informe de la OMS menciona que un examen serológico previo a la vacunación podría en gran medida, aunque no completamente, disminuir los riesgos potenciales de la vacunación para personas seronegativas. Sin embargo, se estima que dicha evaluación reducirá a la mitad el impacto de la vacunación a nivel poblacional ya que requeriría costos sustancialmente mayores al disponible en programas de vacunación y obstaculizará la aceptación de la vacuna. Asimismo, la OMS menciona

que no recomienda el uso programático de TAK-003 en localizaciones donde la transmisión del dengue es moderada o baja.

Respecto al uso de cuestionarios para diferenciar a personas seropositivas o seronegativas, la OMS no ha reportado recomendaciones al respecto (1).

IV. CONCLUSIONES

- El objetivo fue sintetizar la evidencia científica disponible respecto a la aplicación de un cuestionario de tamizaje previo a la administración de la vacuna contra el dengue TAK-003 (Qdenga®) en población de 6 a 16 años.
- No se encontró evidencia directa que responda a la pregunta PICO. Considerando evidencia indirecta, se encontró una revisión narrativa que describe las estrategias de vacunación contra el dengue en Argentina, la cual menciona que no sería necesario el uso de una estrategia de tamizaje previo a la vacuna contra el dengue TAK-003 (Qdenga®). Sin embargo, no reportan evidencia que sustente dicho enunciado.
- Tanto las instituciones gubernamentales de Argentina y Brasil no reportaron una nota informativa o de prensa en donde mencionen recomendaciones sobre el uso de un cuestionario de tamizaje previo a la administración de la vacuna TAK-003 (Qdenga®) contra el dengue hasta la fecha de búsqueda de la presente nota técnica.
- La OMS no ha emitido pronunciamiento sobre el uso de cuestionarios para la identificación de personas seropositivas de aquellas seronegativas. En adición, la OMS mencionó que el uso de pruebas de tamizaje serológico para dengue podría tener beneficios en la identificación de pacientes seropositivos. Sin embargo, ello implicaría uso de recursos logísticos, humanos, y económicos que podrían impactar negativamente en la implementación y aceptabilidad del programa de vacunación contra el dengue.
- En base a todo lo anterior, el uso de un cuestionario para identificar a personas seropositivas no cuenta con estudios de validación ni de eficacia para recomendar su aplicación. Además, un estudio publicado en 2017 reportó que el 96.7% de las personas seropositivas no recordaban o no tuvieron manifestaciones clínicas de haber tenido dengue anteriormente. Por ello, aplicación de un cuestionario de tamizaje previo a la administración de la vacuna contra el dengue TAK-003 (Qdenga®), al momento de la redacción de este informe, carece de evidencia que podría sustentar su uso.

V. REFERENCIAS

1. WHO. WHO position paper on dengue vaccines, May 2024 [Internet]. 2024 [citado el 18 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer-9918-203-224>
2. Wilder-Smith A, Hombach J, Ferguson N, Selgelid M, O'Brien K, Vannice K, et al. Deliberations of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization on the use of CYD-TDV dengue vaccine. *Lancet Infect Dis.* el 1 de enero de 2019;19(1):e31–8.
3. Orellano P, Vezzani D. [Observations on the dengue vaccination strategy in Argentina]. *Medicina (Mex).* 2024;84(4):734–40.
4. Carabali M, Lim JK, Velez DC, Trujillo A, Egorola J, Lee KS, et al. Dengue virus serological

prevalence and seroconversion rates in children and adults in Medellin, Colombia: implications for vaccine introduction. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* mayo de 2017;58:27–36.

VI. IDENTIFICACIÓN DE LAS AUTORAS Y DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Autores

Elmer Jemoel Fiestas Saldarriaga¹
Nicole Villagaray Pacheco¹

Revisor:

Sergio Goicochea Lugo¹

¹ Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud.

Este informe fue realizado con financiamiento del Instituto Nacional de Salud.

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento.

Repositorio general de documentos técnicos CETS:

<https://www.gob.pe/institucion/ins/informes-publicaciones/tipos/219-notas-tecnicas>

NOTA: El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

VII. ANEXOS

Anexo N°01. Estrategias de búsqueda por base de datos.

Base de datos: Medline/Pubmed

Fecha de búsqueda: 17/09/2024

A. Estrategia para búsqueda de para revisiones sistemáticas y narrativas:

Componente	N°	Estrategía de búsqueda 1	Resultado
Población	1	("Child"[MeSH Terms] OR "child*" [Text Word] OR "child, preschool"[MeSH Terms] OR "preschool child*" [Text Word] OR "preschool" [Text Word] OR "pre school*" [Text Word] OR "Infant"[MeSH Terms] OR "infan*" [Text Word] OR "Adolescent"[MeSH Terms] OR "adolescen*" [Text Word] OR "teen*" [Text Word] OR "preteen*" [Text Word] OR "pre teen*" [Text Word] OR "youth*" [Text Word] OR "Pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatric*" [Text Word] OR "paediatric*" [Text Word] OR "perinatal*" [Text Word] OR "neonat*" [Text Word] OR "newborn*" [Text Word] OR "postnatal*" [Text Word] OR "peri natal*" [Text Word] OR "post natal*" [Text Word] OR "postpartum" [Text Word] OR "boy" [Text Word] OR "baby" [Text Word] OR "babies" [Text Word] OR "toddler*" [Text Word] OR "boys" [Text Word] OR "boyhood" [Text Word] OR "girl" [Text Word] OR "girls" [Text Word] OR "girlhood" [Text Word] OR "Kid" [Text Word] OR "kids" [Text Word] OR "school age*" [Text Word] OR "schoolchild*" [Text Word] OR "junior*" [Text Word] OR "juvenil*" [Text Word] OR "minor" [Text Word] OR "pre pubert*" [Text Word] OR "prepubert*" [Text Word] OR "prepubescent" [Text Word] OR "Puberty"[MeSH Terms] OR "pubert*" [Text Word] OR "pubescent*" [Text Word] OR "pueril*" [Text Word] OR "sibling*" [Text Word]) AND (review[Filter])	434,655
Intervención	2	"Dengue Vaccines"[MeSH Terms]	1,166
	3	("dengue vaccin*" [Title/Abstract] OR "Dengue Vaccine" [Title/Abstract:~3] OR "Live Dengue Tetravalent Vaccine" [Title/Abstract:~3] OR ("Live" [Title/Abstract] AND "Dengue" [Title/Abstract] AND	1,734

		"Tetravalent"[Title/Abstract] AND "Vaccine"[Title/Abstract]) OR "Tetravalent Dengue Vaccine"[Title/Abstract:~3] OR ("Tetravalent"[Title/Abstract] AND "Dengue"[Title/Abstract] AND "Vaccine"[Title/Abstract]) OR "TAK- 003"[Title/Abstract])	
	4	2 OR 3	2,004
Final	5	1 AND 4	81

B. Estrategia de búsqueda para ECAS y estudios observacionales:

Componente	N°	Estrategía de búsqueda 2	Resultado
Población	1	("Child"[MeSH Terms] OR "child*" [Text Word] OR "child, preschool"[MeSH Terms] OR "preschool child*" [Text Word] OR "preschool" [Text Word] OR "pre school*" [Text Word] OR "Infant"[MeSH Terms] OR "infan*" [Text Word] OR "Adolescent"[MeSH Terms] OR "adolescen*" [Text Word] OR "teen*" [Text Word] OR "preteen*" [Text Word] OR "pre teen*" [Text Word] OR "youth*" [Text Word] OR "Pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatric*" [Text Word] OR "paediatric*" [Text Word] OR "perinatal*" [Text Word] OR "neonat*" [Text Word] OR "newborn*" [Text Word] OR "postnatal*" [Text Word] OR "peri natal*" [Text Word] OR "post natal*" [Text Word] OR "postpartum" [Text Word] OR "boy" [Text Word] OR "baby" [Text Word] OR "babies" [Text Word] OR "toddler*" [Text Word] OR "boys" [Text Word] OR "boyhood" [Text Word] OR "girl" [Text Word] OR "girls" [Text Word] OR "girlhood" [Text Word] OR "Kid" [Text Word] OR "kids" [Text Word] OR "school age*" [Text Word] OR "schoolchild*" [Text Word] OR "junior*" [Text Word] OR "juvenil*" [Text Word] OR "minor" [Text Word] OR "pre pubert*" [Text Word] OR "prepubert*" [Text Word] OR "prepubescent" [Text Word] OR "Puberty"[MeSH Terms] OR "pubert*" [Text Word] OR "pubescent*" [Text Word] OR "pueril*" [Text Word] OR "sibling*" [Text Word])	5 513 517
Intervención	2	"Dengue Vaccines"[MeSH Terms] OR "dengue vaccine*" [Text Word] OR "Dengvaxia" [Text Word] OR "Dengue Tetravalent Vaccine" [Text Word] OR "Qdenga" [Text Word] OR "TAK-003" [All Fields]	1 700
	3	"Surveys and Questionnaires"[MeSH Terms] OR "Surveys and Questionnaires" [Text Word] OR "Questionnaires and Surveys" [Text Word] OR "Randomized Response Technique" [Text Word] OR "nonrespondent*" [Text Word] OR "respondent*" [Text Word] OR "questionnaire*" [Text Word] OR	2 212 666



		"survey*" [Text Word]	
Final	4	1 AND 2 AND 3	57