

NOTA TÉCNICA

Serie Nota Técnica N°08 - 2024

Setiembre 2024

Estrategias de vacunación para la vacuna de dengue TAK-003 (Qdenga®)



NOTA TÉCNICA N° 08-2024-SDETS-CETS/INS: Estrategias de vacunación para la vacuna de dengue TAK-003 (Qdenga®)**POBLACIÓN:** Población sana entre 6 a 16 años.**TECNOLOGÍA:** TAK-003 (Qdenga®)**FECHA:** 23 de setiembre de 2024**I. ANTECEDENTES**

- El presente informe se realiza a solicitud de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública del Ministerio de Salud.
- El objetivo fue sintetizar la evidencia científica disponible respecto a estrategias de vacunación para la vacuna contra el dengue TAK-003 (Qdenga®) en población entre 6 a 16 años.

II. INTRODUCCION

El Centro de evaluación de tecnologías en salud (CETS) mediante la nota técnica NT-N°06-2024 evaluó la eficacia y seguridad de la vacuna TAK-003 (Qdenga®), la cual reporta datos sobre eventos adversos aún incipientes (1).

Recientemente, el ministerio de salud de Brasil ha reportado 529 notificaciones de ESAVI posteriores al uso de la vacuna TAK-003 durante el periodo de marzo de 2023 a marzo de 2024, de las cuales 16 fueron reacciones anafilácticas y 3 fueron shock anafiláctico (2). Argentina también reportó 113 notificaciones de ESAVI posteriores al uso de esta vacuna durante el periodo de noviembre de 2023 a abril de 2024, ninguno de los cuales correspondió a reacciones anafilácticas pero sí a otros eventos de hipersensibilidad (3).

Debido a que los nuevos datos sobre el perfil de seguridad alertan sobre reacciones de hipersensibilidad importantes con el uso de la vacuna TAK-003, las cuales pueden requerir contar con personal de salud y equipamiento para el manejo de dichos casos, se ha propuesto evaluar si, en caso de implementarse la vacunación contra el dengue, la estrategia de vacunación debe aplicarse en establecimientos de salud (intramural) o fuera de ellos, por ejemplo en instituciones educativas, centros de esparcimiento, entre otros (extramural). Por ello, la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública solicitó realizar el presente informe.

III. ANÁLISIS**A. MÉTODOS****1. Pregunta de interés**

Se llevó a cabo una reunión con la dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública del Ministerio de Salud para validar la pregunta que abordará el presente informe. Producto de ello, la pregunta validada fue la siguiente:

“En personas de 6 a 16 años, ¿se debería realizar la vacunación contra dengue con la vacuna TAK-003 mediante una estrategia intramural o extramural?”

Tabla N° 1. Pregunta validada

Población	Población sana entre 6 a 16 años.
Intervención	Vacunación con la vacuna TAK-003 (Qdenga®) de forma intramural*

Comparador	Vacunación con la vacuna TAK-003 (Qdenga®) de forma extramural†
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> • Proporción de pacientes con casos graves de dengue • Eventos adversos serios • Eventos adversos de reactogenicidad (eventos adversos locales y sistémicos) • Hospitalización
<p>* En establecimientos de salud. † En centros de vacunación temporales (instituciones educativas, mercados, parques, etc.)</p>	

2. Criterios de elegibilidad

Los criterios de selección de los estudios fueron los siguientes:

- Ensayos clínicos o estudios observacionales tipo cohorte o caso-control que reporten resultados para al menos uno de los desenlaces de interés de la pregunta validada.
- Estudios publicados en idioma inglés o español.

De no identificarse ningún estudio que responda a la pregunta, se revisaron documentos de implementación de estrategias de vacunación de la vacuna contra el dengue TAK-003 realizados por los Ministerios de Salud o de sus organismos de salud correspondientes, de países de la región en los que se ha implementado la vacunación contra dengue con el uso de la vacuna TAK-003. En adición, se incluyeron otros documentos de implementación de estrategias de vacunación de otras vacunas contra el dengue realizados por ministerios de salud de otros países americanos para complementar la información.

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

3. Métodos para la búsqueda e identificación de la evidencia

Se realizaron búsquedas en MEDLINE a través de PubMed y en LILACS, empleando términos en lenguaje controlado y términos libres para la vacuna TAK-003 (Qdenga®). La fecha de última búsqueda fue el 16 de setiembre de 2024. La estrategia de búsqueda para cada base de datos se encuentra en el **Anexo N°01**.

En caso de no encontrar resultados de estudios publicados en las dos bases de datos previamente mencionadas, se realizó la búsqueda en fuentes oficiales, páginas de los Ministerios de Salud de Argentina y Brasil, incluyendo los siguientes:

- En Brasil: Página del Ministerio de Salud de Brasil, Página del Departamento de Salud del Distrito Federal, CVE - Centro de Vigilância Epidemiológica Prof. Alexandre Vranjac, y la Página del Gobierno Del Estado De São Paulo.
- En Argentina: Portal oficial del Estado argentino.

Además, se buscaron en páginas web de organismos de salud internacionales como la Organización Panamericana De La Salud (OPS) y Organización Mundial de la Salud (OMS).

Finalmente, se realizó una búsqueda rápida en Google utilizando los siguientes términos “Estrategia de vacunación contra el dengue” y “Plan de vacunación contra el dengue”, en la que se revisaron los primeros 10 resultados para encontrar otros documentos de implementación de estrategias de vacunación contra dengue con otras vacunas diferentes a la TAK-003.

4. Selección de los estudios y extracción de los datos

La selección de la información fue realizada por un revisor. La extracción de los datos fue efectuada por un revisor empleando una matriz de datos elaborado para este informe.

5. Síntesis de los datos

Se realizó una síntesis narrativa de los resultados y se presentó mediante tablas, cuando fue posible.

6. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos

No se realizó una evaluación de riesgos de sesgos estructurada de los ensayos clínicos o estudios observacionales para esta Nota Técnica dada la urgencia del requerimiento de los datos. Sin embargo, se describieron narrativamente las principales limitaciones, cuando se encontraran estudios.

B. RESULTADOS

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

En la base de datos de MEDLINE (a través de PubMed) se identificaron 299 resultados y en la base de datos LILACS se identificaron 66 resultados. Después de la eliminación de duplicados y selección de estudios, ninguno de ellos proporcionaba información sobre el uso de estrategias de vacunación intramural vs extramural para el uso de la vacuna TAK-003. En consecuencia, tampoco se realizó la evaluación de riesgo de sesgos de forma narrativa.

2. Resultados provenientes de fuentes oficiales, páginas de los Ministerios de Salud de Argentina y Brasil, así como de organismos de salud internacionales para estrategias de vacunación intramural vs extramural administrando la vacuna TAK-003 (Qdenga®)

Se encontraron dos documentos publicados que describen las estrategias de vacunación contra el dengue con el uso de la vacuna TAK-003 en dos países de la región (Brasil y Argentina) (3,4).

Brasil

En Brasil, se publicó una Carta Circular N° 100/2024/SVSA/MS el 01 de abril de 2024, en la cual se recomienda evitar la estrategia de vacunación extramural (por ejemplo, vacunación en escuelas) con el objetivo de mitigar las consecuencias de los eventos adversos que puedan ocurrir con la administración de la vacuna TAK-003 en un ambiente en el que no se cuente con el personal de salud o recursos necesarios para el tratamiento de dichos casos (3).

Argentina

En Argentina, se publicó el documento de Lineamientos Técnicos y Manual de Vacunación, en cuyo anexo 2, correspondiente a la microplanificación de la estrategia de vacunación contra el dengue, se menciona que la vacunación puede ser intra o extramural según las características de la población de cada localidad (4). Sin embargo, el documento no explicita en qué situaciones o qué características debe cumplir la población en las que se recomienda aplicar la vacunación de forma intramural, ni las situaciones o características de la población en las que se recomienda aplicar la vacunación de forma intramural.

OMS/OPS

La OMS y la OPS no menciona si la vacunación debe realizar de forma extramural o intramural (5,6).

3. Resultados provenientes de fuentes oficiales, páginas de los Ministerios de Salud de países latinoamericanos para estrategias de vacunación intramural vs extramural administrando otras vacunas contra el dengue (CYD-TDV Dengvaxia®).

Se encontró un documento publicado en el que se describe la estrategia de vacunación contra dengue utilizando la vacuna CYD-TDV (Dengvaxia®), el cual fue publicado por el ministerio de salud de México (7).

México

Estrategias de vacunación utilizada y modalidades de vacunación fue la Intramural en servicios de salud o unidades de salud de las instituciones del sector de acuerdo con su programa de vacunación universal y lineamientos de vacunación contra dengue (7).

A continuación, se reportan las características de las estrategias establecidas para la vacunación en Argentina, Brasil (**Tabla N° 02**) y México (**Tabla N° 03**) de forma detallada.

Tabla N° 02. Características de las estrategias establecidas para la vacunación contra el dengue usando la vacuna TAK-003 (Qdenga®).

Institución / País	Nombre del documento / Versión	Fecha de publicación	Grupo Priorizados	Método de estratificación del grupo etario priorizado	Criterios de priorización	Planificación de vacunación	Estrategia de vacunación Intramural/Extramural
Brasil	Documento Técnico. Estrategia de Vacinação contra a Dengue 2024. segunda edición. (4)	abr-24	Niños y adolescentes de 10 a 14 años, 11 meses y 29 días, independientemente de infección previa por dengue (seropositivos y seronegativos).	Considerando el rango de edad recomendado para la vacunación por el SAGE/OMS, de 6 a 16 años, se estratificó a las poblaciones residentes de las regiones sanitarias seleccionadas en distintos grupos: de 6 a 16 años, de 9 a 14 años y de 10 a 16 años y 14 años. El rango de edad de 10 a 14 años fue seleccionado como el mejor escenario para iniciar la vacunación contra el dengue, según decisión conjunta del MS, CONASS y CONASEMS, por reunir el mayor número de regiones y municipios sanitarios e incluir al menos un estado de cada una de las 5 regiones geográficas de Brasil.	Tasas de hospitalización por dengue en los últimos 5 años en Brasil.	Microplanificación (Se basa en el reconocimiento de la realidad local)	Recomienda evitar acciones extramurales de vacunación contra el dengue, incluida la vacunación en las escuelas, con el fin de mitigar los riesgos potenciales para la población. Según Nota Técnica N° 39/2024-CGIRF/DPNI/SVSA/MS
					Municipios grandes (población mayor o igual a 100.000 habitantes) con Alta transmisión en los últimos diez años, incluidos los demás municipios independientemente del tamaño poblacional, ordenados por predominio del serotipo DENV-2.		
Argentina	Lineamientos Técnicos y Manual de Vacunación. VACUNA TETRAVALENTE CONTRA EL DENGUE. (3)	sep-24	15 a 39 años Inicio con la población de 15 a 19 años y avanzar por grupos etarios según el cumplimiento de metas planteadas en la microplanificación	Se elaboró un índice de priorización de departamentos: Este índice contempla un análisis transversal utilizando datos secundarios de registros nacionales de salud y datos censales sobre la base de métodos estadísticos, procurando medirlos para la mínima expresión territorial en la que se cuenta con información oficial. Para ello, se calculó el índice a partir de la combinación de un conjunto de indicadores trazadores del nivel departamental. (Costo-efectividad, Acceso a servicios de salud, Situación socioeconómica de vulnerabilidad)	Carga de la enfermedad,	Microplanificación (Se basa en el reconocimiento de la realidad local)	Vacunación intra o extramural, según Microplanificación, en base a la población. (no especifica la situación en la que vacuna puede administrarse de forma extra o intramural)
					Intensidad de la infección		
					Hospitalización		
					Otros indicadores que señalan grupos poblacionales de alto riesgo que pudieran beneficiarse mayormente de la vacuna		

Tabla N° 03. Características de las estrategias establecidas para la vacunación contra el dengue usando otras vacunas (CYD-TDV Dengvaxia®).

Institución / País	Nombre del documento / Versión	Fecha de publicación	Grupo Priorizados	Método de estratificación del grupo etario priorizado	Criterios de priorización	Planificación de vacunación	Estrategia de vacunación Intramural/Extramural
México	PROGRAMA DE VACUNACIÓN UNIVERSAL/LINEAMIENTOS DE VACUNACIÓN CONTRA DENGUE. (7)	2017	9 a 16 años de edad	Seroprevalencia igual o mayor al 60% en la población	Incidencia acumulada sea superior a la media nacional, en por lo menos uno de los últimos 5 años	Microplanificación (Se basa en el reconocimiento de la realidad local)	Intramuros en servicios de salud o Unidades de Salud de las instituciones del sector
					Notificación de casos confirmados de dengue sea durante al menos 20 semanas continuas del año previo		
					Proporción anual de casos graves sea mayor o igual al 1% con relación al total de casos de fiebre con signos de alarma y casos graves notificados		
					Defunciones por Dengue sea de al menos uno, en los últimos 5 años		
					Co-circulación sea de al menos dos serotipos, y/o circulación de los serotipos 3 y/o 4		

IV. CONCLUSIONES

- El objetivo de esta Nota Técnica fue sintetizar la evidencia científica disponible respecto a la mejor estrategia (intramural/extramural) de vacunación contra el dengue con la vacuna TAK-003/Qdenga® en población sana comprendida entre 6 a 16 años.
- No se encontraron ensayos clínicos o estudios observacionales que hayan reportado datos de la frecuencia de eventos adversos (serios, locales, o sistémicos), hospitalizaciones o casos graves de dengue entre aquellas personas que fueron vacunadas de forma intramural en comparación a si fueran vacunadas de forma extramural.
- Dos países latinoamericanos y un país centroamericano cuentan con estrategias de vacunación contra el dengue. Brasil y Argentina emplean la vacuna TAK-003/Qdenga® y México emplea la vacuna CYD-TDV/Dengvaxia®. Las estrategias de Argentina, Brasil, y México proporcionan información sobre la estrategia de vacunación que emplean, pero no proporcionan datos comparativos entre las estrategias de vacunación intramural y extramural.
- Las estrategias de vacunación para la administración de la vacuna TAK-003/Qdenga® en Brasil y Argentina fueron implementadas recientemente (desde 2024), mientras que la estrategia de vacunación contra dengue con la vacuna CYD-TDV/Dengvaxia® fue implementada hace más de 7 años en México.
- Las estrategias de vacunación en Brasil y Argentina cuentan con diferente priorización respecto a los grupos etarios en los cuales aplicar la vacunación. La estrategia de Brasil considera la vacunación en los rangos etarios dentro de las edades recomendadas por Expertos en Asesoramiento Estratégico (SAGE) de la OMS. En contraste, la estrategia de Argentina prioriza edades entre 15 a 39 años basándose en el grupo etario con mayor incidencia de casos, esto recomendado por Comisión Nacional de Inmunizaciones (CoNaiN). No obstante, ambos coinciden en considerar a la frecuencia de hospitalización como uno de sus criterios de priorización para la elección de grupos etarios de dentro de sus estrategias.
- En cuanto a las estrategias de vacunación intramural o extramural, Brasil recomienda evitar acciones de vacunación contra el dengue extramurales, incluida la vacunación en las escuelas, con el fin de mitigar los riesgos potenciales para la población producto de los eventos adversos que puedan ocurrir. En concordancia, la estrategia de vacunación de México plantea evitar la vacunación extramural, no obstante, no especifica el motivo. En contraste, la estrategia en Argentina establece ambas posibilidades (intra o extramural) según el microplaneamiento de la localidad. Sin embargo, no especifica en qué casos la vacuna puede administrarse de forma extramural y en qué casos podría ser intramural.
- La autorización reciente y en pocos países americanos del uso de la vacuna TAK-003/Qdenga®, así como la reciente implementación de estrategias de vacunación en dichos países conlleva a no contar con datos suficientes para determinar la eficacia y seguridad comparativa de implementar estrategias de vacunación intramural o extramural. Sin embargo, se debe tener en cuenta que, dado el reporte de casos de hipersensibilidad, entre los cuales se mencionan reacciones anafilácticas y shock anafiláctico, la aplicación de la vacuna requeriría contar con el equipo de salud y recursos necesarios para la atención oportuna de dichos casos.

V. REFERENCIAS

1. Nota Técnica N°6/2024. Eficacia, seguridad y recomendaciones de uso de la vacuna contra el dengue TAK-003. Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud. Instituto Nacional de Salud. [citado 2024 Sep 18]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/ins/informes-publicaciones/5935106-nota-tecnica-sdets-cets-ins-n-06-2024-eficacia-seguridad-y-recomendaciones-de-uso-de-la-vacuna-contra-el-dengue-tak-003-qdenga>
2. CGFAM/DPNI/SVSA/MS. Ministério da Saúde. Secretaria de Viilancia em Saúde e Ambiente. Departamento do Prorama Nacional de Imunizações Coordenação-Geral de Farmacovigilância [citado 2024 Sep 18].
3. Centro de Vigilância Epidemiológica, Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo. Documento Técnico. Estratégia de Vacinação contra a Dengue 2024. [citado 2024 Sep 16] Disponible en: http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/imunizacao/2024/vacina_dengue110424_doctecnico.pdf
4. Ministerio de Salud de la Nación. República de Argentina. Vacunación contra el dengue: Proceso de análisis para la implementación como estrategia integrada de salud pública. Comisión Nacional de Inmunizaciones (CoNaln). [Internet]. 7 de marzo de 2024 [citado 2024 Sep 16]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/03/conain_presentacion_07-03-2024.pdf
5. Organización Panamericana de la Salud. Dengue [Internet]. 2024 [citado 2024 Sep 16]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/dengue>
6. Organización Mundial de la Salud. Preguntas y respuestas sobre las vacunas contra el dengue [Internet]. 2024 [citado 2024 19 de septiembre]. Disponible en: <https://www.OMS.int/es/noticias-habitación/preguntas-y-respuestas/item/dengue-v>
7. Secretaría de Salud. Programa de vacunación universal. Lineamientos de vacunación contra dengue. 2017 [Internet]. México: Gobierno de México; 2017 [citado 2024 Sep 18]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/305805/Anexo_1_LINEAMIENTOS_DENGUE_2017.pdf

VI. ANEXOS

Anexo N° 1. Estrategias de búsqueda

Tabla 1. Estrategias de búsqueda en PubMed		
Base de datos	MEDLINE	
Plataforma	PubMed	
Fecha de búsqueda	16/09/2024	
Rango de fecha de búsqueda	Desde inicio de los tiempos hasta 16/09/2024	
Concepto	Estrategia de búsqueda	Resultado
1	(Live Dengue Tetravalent Vaccine*[MeSH] OR Live Dengue Tetravalent Vaccine*[TIAB] OR TAK-003[TIAB] OR Qdenga[TIAB])	299

Tabla 2. Estrategias de búsqueda en LILACS		
Base de datos	LILACS	
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud	
Fecha de búsqueda	16/09/2024	
Rango de fecha de búsqueda	Desde inicio de los tiempos hasta 16/09/2024	
Concepto	Estrategia de búsqueda	Resultado
1	"Live Dengue Tetravalent Vaccine*" OR "Live Dengue Tetravalent Vaccine*" OR "TAK-003" OR Qdenga	66

VII. IDENTIFICACIÓN DEL AUTOR Y DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS**Autor**Meyer Helizalde Ccama¹**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.

El autor declara 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.