

Lineamientos Técnicos
y Manual de Vacunación

VACUNA TETRAVALENTE CONTRA EL DENGUE

Septiembre 2024

Dirección de Control
de Enfermedades
Inmunoprevenibles



Ministerio
de Salud
República Argentina

AUTORIDADES

Presidente de la Nación

Javier Milei

Ministro de Salud de la Nación

Mario Russo

Secretario de Acceso y Equidad en Salud

Pablo Enrique Bertoldi Hepburn

Subsecretario de Planificación y Programación Sanitaria

Hernán Cohen Arazi

Este lineamiento técnico y manual de vacunación contó con la colaboración de los equipos técnicos pertenecientes al Ministerio de Salud de la Nación: Dirección de Epidemiología, Dirección de Control de Enfermedades Transmitidas por Vectores y Dirección de Economía de la Salud. Asimismo, incluye definiciones establecidas por la Comisión Nacional de Seguridad en Vacunas (CoNaSeVa). Participaron de su revisión referentes provinciales del Programa Ampliado de Inmunizaciones.

ÍNDICE

Introducción	P.4
Carga de enfermedad	P.4
Estrategia de gestión integrada de arbovirosis	P.7
Vacunación contra el dengue en Argentina	P.10
Proceso de evaluación de la estrategia nacional de vacunación contra el dengue	P.10
Vacuna tetravalente contra el dengue del laboratorio Takeda	P.13
Estrategia focalizada de vacunación contra el dengue coordinada por el nivel nacional	P.18
Características de la vacuna, esquemas y vías de administración	P.19
Vacunación luego de la infección por dengue	P.25
Acciones para optimizar la vacunación	P.26
Pasos para la preparación	P.27
Registro de dosis aplicadas	P.30
Trazabilidad	P.32
Vigilancia de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI)	P.32
 Anexo 1: Nota técnica sobre la definición de la población objetivo y la priorización de departamentos	 P.34
Anexo 2: Microplanificación de la estrategia de vacunación contra el dengue	P.40
Anexo 3: Vacunación de personas con antecedente de alergia y manejo de anafilaxia	P.44

INTRODUCCIÓN

El dengue se considera un problema de salud pública emergente de interés internacional ya que se ha reconocido en las últimas décadas la tendencia incremental en la magnitud de este evento y su rápida expansión geográfica hacia nuevos territorios. Esta enfermedad ocurre por infección por el virus dengue, de la familia *Flaviviridae*, del que se han identificado cuatro serotipos: DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4. El virus es transmitido por la picadura de mosquitos del género *Aedes*. La infección por un serotipo específico confiere una inmunidad homóloga a largo plazo para el serotipo infectante y una inmunidad heteróloga temporal para el resto de los tres serotipos, la cual puede variar entre seis meses hasta dos años.^{1,2} La infección por dengue abarca un gran espectro clínico que incluye la infección asintomática, el dengue sin signos de alarma, el dengue con signos de alarma y el dengue grave.³

CARGA DE ENFERMEDAD

A nivel mundial, el dengue se distribuye de manera heterogénea, presentándose en las zonas ecuatoriales de manera endémica, en tanto en los trópicos se expresa como ciclos epidémicos dependientes de las condiciones climáticas (humedad y temperatura alcanzadas) y el grado de urbanización. La incidencia de la infección por dengue se encuentra en aumento en el mundo, con aproximadamente entre 100 y 400 millones de casos por año que se concentran en Asia, América Latina y África. En los últimos años, ha sido evidente el desplazamiento de las fronteras de las áreas endémicas y el aumento de la frecuencia, magnitud y expansión geográfica de las epidemias cíclicas.⁴ En la región de las Américas, el mosquito *Aedes aegypti* está presente en casi todos los países y el dengue es actualmente la arbovirosis de mayor relevancia. Durante el año 2024, casi el 80% de los casos del mundo se presentaron en América Latina reportándose 11.062.674 casos sospechosos de dengue (incidencia

1 Whitehead, S., Blaney, J., Durbin, A. et al. (2007) Prospects for a dengue virus vaccine. *Nat Rev Microbiol* 5, 518–528.

2 Montoya M, Gresh L, Mercado JC, Williams KL, Vargas MJ, Gutierrez G, et al. (2013) Symptomatic Versus Inapparent Outcome in Repeat Dengue Virus Infections Is Influenced by the Time Interval between Infections and Study Year. *PLoS Negl Trop Dis* 7(8): e2357.

3 Organización Mundial de la Salud (2024) WHO position paper on dengue vaccines. disponible en: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/position-papers/dengue>

4 Brady OJ, Gething PW, Bhatt S, Messina JP, Brownstein JS, Hoen AG, Moyes CL, Farlow AW, Scott TW, Hay SI (2012) Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. *PLoS Negl Trop Dis*. 6(8):e1760. doi: 10.1371/journal.pntd.0001760. Epub 2012 Aug 7. PMID: 22880140; PMCID: PMC3413714)

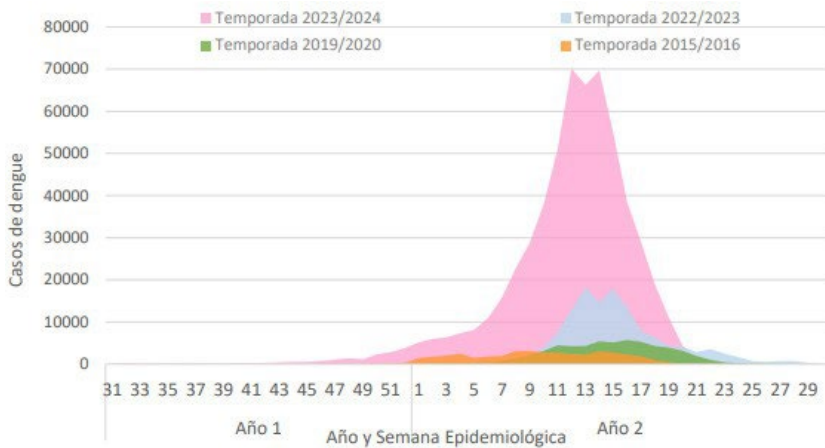
acumulada de 1.158 casos por 100.000 hab). Esta cifra representa un incremento de 234% en comparación al mismo periodo del 2023 y 418% con respecto al promedio de los últimos 5 años, representando la mayor epidemia de dengue de los últimos años.⁵

En Argentina, el dengue se presenta con tendencia incremental y progresiva expansión geográfica, con tres importantes epidemias en el último tiempo, en las temporadas 2015/2016, 2019/2020 y 2022/2023. Su distribución territorial ha sido heterogénea, habiéndose reportado las tasas de incidencia acumulada más altas de los últimos años en las regiones del Noreste Argentino (NEA), Noroeste Argentino (NOA) y Centro⁶. Durante la temporada 2023-2024, que abarca desde el 30 de julio de 2023 (SE 31) al 27 de julio de 2024 (SE 30), se han notificado 583.297 casos de dengue (95% autóctonos), de los cuales 566.015 (97%) corresponden al año 2024. Esto representa más de tres veces los casos registrados en la misma temporada anterior 2022/2023 y más de ocho veces lo registrado en el mismo período en 2019/2020. La incidencia acumulada para la temporada fue de 1.239 casos por cada 100.000 habitantes. La región del Centro aportó el mayor número de casos (60,2%), seguido por el NOA (27,7%) y el NEA (10%), mientras que las regiones Cuyo y Sur aportaron el 2,2%. En el mismo período, 1.638 casos fueron clasificados como dengue grave (0,28%) en 20 jurisdicciones, y se registraron 419 casos fallecidos en 18 jurisdicciones. La letalidad global durante la temporada fue de 0,072%.

5 Organización Panamericana de la Salud (2024) Informe de situación No 29. Situación epidemiológica del dengue en las Américas. Semana epidemiológica 29, 2024 - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud (paho.org)

6 Rapaport, S.; Mauriño, M.; Morales, M.A.; Fabbri, C.; Luppo, V.; Buyayisqui, M.P.; Varela, T.; Giovacchini, C.; Urueña, A. Epidemiology of Dengue in Argentina during the 2010/11 to 2019/20 Seasons: A Contribution to the Burden of Disease. Trop. Med. Infect. Dis. 2024, 9, 45. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2414-6366/9/2/45>

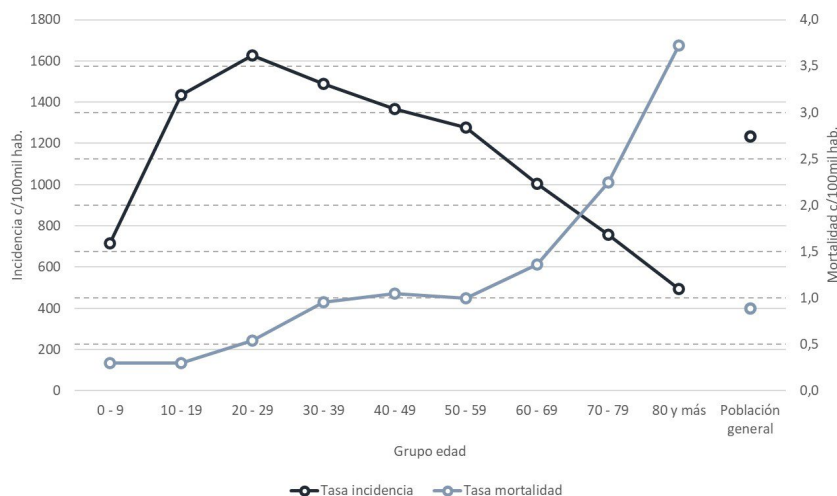
Casos de dengue por semana epidemiológica (incluye autóctonos, importados y en investigación) en temporadas epidémicas. Argentina. 2015-2024.



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

La incidencia acumulada más elevada se observa en personas entre 20 y 29 años, seguida por 30 a 39 y 10 a 19 años. La incidencia más baja se registra en los mayores de 80 años y los menores de 10. Los casos fallecidos se registraron en todos los grupos de edad, con la mayor tasa de mortalidad en los mayores de 80 años seguidos por 70 a 79, 60 a 69 y 50 a 59 años, con una mediana de edad de 49 años.

Casos de dengue: Incidencia acumulada y mortalidad cada 100.000 habitantes según grupo de edad. SE 31/2023 a SE 30/2024. Argentina.



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

Cabe destacar que desde la temporada 2022/2023 se instaló la circulación viral persistente en el NEA, se produjo un acortamiento del periodo interbrote y se extendió la circulación viral autóctona a todas las regiones del país.⁷

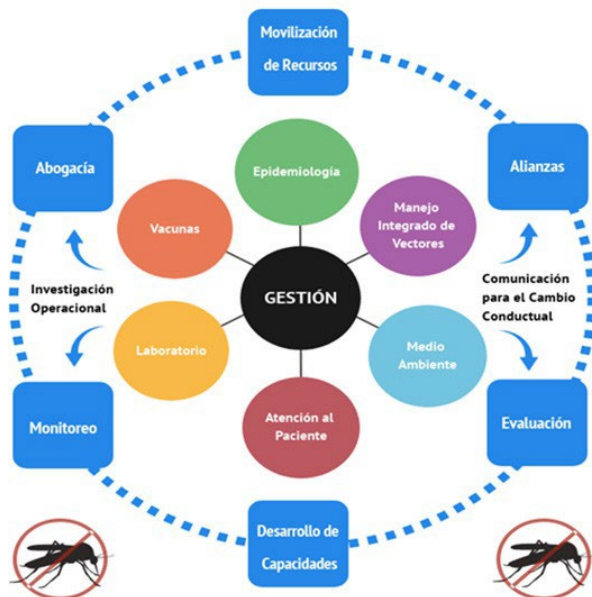
ESTRATEGIA DE GESTIÓN INTEGRADA DE ARBOVIROSIS

La gestión integrada (EGI-Arbovirosis) es un modelo metodológico para la planificación, organización, ejecución, el seguimiento y la evaluación de estrategias orientadas a la vigilancia, prevención y el control de las enfermedades arbovirales con una visión integrada, intra e interinstitucional, multidisciplinaria y transectorial.⁸

⁷ MSAL. Boletín Epidemiológico Nacional. 2024; 707 (SE22). Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/boletin-epidemiologico-nacional/boletines-2024>

⁸ Organización Panamericana de la Salud. Estrategia de gestión integrada para la prevención y el control de las enfermedades arbovirales en las Américas. 2019. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/estrategia-gestion-integrada-para-prevencion-control-enfermedades-arbovirales-americanas>

Estrategia de gestión integrada dengue y otras arbovirosis. Componentes, ejes transversales y factores facilitadores.



Fuente: <https://www.paho.org/es/temas/dengue/estrategia-gestion-integrada-para-prevencion-control-dengue>

Una de las principales medidas para controlar y prevenir la transmisión del dengue es el control de vectores. El *Aedes aegypti* es el principal vector del virus del dengue pero también del virus de la fiebre amarilla en su ciclo urbano, el virus de la fiebre chikungunya y del Zika también, lo que requiere intensificación de acciones de control y prevención. Estas acciones, junto con el diagnóstico oportuno y la atención adecuada de los casos, ayudan a reducir la morbilidad por dengue y otras arbovirosis.

El mosquito *Aedes aegypti* está ampliamente distribuido en el país y está, actualmente, en un proceso de expansión territorial como consecuencia del cambio climático que genera condiciones ambientales favorables para su desarrollo y proliferación. Otros factores que favorecen dicha expansión son el crecimiento desordenado de los centros urbanos y debilidades en infraestructura y servicios sanitarios básico, como el suministro regular y continuo de agua (acceso a red pública de agua corriente) y la recolección y disposición

adecuada de residuos sólidos (acceso a desagüe y descarga de agua del inodoro a red pública).^{9, 10} En este contexto, resulta fundamental intensificar las estrategias de prevención vectorial a partir del compromiso de la población y la conformación de redes que permitan la eliminación de los potenciales criaderos del mosquito, dado que es una especie que coloca sus huevos en las paredes de contenedores artificiales que pueden acumular agua.

El **plan nacional de preparación y respuesta integral a epidemias de dengue y otras enfermedades arbovirales** es un insumo orientador para delinear acciones de prevención y control en los diferentes niveles de gestión: nacional, jurisdiccional y local. En este marco, las acciones se sitúan en cuatro fases: una de preparación (que se lleva a cabo en el período entre epidemias), una de alerta temprana (que comienza con la detección de un aumento en el registro de casos), una de respuesta a la epidemia (que se activa durante el momento de mayor circulación del virus) y una de recuperación (que se centra en evaluar el proceso, restaurar el sistema y prepararse para futuros brotes).¹¹

9 Tapia-López, E., Bardach, A., Ciapponi, A., Alcaraz, A., García-Perdomo, H. A., Ruvinsky, S., & Belizán, M. (2019). Experiencias, barreras y facilitadores en la implementación de intervenciones de control del *Aedes aegypti* en América Latina y Caribe: estudio cualitativo. *Cadernos De Saúde Pública*, 35(5).

10 López MS, Gómez AA, Müller GV, Walker E, Robert MA, Estallo EL. Relationship between Climate Variables and Dengue Incidence in Argentina. *Environ Health Perspect*. 2023 May;131(5):57008

11 MSAL. Plan de preparación y respuesta integral a Epidemias de Dengue y otras Enfermedades Arbovirales. Año 2024. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/dengue/plan-estrategico-de-prevencion-y-control-de-dengue-2024-2025>

VACUNACIÓN CONTRA EL DENGUE EN ARGENTINA

En abril de 2023, la vacuna QDENGGA® del laboratorio Takeda fue aprobada en Argentina por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) para personas a partir de los 4 años de edad, con un esquema de dos dosis separadas de tres meses. Esta vacuna se comercializa en nuestro país desde octubre del año 2023.

Durante el año 2024, dado el contexto epidemiológico mencionado, diferentes gobiernos provinciales implementaron estrategias de vacunación pública contra el dengue. A su vez, diversas prepagas y entidades de la seguridad social han incorporado mecanismos para la cobertura de esta prestación a sus afiliados.

PROCESO DE EVALUACIÓN DE LA ESTRATEGIA NACIONAL DE VACUNACIÓN CONTRA EL DENGUE

Desde finales del año 2022, la Comisión Nacional de Inmunizaciones (CoNaIn)^{12,13} del Ministerio de Salud de la Nación (MSAL), a través de un grupo de trabajo que incluye a especialistas en la temática, junto a la Dirección de Epidemiología, la Dirección de Control de Enfermedades Transmitidas por Vectores, el Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas “Dr. Julio I. Maiztegui” (INEVH), el Instituto Nacional de Medicina Tropical (INMET), la Sociedad Argentina de Infectología (SADI) y la Sociedad Latinoamericana de Medicina del Viajero (SLAMVI), analizó la recomendación de la incorporación de una vacuna contra el dengue en el marco de la estrategia integrada EGI-Arbovirus como parte de las intervenciones sanitarias que contribuyen a reducir el impacto de la enfermedad en nuestro país.

Este análisis consideró distintos aspectos tales como la información

12 MSAL. Vacuna contra Dengue: Situación actual y Grupo de Trabajo. Presentación a CoNaIn del 03/08/2023. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/evaluacion-madurez-nitag-autoevaluacion-conain.pdf>

13 MSAL. Vacuna contra Dengue Posición del grupo de trabajo. Presentación a CoNaIn del 09/11/2023. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/conain-09-11-23-vacuna-contra-dengue-posicion-grupo-de-trabajo.pdf>

científica sobre las vacunas contra el dengue en una fase de desarrollo avanzado o comercialmente disponibles, las necesidades del sistema de salud y de las personas que podrían potencialmente beneficiarse de esta intervención. Por este motivo, fue requisito contar con información de calidad que permitiera valorar el potencial impacto de una estrategia de vacunación como una intervención de salud pública.

A lo largo del 2023, a través de revisiones bibliográficas, reuniones con los laboratorios productores y el análisis epidemiológico permanente a distintos niveles, el grupo de trabajo discutió la información correspondiente a tres vacunas tetravalentes contra el dengue en una fase de desarrollo avanzado o comercialmente disponibles (DENGVAxiA® del laboratorio Sanofi Pasteur, Butantan® del laboratorio MSD/NIH y QDENGGA® del laboratorio Takeda) en función de las necesidades del sistema de salud y de las personas que podrían beneficiarse de esta intervención.¹⁴ En este sentido, tras el proceso de evaluación se pudo identificar la potencial utilidad de las vacunas analizadas.¹⁵

En noviembre de 2023, la CoNaIn recomendó que, de implementarse la vacunación tetravalente contra el dengue, debe hacerse a través de una estrategia focalizada a nivel departamental considerando escenarios de alta transmisibilidad de la enfermedad como una intervención más de la EGI-Arbovirus.¹⁶ Para determinar qué departamento puede beneficiarse mayormente del insumo, avaló el uso de indicadores tales como la incidencia acumulada, densidad poblacional, determinantes sociales de la salud, acceso a una atención de calidad y otros que se relacionen a la incorporación de este insumo a la estrategia más general de control de arbovirosis.¹⁷

14 MSAL. Vacuna contra Dengue: Situación actual y Grupo de Trabajo. Presentación a CoNaIn del 03/08/2023. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/evaluacion-madurez-nitag-autoevaluacion-conain.pdf>

15 En nuestro país, la incorporación de una nueva vacuna como estrategia de salud pública es producto de una evaluación cuidadosa llevada a cabo por un grupo de especialistas en la temática. Cada vacuna es ponderada no sólo en función de su eficacia (cómo actúa la vacuna en estudios clínicos), seguridad (si causa o no daño a la salud) y efectividad (cómo actúa en el mundo real), sino además del probable impacto sanitario, social, ético y económico frente a su incorporación en escenarios epidemiológicos concretos.

16 MSAL. Vacuna contra Dengue Posición del grupo de trabajo. Presentación a CoNaIn del 09/11/2023. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/conain-09-11-23-vacuna-contra-dengue-posicion-grupo-de-trabajo.pdf>

17 Para más información ver: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/salud-presento-el-plan-de-trabajo-para-el-abordaje-integral-del-dengue-2024-2025>

Con el objetivo de disminuir la morbi-mortalidad por dengue en Argentina, siguiendo las recomendaciones de la CoNaiN¹⁸, el Ministerio de Salud de la Nación ha definido en mayo de 2024 avanzar en una política integral para el abordaje del dengue para fortalecer las acciones de prevención durante todo el año y frente a la próxima temporada, incluyendo una *estrategia de vacunación focalizada en zonas de alta circulación histórica, en diálogo con las provincias y a partir de la transferencia de recursos por cumplimiento de metas*.

La estrategia focalizada de vacunación conducida por el nivel nacional tiene como población objetivo las personas de 15 a 39 años que residen en departamentos priorizados según carga histórica de enfermedad, densidad poblacional y otros indicadores socio-sanitarios. Se avanzará por etapas iniciando con la población de 15 a 19 años, de acuerdo con la disponibilidad de vacunas y según las estrategias ya implementadas por las jurisdicciones. Es fundamental el comienzo antes del período de mayor circulación viral para completar el esquema previsto, dado que no hay datos actuales disponibles sobre la eficacia de campañas reactivas para el control de brotes o epidemias. Esta estrategia debe acompañarse de una vigilancia intensificada de la seguridad de la vacuna y en el desarrollo de estudios económicos y de efectividad.

Ver Anexo 1: Nota técnica sobre la definición de la población objetivo y la priorización de departamentos.

18 MSAL. Vacuna contra Dengue Posición del grupo de trabajo. Presentación a CoNaiN del 11/04/2024. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/inmunoprevenibles/actas-y-presentaciones-de-las-reuniones-conain/actas-reuniones-conain-2024>

VACUNA TETRAVALENTE CONTRA EL DENGUE DEL LABORATORIO TAKEDA

La vacuna TAK-003, inicialmente desarrollada por la Universidad Mahidol (Tailandia) y patrocinada por el laboratorio Takeda, es la vacuna posteriormente comercializada bajo el nombre QDENG®. 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, la falta de evidencia directa para desenlaces clínicos en adultos mayores y las potenciales preocupaciones sobre su eficacia y seguridad a largo plazo (en especial para los serotipos DENV-3 y DENV-4, de baja circulación en Latinoamérica) justifican la realización de más estudios.

Immunogenicidad

Los estudios de inmunogenicidad mostraron que a diferencia de la infección natural por DENV, la vacuna tetraivalente provoca memoria celular de tipo B tetraivalente. Es decir, los 4 componentes de TAK-003 contribuyen a dicha respuesta después de la vacunación.^{19,20} Esto es apoyado por ensayos clínicos de fase II que evidenciaron que en personas de 4 a 16 años residentes de áreas endémicas, independientemente del número de dosis, TAK-003 indujo respuestas inmunitarias contra los cuatro serotipos del dengue, sin importar el estatus previo de infección, que persistieron durante al menos 48 meses después de la vacunación. La respuesta inmune fue mayor para el serotipo DENV-2.^{21,22}

Eficacia clínica

La vacuna TAK-003 mostró alta eficacia contra el dengue confirmado virológicamente y la hospitalización por dengue en estudios clínicos

19 Sharma M, Glasner DR, Watkins H, Puerta-Guardo H, Kassa Y, Egan MA, Dean H, Harris E. Magnitude and Functionality of the NS1-Specific Antibody Response Elicited by a Live-Attenuated Tetraivalent Dengue Vaccine Candidate. *J Infect Dis.* 2020 Mar 2;221(6):867-877

20 Michlmayr D, Andrade P, Nascimento EJM, Parker A, Narvekar P, Dean HJ, Harris E. Characterization of the Type-Specific and Cross-Reactive B-Cell Responses Elicited by a Live-Attenuated Tetraivalent Dengue Vaccine. *J Infect Dis.* 2021 Feb 3;223(2):247-257.

21 Sáez-Llorens X, Tricou V, Yu D, Rivera L, Tuboi S, Garbes P, Borkowski A, Wallace D. Safety and immunogenicity of one versus two doses of Takeda's tetraivalent dengue vaccine in children in Asia and Latin America: interim results from a phase 2, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Infect Dis.* 2017 Jun;17(6):615-625.

22 Tricou V, Sáez-Llorens X, Yu D, Rivera L, Jimeno J, Villarreal AC, Dato E, Saldaña de Suman O, Montenegro N, DeAntonio R, Mazara S, Vargas M, Mendoza D, Rauscher M, Brose M, Lefevre I, Tuboi S, Borkowski A, Wallace D. Safety and immunogenicity of a tetraivalent dengue vaccine in children aged 2-17 years: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2020 May 2;395(10234):1434-1443.

realizados en personas de 4 a 16 años que viven en áreas endémicas. Para las personas de 17 a 60 años, la eficacia clínica se ha inferido de la observada en personas de 4 a 16 años, extrapolando los datos de inmunogenicidad.²³ No hay datos sobre eficacia clínica en personas mayores de 60 años y limitados para personas con afecciones médicas crónicas.

Respecto al grupo de 4 a 16 años residentes de áreas endémicas, los datos del ensayo clínico de fase III (DEN-301) aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, realizado en 5 países de América Latina (Brasil, Colombia, República Dominicana, Nicaragua, Panamá) y 3 países de Asia (Sri Lanka, Tailandia, Filipinas), permitió evaluar la eficacia general de la vacuna contra el síndrome febril por dengue confirmado por PCR y la hospitalización por dengue confirmado por PCR hasta los 48 meses de seguimiento a través de vigilancia activa.^{24,25,26} Se aleatorizó a un total de 20.099 personas a recibir TAK-003 o placebo (proporción 2:1), independientemente de la infección previa por dengue.

Los resultados mostraron que la eficacia clínica de TAK-003 contra el dengue varió según la gravedad de la enfermedad, el estado serológico previo, el serotipo y el tiempo de evolución de aplicada la vacuna. En el análisis anual hasta cuatro años y medio después de la segunda dosis, la eficacia clínica para prevenir síndrome febril por dengue confirmado por PCR fue mostrada para los cuatro serotipos en personas seropositivas para dengue al inicio del estudio, con valores variables para cada serotipo a predominio de DENV-2. En las personas con serología basal negativa, se mostró una eficacia clínica para prevenir síndrome febril por dengue confirmado por PCR para DENV-1 y, sobretodo para DENV-2, pero no se demostró para DENV-3 y no pudo evaluarse para DENV-4 debido a la menor incidencia de casos.

23 LeFevre I, Bravo L, Folschweiller N, Medina EL, Moreira ED Jr, Nordio F, Sharma M, Tharenos LM, Tricou V, Watanaveeradej V, Winkle PJ, Biswal S. Bridging the immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003) from children and adolescents to adults. NPJ Vaccines. 2023 May 25;8(1):75.

24 Biswal S, Reynales H, Saez-Llorens X, Lopez P, Borja-Tabora C, Kosalaraksa P, Sirivichayakul C, Watanaveeradej V, Rivera L, Espinoza F, Fernando R, Luz K, Venâncio da Cunha R, Jimeno J, López-Medina E, Borkowski A, Brose M, Rauscher M, LeFevre I, Bizajeva S, Bravo L, Wallace D; TIDES Study Group. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents. N Engl J Med. 2019 Nov 21;381(21):2009-2019.

25 Biswal S, Borja-Tabora C, Martínez Vargas L, Velásquez H, Theresa Alera M, Sierra V, Johana Rodríguez-Arenales E, Yu D, Wickramasinghe VP, Duarte Moreira E Jr, Fernando AD, Gunasekera D, Kosalaraksa P, Espinoza F, López-Medina E, Bravo L, Tuboi S, Hutagalung Y, Garbes P, Escudero I, Rauscher M, Bizajeva S, LeFevre I, Borkowski A, Saez-Llorens X, Wallace D; TIDES study group. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4-16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020 May 2;395(10234):1423-1433.

26 Rivera L, Biswal S, Sáez-Llorens X, Reynales H, López-Medina E, Borja-Tabora C, Bravo L, Sirivichayakul C, Kosalaraksa P, Martínez Vargas L, Yu D, Watanaveeradej V, Espinoza F, Dietze R, Fernando L, Wickramasinghe P, Duarte Moreira Jr E, Fernando AD, Gunasekera D, Luz K, Venâncio da Cunha R, Rauscher M, Zent O, Liu M, Hoffman E, LeFevre I, Tricou V, Wallace D, Alera M, Borkowski A. Three-year Efficacy and Safety of Takeda's Dengue Vaccine Candidate (TAK-003). Clin Infect Dis. 2022 Aug 24;75(1):107-117.

De esta forma, es posible que no se obtenga una protección contra todos los serotipos del DENV en todas las personas vacunadas, pudiendo además disminuir en el tiempo. **Se recomienda continuar con las medidas de protección personal contra las picaduras de mosquitos después de la vacunación.** Las personas deben consultar a un servicio de salud en caso de desarrollar síntomas compatibles con dengue.

Eficacia de la vacuna TAK-003 para prevenir síndrome febril por dengue confirmado por PCR y la hospitalización por dengue confirmado por PCR según estado serológico basal para dengue a 30 días de aplicada la segunda dosis en personas de 4 a 16 años de países endémicos. Estudio DEN-301. Intervalos anuales.

		Eficacia clínica para prevenir síndrome febril por dengue confirmado por PCR (IC 95%) N = 19,021 (a)	Eficacia clínica para prevenir hospitalización por dengue confirmado por PCR (IC 95%) N = 19,021 (a)
Año 1 (b)	Global	80.2 (73.3, 85.3)	95.4 (88.4, 98.2)
	Según serología basal		
	- Seropositivo	82.2 (74.5, 87.6)	94.4 (84.4, 98.0)
	- Seronegativo	74.9 (57.0, 85.4)	97.2 (79.1, 99.6)
Año 2 (c)	Global	56.2 (42.3, 66.8)	76.2 (50.8, 88.4)
	Según serología basal		
	- Seropositivo	60.3 (44.7, 71.5)	85.2 (59.6, 94.6)
	- Seronegativo	45.3 (9.9, 66.8)	51.4 (-50.7, 84.3)
Año 3 (d)	Global	45.0 (32.9, 55.0)	70.8 (49.6, 83.0)
	Según serología basal		
	- Seropositivo	48.7 (34.8, 59.6)	78.4 (57.1, 89.1)
	- Seronegativo	35.5 (7.4, 55.1)	45.0 (-42.6, 78.8)
Año 4 (e)	Global	62.8 (41.4, 76.4)	96.4 (72.2, 99.5)
	Según serología basal		
	- Seropositivo	64.1 (37.4, 79.4)	94.0 (52.2, 99.3)
	- Seronegativo	60.2 (11.1, 82.1)	No provista

(a) El número de personas evaluadas en cada año es diferente; (b) El año 1 se refiere a 11 meses que comienzan 30 días después de la segunda dosis; (c) El año 2 se refiere a 13 a 24 meses después de la segunda dosis; (d) El año 3 se refiere a 25 a 36 meses después de la segunda dosis.; (e) El año 4 se refiere a 37 a 48 meses después de la segunda dosis.

Fuente: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/qdenga>

Eficacia de la vacuna TAK-003 para prevenir el síndrome febril

por dengue confirmado por PCR y la hospitalización por dengue confirmado por PCR general y según estado serológico basal para dengue global y según serotipo desde la primera dosis hasta 54 meses después de la segunda dosis en personas de 4 a 16 años de países endémicos. Estudio DEN-301.

	TAK-003 n/N	Placebo n/N	Eficacia clínica para prevenir sín-drome febril por dengue confirmado por PCR (IC 95%) (a)	TAK-003 n/N	Placebo n/N	Eficacia clínica para prevenir hospitalización por dengue confirmado por PCR (IC 95%) (a)
General	442/13,380	547/6,687	61.2 (56.0, 65.8)	46/13,380	142/6,687	84.1 (77.8, 88.6)
Seronegativo inicial, N=5,546						
Global	147/3,714	153/1,832	53.5 (41.6, 62.9)	17/3,714	41/1,832	79.3 (63.5, 88.2)
DENV-1	89/3,714	79/1,832	45.4 (26.1, 59.7)	6/3,714	14/1,832	78.4 (43.9, 91.7)
DENV-2	14/3,714	58/1,832	88.1 (78.6, 93.3)	0/3,714	23/1,832	100 (88.5, 100) (b)
DENV.3	36/3,714	16/1,832	-15.5 (-108.2, 35.9)	11/3,714	3/1,832	-87.9 (-573.4, 47.6)
DENV-4	12/3,714	3/1,832	-105.6 (-628.7, 42.0)	0/3,714	1/1,832	NP (c)
Seropositivo inicial, N=14,517						
Global	295/9,663	394/4,854	64.2 (58.4,69.2)	29/9,663	101/4,854	85.9 (78.7, 90.7)
DENV-1	133/9,663	151/4,854	56.1 (44.6, 65.2)	16/9,663	24/4,854	66.8 (37.4, 82.3)
DENV-2	54/9,663	135/4,854	80.4 (73.1, 85.7)	5/9,663	59/4,854	95.8 (89.6, 98.3)
DENV.3	96/9,663	97/4,854	52.3 (36.7, 64.0)	8/9,663	15/4,854	74.0 (38.6, 89.0)
DENV-4	12/9,663	20/4,854	70.6 (39.9, 85.6)	0/9,663	3/4,854	NP (c)

(a)Análisis exploratorios, el estudio no fue potenciado ni diseñado para demostrar una diferencia entre la vacuna y el grupo placebo.(b) Aproximado utilizando un IC del 95 % unilateral (c) No se proporcionó la estimación de efectividad vacunal ya que se observaron menos de 6 casos, tanto para TAK-003 como para placebo.

Fuente: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/qdenga>

Seguridad

Se evaluó la seguridad de la vacuna TAK-003 en personas de 4 a 60 años, a través de análisis de datos de cinco ensayos clínicos, tanto de fase II como de fase III. Se incluyeron 14.607 sujetos vacunados (TAK-003) y 7.167 que habían recibido placebo. Los eventos adversos (EA) locales y sistémicos más comunes fueron dolor en el sitio de la inyección (43% para TAK-003 y 26% para placebo) y dolor de cabeza (34% y 30%, respectivamente). Los EA en el sitio de la inyección fueron en su mayoría leves y se resolvieron en 1-3 días. Los EA no solicitados y los EA que llevaron a la interrupción ocurrieron con una frecuencia similar en ambos grupos, mientras que hubo menos eventos adversos graves (EAG) en los receptores de TAK-003 (6% vs. 8% para placebo). Cuatro de los 5 EAG relacionados (que incluyen hipersensibilidad, fiebre del dengue y fiebre hemorrágica del dengue) ocurrieron en el grupo de placebo. No se consideró que ninguna muerte estuviera relacionada con la vacuna. Los análisis por subgrupos no mostraron diferencias en la seguridad según la serostatus basal o el género, aunque el análisis por edad indicó tasas de reactogenicidad local más altas en adolescentes (46% para TAK-003 y 28% para placebo) y adultos (56% y 19%, respectivamente) que en niños (37% y 25%, respectivamente). La vacuna fue bien tolerada en todos los subgrupos analizados, incluyendo diferencias en edad, género y serostatus basal del dengue.²⁷

No hay datos sobre eficacia clínica en personas mayores de 60 años.

Efectividad

Aún no se cuenta con estudios que estimen la efectividad de la vacuna TAK-003®.

27 S.S. Patel, M. Rauscher, M. Kudela, H. Pang. Clinical safety experience of TAK-003 for dengue fever: a new tetravalent live attenuated vaccine candidate Clin Infect Dis, 76 (3) (2023), pp. e1350-e1359)

ESTRATEGIA FOCALIZADA DE VACUNACIÓN CONTRA EL DENGUE COORDINADA POR EL NIVEL NACIONAL

Propósito

Disminuir la morbi-mortalidad por dengue en población residente de los departamentos priorizados²⁸

Objetivo

Lograr esquemas completos de vacunación en la población objetivo previo al momento de mayor incidencia de la enfermedad.

Población objetivo

La estrategia está destinada a la población de 15 a 39 años.

Se recomienda dar inicio con la población de 15 a 19 años y avanzar por grupos etarios según el cumplimiento de metas planteadas en la microplanificación.

Ver Anexo 1: Nota técnica sobre la definición de la población objetivo y la priorización de departamentos.

En el marco de un escenario epidemiológico dinámico, el comportamiento ya no estacional de la enfermedad en algunas jurisdicciones del país y la generación constante de nueva evidencia a partir del uso de la vacuna QDENGGA® en su fase de comercialización, estos lineamientos podrán ser reorientados en función de alcanzar una mayor efectividad en la estrategia de vacunación contra el dengue.

28 Si bien el nivel nacional realizó un análisis para la priorización de departamentos en base a la carga histórica de enfermedad, densidad poblacional y otros indicadores socio-sanitarios, que determinó la distribución inicial de las dosis disponibles para esta estrategia, cada una de las jurisdicciones podrá administrar los insumos de acuerdo a su propio proceso de microplanificación.

CARACTERÍSTICAS DE LA VACUNA, ESQUEMAS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Agente inmunizante

La vacuna tetravalente contra el dengue es una vacuna a virus vivos atenuados. Se trata de una formulación basada, en el caso de los componentes 1, 3 y 4, en una recombinación entre el genoma de una cepa atenuada de DENV-2, a la que se le reemplazaron los genes de la pre membrana y la envoltura por los respectivos de aquellos. El componente 2, de tal manera, es homólogo. Además, la potencia de cada uno de los cuatro componentes es diferente, siendo la mayor la correspondiente al serotipo 4 y la menor, la del 2.²⁹ Una vez reconstituida la vacuna liofilizada con el solvente, una dosis de vacuna (0,5 mL) posee los siguientes virus vivos y atenuados:

DENV-1	≥ 3.3 log ₁₀ UFP/dosis
DENV-2	≥ 2.7 log ₁₀ UFP/dosis
DENV-3	≥ 4.0 log ₁₀ UFP/dosis
DENV-4	≥ 4.5 log ₁₀ UFP/dosis

UFP: Unidades formadoras de placa

Excipientes

- Polvo: α,α-Trehalosa, dihidrato; Poloxámero 407; Albúmina de suero humano; Fosfato dihidrógeno de potasio; Fosfato de hidrógeno disódico; Cloruro de potasio y Cloruro de sodio.
- Diluyente: Cloruro de sodio y agua para inyectable.

Vías de administración y esquema de vacunación

Se administra vía subcutánea en dosis de 0,5 mL en un esquema de 2 dosis con un intervalo mínimo de 3 meses (0 y 3 meses). Al momento, la necesidad de una dosis de refuerzo no ha sido definida, aunque se ha verificado una pérdida de eficacia progresiva en el tiempo.

29 European Medicines Agency (EMA). Qdenga®. Informes públicos europeos de evaluación: Información del producto. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/qdenga> https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/qdenga-epar-product-information_es.pdf

Forma farmacéutica

La vacuna tetraivalente contra el dengue es un polvo y diluyente para solución inyectable. Se presenta como **polvo en un vial de vidrio de dosis única** y **un diluyente en vial de vidrio**. El polvo y el diluyente deben mezclarse antes de su uso.



Aspecto

El polvo es compacto para suspensión de color blanco a blanquecino. El diluyente (0,22 % de solución de cloruro de sodio) es un líquido incoloro y transparente. Tras la reconstitución, es una solución transparente, de incolora a amarillo pálido, esencialmente sin partículas extrañas.

Coadministración

La vacuna QDENGAR[®] es una nueva herramienta en la prevención del dengue. Por tratarse de una vacuna de reciente introducción, se sugieren las siguientes consideraciones para su coadministración con otras vacunas, debido a que se continúa evaluando su perfil de seguridad y eficacia en la práctica clínica.

Existe evidencia que respalda la coadministración de la vacuna QDENGAR[®] junto con las vacunas contra la Hepatitis A y la Fiebre Amarilla.^{30, 31} Además, la vacuna contra el dengue podría administrarse simultáneamente con vacunas inactivadas incluidas en el Calendario Nacional de Vacunación. En el caso de la vacuna contra la fiebre amarilla, esta deberá administrarse el mismo día o esperar un intervalo de al menos 30 días, dado que es una vacuna atenuada. Para el resto de las vacunas atenuadas, con excepción de la fiebre amarilla, se recomienda esperar un mes antes de la aplicación, hasta que se disponga de más datos sobre su coadministración.

Si se aplica el mismo día que otras vacunas inactivadas inyectables, deberán administrarse en sitios de aplicación diferentes. En caso de coadministración, se puede aplicar en el otro brazo o en el mismo brazo, con una distancia mínima de 2,5 cm entre ambos sitios de inyección.

En personas que estén recibiendo tratamiento con inmunoglobulinas o productos sanguíneos que contengan inmunoglobulinas (como sangre o plasma), se recomienda esperar al menos seis (6) semanas, y preferentemente tres (3) meses, desde la finalización del tratamiento antes de administrar la vacuna, con el fin de evitar

30 V. Tricou, S. Eyre, M. Ramjee, P. Collini, Z. Mojares, E. Loeliger, et al. A randomized phase 3 trial of the immunogenicity and safety of coadministration of a live-attenuated tetravalent dengue vaccine (TAK-003) and an inactivated hepatitis a (HAV) virus vaccine in a dengue non-endemic country *Vaccine*, 41 (7) (2023), pp. 1398-1407

31 V. Tricou, B. Essink, J.E. Ervin, M. Turner, I. Escudero, M. Rauscher, et al. Immunogenicity and safety of concomitant and sequential administration of yellow fever YF-17D vaccine and tetravalent dengue vaccine candidate TAK-003: a phase 3 randomized, controlled study *PLoS Neglected Trop Dis*, 17 (3) (2023), Article e0011124

la neutralización de los virus atenuados presentes en la vacuna Qdenga®.

Conservación

- Conservar refrigerada entre +2 °C y +8 °C. No congelar. No exponer la vacuna a la luz solar.
- Conservar la vacuna en el embalaje exterior.
- Una vez reconstituido el vial monodosis, se recomienda aplicar el contenido de forma inmediata. Se debe desechar cualquier vial abierto cuyo contenido no haya sido utilizado dentro de las dos horas de su reconstitución (conservado hasta 32,5°C), anotando lote, vencimiento, hora y fecha correspondientes en el vial.
- Evitar que la vacuna se congele: antes de preparar la conservadora se debe realizar el acondicionamiento de los paquetes fríos (no deben tener escarcha por encima). Verificar esto antes de armar la conservadora o termo. Considerar que los paquetes fríos pueden exponer a las vacunas a temperaturas inferiores a 2°C, lo cual no es adecuado.
- Desvíos de cadena de frío: cualquier desvío de temperatura debe informarse al nivel inmediato superior, mantener siempre la vacuna en cuarentena, refrigerada entre +2°C y +8°C, identificada y rotulada. El informe debe incluir la descripción de los eventos que llevaron al mismo. El nivel central evaluará los datos y confirmará si la vacuna es adecuada para su uso o debe descartarse.
- No utilizar QDENGAR® después de la fecha de caducidad.

Efectos adversos

En los estudios clínicos, las reacciones notificadas con mayor frecuencia en personas de 4 a 60 años de edad fueron: dolor en el sitio de aplicación (50%), cefalea (35%), mialgia (31%), eritema en el lugar de la inyección (27%), malestar general (24%), astenia (20%) y fiebre (11%).

Las reacciones adversas generalmente fueron de leves a moderadas, ocurrieron dentro de los 2 días posteriores a la inyección, tuvieron una duración entre 1 a 3 días y fueron menos frecuentes después de la segunda dosis de la vacuna.

En la vigilancia de seguridad de la vacuna realizada en nuestro país, desde el 1 de enero hasta el 31 de julio de 2024, se han observado

eventos posteriores a la vacunación cuyos síntomas se asemejan a la enfermedad por el virus dengue salvaje. La mayoría de estos 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 infección por DENV salvaje. Sólo uno de estos eventos fue categorizado como grave ya que requirió internación, con evolución posterior favorable.

A partir de 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 fueron con fiebre y exantema concomitante.

Por otra parte, 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, durante la implementación de la estrategia de vacunación en Brasil se identificó una señal de seguridad para reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia que, a pesar de ser un evento raro, ha tenido una ocurrencia de casos superior a la observada con otras vacunas.³²

En nuestro país hasta el 31 de julio de 2024 se han notificado 17 reacciones alérgicas con vacuna QDENGAR[®] (tasa 8,15 cada 100.000 dosis aplicadas) y 3 eventos de anafilaxia (tasa 1,44 cada 100.000 dosis aplicadas). 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. De los casos de reacciones alérgicas, 9 eventos (45%) ocurrieron en menores de 18 años y 7 (35%) presentaban antecedente de alergia.

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 de la Nación recomienda:

- Evaluación de antecedentes de alergia: se debe realizar anamnesis con el fin de identificar antecedente de alergia grave, especialmente a vacunas y medicamentos o a una dosis previa.
- Observación post vacunación: se recomienda que las personas vacunadas sean observadas por un período posterior a la vacunación:

32 Ministério da Saúde. NOTA TÉCNICA N° 7/2024-CGFAM/DPNI/SVSA/MS. Disponible en: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/notas-tecnicas/2024/nota-tecnica-no-7-2024-cgfam-dpni-svsa-ms/>

- 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.
- En caso de haber tenido 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 alergista de cabecera y en caso de indicar la vacunación, deberá ser en ambiente controlado. **Ver Anexo 3: Vacunación de personas con antecedente de alergia y manejo de anafilaxia.**

Si bien no se han reportado eventos de enfermedad aumentada por la vacunación en los ensayos clínicos de la vacuna QDENGAR[®], es importante que **todos los eventos de dengue grave independientemente del tiempo transcurrido desde la vacunación sean notificados como ESAVI** para poder detectar señales de alerta para este evento.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes o hipersensibilidad a una dosis previa de la vacuna. **Ver Anexo 3: Vacunación de personas con antecedente de alergia y manejo de anafilaxia.**
- Inmunocompromiso congénito o inmunodeficiencia adquirida, incluido el uso de inmunosupresores, tratamientos biológicos, quimioterapia o dosis altas de corticosteroides sistémicos (más de 20 mg/día o de 2 mg/kg/día de prednisona o equivalentes por más de 14 días) dentro de las 4 semanas previas a vacunación.
- Infección por VIH sintomática o asintomática con evidencia de compromiso de la respuesta inmune.
- Embarazo.
- Lactancia.

Precauciones

- No existen datos sobre el uso de QDENGGA® en personas mayores de 60 años de edad.
- Los datos sobre el uso de QDENGGA® en personas con enfermedades crónicas son escasos; se sugiere evaluar cada caso según riesgo-beneficio.
- Las personas en edad fértil deben evitar el embarazo durante al menos un mes tras la vacunación. Recomendar a las personas que tengan intención de embarazo que retrasen la vacunación.
- Enfermedad aguda moderada o grave, con o sin fiebre: postergar la vacunación.
- La vacuna se debe administrar con precaución en personas con trombocitopenia o con trastorno hemorrágico, ya que se puede producir una hemorragia tras la administración.
- En caso de antecedente de reacciones alérgicas **leves o moderadas**, especialmente a vacunas o medicamentos, deberá realizarse una consulta al alergista de cabecera y en caso de indicar la vacunación, deberá ser en ambiente controlado.
- Reciente administración de gammaglobulina, sangre y hemoderivados que contienen anticuerpos: se recomienda postergar la vacunación por 3 a 11 meses, dependiendo de la dosis y el producto recibido.

VACUNACIÓN LUEGO DE LA INFECCIÓN POR DENGUE

La infección por dengue confiere una inmunidad homóloga a largo plazo para el serotipo infectante y una inmunidad heteróloga temporal para el resto de los tres serotipos, la cual puede variar entre seis meses hasta dos años. Se recomienda esperar 6 meses luego de la infección para iniciar la vacunación.

En caso de haberse aplicado una dosis y padecer dengue posteriormente, se recomienda esperar 3 meses desde el inicio de la enfermedad para completar el esquema.

ACCIONES PARA OPTIMIZAR LA VACUNACIÓN

Para lograr el objetivo, es fundamental llevar adelante a nivel jurisdiccional la microplanificación de la estrategia de vacunación contra el dengue, junto con el nivel local, para identificar la necesidad de recursos humanos e insumos que garanticen la vacunación, teniendo como meta el cumplimiento de esquemas completos previo al momento de mayor incidencia de la enfermedad.

En este marco, se llevará a cabo el análisis de situación para organizar la información, conocer los recursos disponibles y las características de los territorios, así como la programación y definición de tácticas de vacunación, cálculo de recursos requeridos para lograr las metas, estrategias para la carga de datos de forma oportuna, mapeo de actores con la promoción de alianzas con otros programas de salud, con la sociedad civil o con otros sectores.

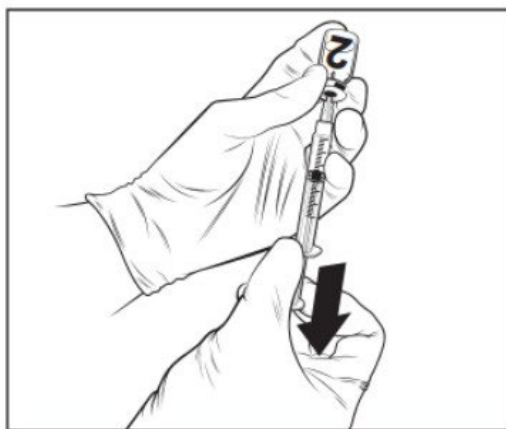
Ver Anexo 2: Microplanificación de la estrategia de vacunación contra el dengue.

PASOS PARA LA PREPARACIÓN

La vacuna tetravalente contra el dengue QDENGGA® es una vacuna de 2 componentes que consisten en un **vial de vidrio que contiene la vacuna liofilizada** y un **vial de vidrio que contiene el diluyente**. La vacuna liofilizada debe reconstituirse con el diluyente antes de la administración. No debe mezclarse con otras vacunas en la misma jeringa.

Para reconstituir la vacuna, sólo debe utilizarse el diluyente (solución de cloruro de sodio al 0,22%) suministrado con la vacuna, ya que no contiene conservantes ni otras sustancias antivíricas. Se debe evitar el contacto con conservantes, antisépticos, detergentes y otras sustancias antivíricas, ya que pueden inactivar la vacuna.

Se deben retirar de la heladera el vial de la vacuna liofilizada y el vial del diluyente y colocarlos a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos.



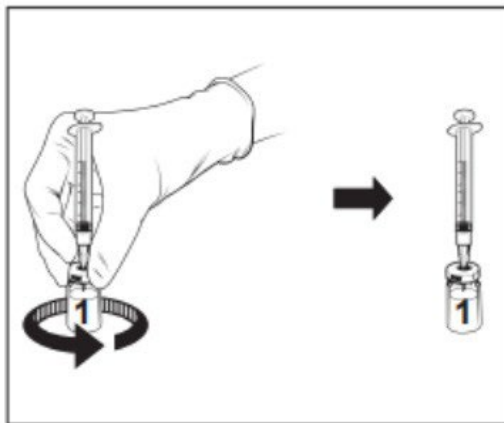
2: Vial de diluyente

- Se deben retirar las tapas de ambos viales y limpiar las superficies de los tapones con un algodón con solución fisiológica o agua segura y dejar evaporar.
- Se debe conectar una aguja esteril en una jeringa esteril de 3 ml ó de 5ml e insertar la aguja en el vial del diluyente. La aguja recomendada es de 23G.
- Se debe aspirar lentamente todo el contenido del frasco direccionándolo hacia abajo.



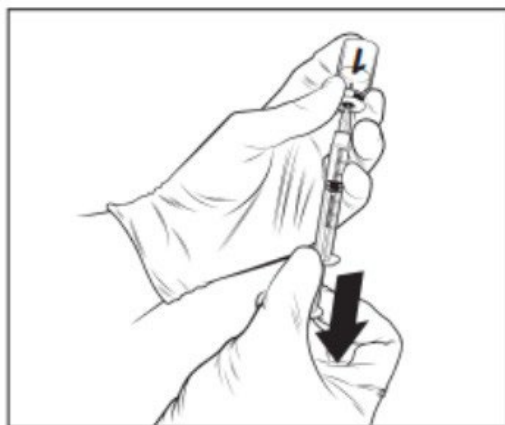
1: Vial de vacuna liofilizada

- Se debe insertar la aguja de la jeringa con el diluyente en el vial de la vacuna liofilizada.
- Se debe direccionar el flujo del diluyente lateralmente al frasco y presionar lentamente el émbolo para reducir la posibilidad de que se formen burbujas.



1: Vacuna reconstituida

- Se debe sostener el ensamblaje del vial con la jeringa con la aguja conectada sobre una superficie plana y homogeneizar suavemente en ambas direcciones. **NO AGITAR**, ya que se pueden formar burbujas en el producto reconstituido.
- Se debe dejar reposar el vial con la jeringa con la aguja conectada durante un tiempo hasta que la solución se aclare. Esto dura de unos 30 a 60 segundos. Tras la reconstitución, es una solución transparente, de incolora a amarillo pálido, esencialmente sin partículas extrañas. **DESCARTAR** el producto en caso de presentar un color o partículas extrañas.



1: Vacuna reconstituida

- Se debe aspirar todo el volumen de la solución reconstituida de la vacuna con la misma jeringa hasta que aparezca una burbuja de aire en la jeringa.
- Se debe retirar del vial el ensamblaje de la jeringa con la aguja conectada.
- Se debe sostener la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba, golpear con suavidad el lado de la jeringa para llevar la burbuja de aire a la parte superior, desechar la aguja conectada y reemplazarla por una nueva estéril, y expulsar la burbuja de aire hasta que se forme una pequeña gota de líquido en la parte superior de la aguja. Se debe cambiar la aguja por la indicada para la aplicación subcutánea. La aguja recomendada es de 25G de 16 mm.
- La vacuna debe ser administrada inmediatamente después de la reconstitución.

Fuente: Prospecto de la vacuna QDENG®. La imagen es ilustrativa, corresponde aclarar que las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) indican que no es requerido el uso de guantes en forma habitual, a menos que la vacunadora o vacunador tenga lesiones en las manos.

La vacuna se debe administrar inmediatamente tras la reconstitución. Se ha demostrado su estabilidad fisicoquímica durante el uso por un periodo de 2 horas a temperatura ambiente (hasta 32,5 °C) desde el momento de la reconstitución del vial de la vacuna. Una vez transcurrido este período, la vacuna debe desecharse. No se debe volver a introducir en la heladera. Desde el punto de vista microbiológico, la vacuna debe utilizarse de inmediato, si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación serán responsabilidad del usuario.

Descarte de materiales

- No volver a tapar la aguja.
- Llenar bolsas y descartadores sólo hasta sus $\frac{3}{4}$ partes.
- No mezclar cortopunzantes con viales de vacunas ya que se trata de dos corrientes de residuos diferentes.

Materiales punzantes: Después del uso, los materiales punzantes se introducirán en recipientes rojos de un solo uso, tipo “descartadores de punzocortantes”, que deberán ser de polietileno de alta densidad, con tapa que permita el cierre de forma hermética.

Viales de vacunas: Se descartan para ser tratados como residuos de medicamentos (Y3), por lo que se deberá utilizar el descartador amarillo, o bien un descartador que se identifique para la corriente de residuos peligrosos.

Jeringas con agujas removibles: El procedimiento adecuado es acercar la jeringa con la aguja al descartador rojo y descartar la aguja utilizando la boca autoexpulsora.

Jeringa, gasa y algodón: Se desechan en la bolsa correspondiente, considerando la corriente de residuos biopatogénicos (Y1) o químicos peligrosos (Y3).

REGISTRO DE DOSIS APLICADAS

De acuerdo a la Ley 27.491 de Control de Enfermedades Prevenibles por Vacunación, al igual que lo indicado para otras vacunas, cada dosis aplicada de la vacuna contra el dengue QDENGGA® debe ser registrada en el Registro Federal de Vacunación Nominalizado (NOMIVAC) con su respectivo número de lote, para poder monitorear la utilización de este insumo con fines sanitarios y con la ventaja adicional, de que la persona vacunada puede visualizarla en la aplicación Mi Argentina.

El análisis del avance de metas permite al nivel operativo evaluar el cumplimiento periódico de la planificación planteada. Todos los niveles (local, departamental, jurisdiccional y nacional) deberán realizar el avance de metas para el seguimiento de dosis aplicadas en la población objetivo total y por grupo de edad en forma diaria y semanal, para la detección y reorientación oportuna de estrategias en la búsqueda de la población pendiente de vacunar.

Para facilitar el análisis, desde el equipo de datos de DiCEI se compartirá, periódicamente, un informe de dosis aplicadas de la vacuna. El análisis incluirá: dosis aplicadas por jurisdicción desagregadas por departamento y por grupos de edades simples. Esta información estará también disponible en la nube para el uso de cada jurisdicción.

El registro por parte de efectores de salud pertenecientes al sector público y de la seguridad social deberá realizarse bajo el esquema de “Zona endémica”, mientras que los registros pertenecientes al sector privado deberá realizarse bajo el esquema de “Prescripción médica”.

El registro forma parte del acto vacunal. Todas las dosis aplicadas deben ser registradas nominalmente en NOMIVAC por usuarios directos o en sistemas propios transfiriendo las dosis asentadas por medio de interoperabilidad.

Vías de reporte de personas vacunadas con vacuna QDENGAR[®]

El registro deberá ser exclusivamente nominal y el monitoreo de los reportes se hará desde NOMIVAC.

I-Registro en NOMIVAC directo: Realizar el registro de las dosis aplicadas en el Registro Federal de vacunación NOMIVAC, por medio del formulario web y/o App NOMIVAC:

1. FAD (Formulario Alta Disponibilidad) **SUGERIDO!**
2. Formulario tradicional (SISA).
3. APP NOMIVAC on/off line (en y fuera de línea).

II-Registro en línea en sistemas provinciales: las jurisdicciones que utilizan RNVe (Registro Nominal de Vacunación electrónico) propios, notificarán a NOMIVAC por medio del servicio web WS200 disponible (interoperabilidad). Para la actualización de codificaciones auxiliares de vacunas, podrán realizarlo mediante el consumo del WS204.

TRAZABILIDAD

Esta es una herramienta que permite registrar y realizar el seguimiento desde el origen hasta el destino final de las vacunas. La vacuna contra el Dengue QDENGAR®, de acuerdo a la Disposición de ANMAT 1831/12 art.12, requiere trazabilidad. Por este motivo, el envío será informado por el Operador Logístico de la DiCEI a cada Número de Localización Mundial (GLN) o Código de Ubicación Física de Establecimiento (CUFE) comunicado por la Jefa o Jefe PAI, perteneciente a cada Cámara jurisdiccional. Ante consultas relacionadas con el Sistema Nacional de trazabilidad administrada por ANMAT dirigir las a: trazabilidad@gmail.com

VIGILANCIA DE EVENTOS ADVERSOS SUPUESTAMENTE ATRIBUIBLES A LA VACUNACIÓN O INMUNIZACIÓN (ESAVI)³³

La aprobación de la vacuna QDENGAR® se realizó en base a los datos sobre eficacia y seguridad de los estudios de desarrollo de fase III. Es importante considerar que a partir del uso de una vacuna en su fase de comercialización pueden observarse eventos adversos de baja frecuencia que no fueron detectados durante el desarrollo por el limitado número de participantes de los ensayos clínicos.

Es por ello que es importante que todos los eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) detectados por el personal de salud en personas que hayan recibido esta vacuna se notifiquen a la plataforma SISA de acuerdo con la sistemática habitual para estos eventos.

Un ESAVI se define como cualquier situación de salud (signo, hallazgo anormal de laboratorio, síntoma o enfermedad) desfavorable y no intencionada que ocurra luego de la vacunación o inmunización y que no necesariamente tiene una relación causal con el proceso de vacunación o con la vacuna.

Toda persona que integre el equipo de salud que asista al evento tiene la responsabilidad de garantizar su notificación al Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentina (SISA) a través de la

³³ Ministerio de Salud de Argentina. (2023). Manual de Vigilancia de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización en Argentina. Recuperado de <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/manual-de-vigilancia-de-eventos-supuestamente-atribuibles-la-vacunacion-o-inmunizacion-en-argentina-febrero-2023>

ficha de notificación en línea disponible en <https://sisa.msal.gov.ar/sisa/#sisa>. No se requiere tener clave de usuario, solo matrícula profesional de personal de la salud: medicina, enfermería, farmacia o bioquímica.

Esta ficha es la única vía de notificación disponible en el sistema, la misma incluye los datos de la persona que notifica, la persona que presenta el evento, la o las vacunas (tipo, marca, lote, fecha de vacunación, aparición y notificación de ESAVI), características del cuadro clínico, datos de laboratorio, imágenes, evolución clínica incluyendo si no se produjera la resolución de este, secuelas y/o fecha de fallecimiento.

Es imprescindible que los eventos graves se notifiquen dentro de las 48 horas y los no graves dentro de los 7 días.³⁴ En caso de ser detectados fuera de estos intervalos, igualmente deben ser notificados.

Se recuerda que las tareas de análisis, investigación y clasificación del evento es realizada por los responsables de la vigilancia de seguridad tanto a nivel jurisdiccional como central y no se debe retrasar la notificación aguardando el diagnóstico del evento.

Por otra parte, se debe instar a las personas vacunadas contra el dengue con QDENGAR® a consultar a un efector de salud frente a la aparición de **un ESAVI** hasta **tres meses** luego de la vacunación para que se realice la correspondiente notificación en la plataforma del SISA y se proceda a su estudio.

La notificación de ESAVI al SISA corresponde a efectores de salud pertenecientes al sector público, privado y de la seguridad social. No se requiere usuario SISA, solo una matrícula de personal de la salud (medicina, enfermería o farmacia/bioquímica).

Para el caso de personas vacunadas contra dengue con QDENGAR® que presenten un episodio de **dengue grave** posterior a la vacunación, se debe notificar el ESAVI **independientemente del tiempo transcurrido** desde la vacunación y del número de dosis recibidas. En estos casos, debe consignarse con precisión el antecedente vacunal en la ficha epidemiológica y en la pestaña de epidemiología del evento en el SNVS 2.0. A su vez, debe notificarse como ESAVI en la plataforma SISA.

34 Se define como ESAVI grave a aquel que: · Causa la muerte de la persona vacunada. · Pone en peligro inminente la vida de la persona vacunada. · Obliga a la hospitalización o prolongación de la estancia. · Es causa de discapacidad o incapacidad persistente o significativa. · Se sospecha que causó una anomalía congénita o muerte fetal. · Se sospecha que causó un aborto. Los ESAVI que no cumplan estos criterios se consideran no graves. Para mas información ver: https://ban-cos.salud.gob.ar/sites/default/files/2023-02/Manual_Seguridad_Vacunas_322023.pdf

ANEXO 1. NOTA TÉCNICA SOBRE LA DEFINICIÓN DE POBLACIÓN OBJETIVO Y PRIORIZACIÓN DE DEPARTAMENTOS.

La vacuna tetraivalente TAK-003 (QDENGAR[®]), fue aprobada por la ANMAT en abril de 2023 y se comercializa en Argentina desde comienzos de noviembre del mismo año. Si bien, la aprobación de la vacuna es un paso necesario e importante, también lo es garantizar la disponibilidad del insumo de manera oportuna y a un costo razonable. Teniendo en cuenta la capacidad de producción y suministro de dosis informada por el laboratorio productor y el alto costo que representa esta estrategia, resulta indispensable planificar una distribución estratégica y focalizada con el objetivo de maximizar su impacto sanitario.

En noviembre de 2023, el Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico de la Organización Mundial de la Salud (SAGE/OMS) indicó que la introducción de la vacuna atenuada contra el dengue podría considerarse en entornos con una **alta carga de enfermedad** y un **alto índice de transmisión**. Esta consideración busca maximizar el impacto en la salud pública mientras se minimizan los riesgos potenciales en personas seronegativas. En este contexto, se sugirió que la vacuna sea administrada a personas de entre 6 y 16 años, un grupo etario para el cual existe mayor evidencia de eficacia clínica, idealmente uno o dos años antes del pico de incidencia específica de la edad de hospitalizaciones relacionadas con el dengue.³⁵ En mayo de 2024, la OMS emitió un documento de posición acerca de vacunas contra el dengue agregando a lo expresado previamente que los países que presentan heterogeneidad en la distribución geográfica de la intensidad de la transmisión del dengue pueden considerar una introducción subnacional selectiva de la vacuna contra el dengue del laboratorio Takeda (TAK-003). En ese caso, hasta que el perfil de riesgo-beneficio para DENV-3 y DENV-4 en personas seronegativas haya sido evaluado más exhaustivamente, no se recomienda el uso programático de la vacuna TAK-003 en entornos de transmisión baja a moderada de dengue. Señaló que la introducción de la vacuna atenuada contra el dengue debería formar parte de una estrategia integrada para controlar la enfermedad, que incluya el control de vectores, el manejo adecuado de casos y educación y participación de la sociedad en su conjunto.³⁶

35 OMS. Weekly epidemiological record. 24 NOVEMBER 2023, 98th YEAR. No 47, 2023, 98, 599–620. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/374327/WER9847-eng-fre.pdf?sequence=1>

36 OMS. Weekly epidemiological record. 03 MAY 2024, 99th YEAR. No 18, 2024, 98, 203–224. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376641/WER9918-eng-fre.pdf>

En su XI Reunión ad hoc, en noviembre de 2023, el Grupo Técnico Asesor de la Organización Panamericana de la Salud sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación (TAG/OPS) **decidió no recomendar la implementación de programas de inmunización a nivel nacional con la vacuna TAK-003 en los países de la Región de las Américas, debido a la limitada disponibilidad de dosis para 2024 y 2025.** Sin embargo, aceptó parcialmente las consideraciones del SAGE de la OMS, bajo la condición de que se garantice la evaluación y el seguimiento de la seguridad y la efectividad de la vacuna a través de ensayos de fase IV posteriores a la comercialización. Estos estudios son fundamentales para abordar las brechas de información, especialmente en lo que respecta a la seguridad y eficacia de la vacuna TAK-003 contra DENV-3 y DENV-4 en personas seronegativas. Asimismo, subrayó la importancia de que la sociedad y equipos de salud implicados estén plenamente informados sobre los posibles riesgos y beneficios al momento de promover el uso de la vacuna.³⁷

En Argentina, la CoNaIn consideró lo antedicho para emitir sus recomendaciones, adaptándolas a datos epidemiológicos sobre la carga de la enfermedad, la intensidad de la infección, la hospitalización y otros indicadores que señalan grupos poblacionales de alto riesgo que pudieran beneficiarse mayormente de la vacuna. De esta forma, la estrategia focalizada de vacunación conducida por el nivel nacional tiene como población objetivo las personas de 15 a 39 años que residen principalmente en departamentos priorizados.

Teniendo en cuenta la cantidad limitada de dosis en función de la capacidad de producción y entrega del laboratorio productor, como también las estrategias de vacunación pública ya implementadas a nivel provincial, se complementó el análisis mediante un proceso de priorización territorial, para decidir, dentro del grupo poblacional priorizado, en dónde focalizar la estrategia.

En tal sentido, se elaboró un **índice de priorización de departamentos** como herramienta de priorización para la distribución de las vacunas en el marco de la EGI para la prevención y el control del dengue del Ministerio de Salud de la Nación. Este índice debe entenderse como una herramienta técnica basada en criterios e indicadores con el objetivo de fortalecer la gestión pública. El índice de priorización contempla un análisis transversal utilizando datos secundarios de registros nacionales de salud y datos censales sobre

37 OPS. XI Reunión Ad Hoc del Grupo Técnico Asesor (GTA) sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación. 21 de noviembre del 2023. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/59512>

la base de métodos estadísticos, procurando medirlos para la mínima expresión territorial en la que se cuenta con información oficial, en este caso, los departamentos en los que se dividen las jurisdicciones de Argentina.

Este enfoque se propuso capturar en un indicador compuesto la situación de necesidad y acceso a servicios de salud en relación al dengue por parte de la población y su situación socio-económica como potencial factor de riesgo para evolucionar hacia formas graves. Para ello, se calculó el índice a partir de la combinación de un conjunto de indicadores trazadores del nivel departamental.

En primer lugar se establecieron las siguientes **dimensiones conceptuales de priorización** que guiaron el marco de trabajo técnico para la identificación de indicadores:

- Costo-efectividad: busca lograr potenciar el impacto de la eficacia de la vacuna y al mismo tiempo reducir el impacto presupuestario en base a las recomendaciones por parte SAGE/OMS y TAG/OPS de considerar su introducción en entornos con una alta carga de enfermedad de dengue y un alto índice de transmisión para maximizar el impacto en la salud pública y minimizar cualquier riesgo potencial en personas seronegativas.
- Acceso a servicios de salud: busca reflejar el nivel de provisión y acceso de la población a servicios de salud ante la presencia de la enfermedad.
- Situación socio-económica de vulnerabilidad: la urbanización (especialmente la no planificada) está asociada a la transmisión del dengue en función de múltiples factores sociales y ambientales. Esta dimensión intenta detallar las condiciones de vida, ya que como factores de riesgo influyen en la propagación y las complicaciones de la enfermedad y en las barreras de acceso efectivo a la atención en salud.

Luego, se seleccionó un conjunto de indicadores sobre la base de una revisión de indicadores disponibles a nivel de departamento para cada uno de las tres dimensiones de priorización.

Indicadores contemplados para cada dimensión en el índice de priorización de departamentos. Argentina. Año 2024.

Dimensión	Nombre del indicador	Definición
Costo-efectividad	Tasa de incidencia acumulada de casos de dengue	Casos de dengue registrados cada 100.000 habitantes entre el año 1998 y el 27 de abril del año 2024 (a)
	Proporción de casos graves de dengue	Proporción entre casos graves de dengue registrados entre el 2023-2024 y casos totales registrados entre el 2023-2024 (a)
	Cobertura con segunda dosis de vacuna VPH en población femenina	Proporción entre dosis aplicadas de la segunda dosis de la vacuna del VPH en población femenina y la población femenina elegible en 2023 (b)
Acceso a servicios de salud	Razón de médicos cada 1000 habitantes	Razón entre el número de médicos y población total por 1000 (c)
	Proporción de cobertura en salud por obra social, prepaga, programa o plan estatal	Proporción de población en viviendas particulares con obra social, prepaga, programa o plan estatal y población en viviendas particulares (d)
Situación socioeconómica y demográfica de vulnerabilidad	Densidad poblacional	Población total dividida la superficie en kilómetros cuadrados (d)
	Proporción de acceso a red pública de agua corriente	Proporción de población en viviendas particulares con acceso a red pública de agua corriente y población en viviendas particulares (d)
	Proporción de acceso a desagüe y descarga de agua del inodoro a red pública (cloaca)	Proporción de viviendas con desagüe y descarga de agua del inodoro a red pública (cloaca) y viviendas con ubicación del baño o letrina dentro y fuera de la vivienda (d)

Fuente: (a) Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS 2.0). Dirección Nacional de Epidemiología e Información Estratégica, Ministerio de Salud de la Nación. (b) Registro Federal de Vacunación Nominalizado (NOMIVAC). Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles, Ministerio de Salud de la Nación. (c) Red Federal de Registros de Profesionales de la Salud (REFEPS). Ministerio de Salud de la Nación. (d) Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2022. Instituto Nacional de Estadística y Censos de la República Argentina.

Se consideraron como departamentos de alta carga histórica de enfermedad a aquellos con una tasa de incidencia acumulada de casos de dengue entre los años 1998 y 2024 mayor a 2.000 cada 100.000 habitantes. Esto orientó el análisis preliminar a 86 departamentos pertenecientes a 14 jurisdicciones.

Tras estimar el índice de priorización, se priorizaron 42 departamentos de 11 provincias perteneciente a las regiones del noreste argentino (NEA), noroeste argentino (NOA) y centro.

Departamentos priorizados según carga histórica de enfermedad, densidad poblacional y otros indicadores socio-sanitarios. Argentina. Año 2024.

Región	Jurisdicción	Departamento	Incidencia acumulada de dengue (1998-2024)	Puntaje por indicadores
Noreste Argentino	Chaco	Chacabuco	11.352	69,3
		Independencia	6.941	63,7
		12 de octubre	5.826	61,0
		9 de julio	5.172	59,1
		2 de abril	7.012	58,7
		1º de Mayo	6.316	58,5
		Almirante Brown	4.531	55,5
		Quitilipi	2.830	53,9
		Sargento Cabral	4.845	53,5
		Libertad	6.878	53,4
		San Lorenzo	2.703	53,0
		Maipú	3.997	52,7
		Tapenagá	5.773	52,0
		General Güemes	4.662	51,0
		Comandante Fernandez	4.212	51,3
		San Fernando	4.437	48,6
	Misiones	El Dorado	7.104	56,0
		Iguazú	4.343	52,1
		Capital	6.015	51,6
	Formosa	Pilagás	3.670	53,6
		Patiño	3.363	52,4
		Pirané	3.264	50,8
		Formosa	5.279	49,2
Noroeste argentino	Jujuy	San Pedro	7.729	60,0
		El Carmen	5.338	57,9
		Ledesma	5.821	55,8
		Santa Bárbara	5.009	51,1
	Santiago del Estero	Capital	6.802	53,1
	Salta	General Güemes	2.236	63,3
		Anta	9.219	63,2
		Metán	7.905	60,8
		Rosario de la Frontera	6.219	55,9
		Gr'l. José de San Martín	6.537	56,2
		Rivadavia	5.704	55,3
		Orán	5.888	55,2
	La Rioja	Independencia	2.021	46,6
		Capital	3.273	45,0
	Catamarca	Capital	9.052	56,9
Centro	Santa Fe	San Cristóbal	5.704	55,2
		9 de Julio	5.447	53,5
	Córdoba	San Justo	5.124	53,8
	Entre Ríos	Federación	3.410	48,4

Fuente: Ministerio de Salud de la Nación en base a información proveniente del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS 2.0), Registro Federal de Vacunación Nominalizado (NOMIVAC), Red Federal de Registros de Profesionales de la Salud (REFEPS) y Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2022.

Si bien el nivel nacional realizó un análisis para la priorización de departamentos en base a la carga histórica de enfermedad, densidad poblacional y otros indicadores socio-sanitarios, que determinó la distribución inicial de las dosis disponibles para esta estrategia, cada una de las jurisdicciones podrá administrar los insumos de acuerdo a su propio proceso de microplanificación.

ANEXO 2. MICROPLANIFICACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE VACUNACIÓN CONTRA EL DENGUE.

La Microplanificación es un método de trabajo que permite desarrollar de manera ordenada, la programación, organización, coordinación, ejecución y evaluación de las actividades de vacunación. Es un ejercicio sistemático y cíclico de análisis local, que se realiza partiendo de las orientaciones nacionales, provinciales y municipales de los diferentes niveles de gestión del Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI). Está dirigida a organizar las actividades del programa en los territorios del área de influencia de los establecimientos de salud.³⁸

El desarrollo del proceso de Microplanificación incluye fases y pasos que van orientando las acciones y tareas que se requieren realizar, para obtener los resultados esperados. Se inicia desde lo local, es decir de abajo hacia arriba, pero siempre considerando que las acciones que se planifiquen estén dentro de las normas y lineamientos del nivel departamental, provincial y nacional.

Teniendo como objetivo el cumplimiento de esquemas completos previo al momento de mayor incidencia de la enfermedad, en función de la población objetivo de la primera fase, se requiere convocar a actores que favorezcan el acceso a la vacunación en esta etapa de la vida: referentes provinciales de Atención Primaria de la Salud y Salud Comunitaria, Adolescencia y Juventudes y de la Estrategia de Asesorías en Salud Integral en Escuelas Secundarias y otros Espacios Socioeducativos. Asimismo, se promoverá la participación activa de equipos de salud que trabajan a nivel territorial en salud integral en la adolescencia. Es muy importante el fortalecimiento de la vacunación escolar y la captación de población aún no vacunada. La articulación con los diferentes subsectores del sistema de salud y sociedad civil es esencial para garantizar esquemas completos de vacunación.

Desde los servicios de salud, cobra relevancia la generación de mecanismos para facilitar el cumplimiento de esquemas completos y la consulta temprana frente a ESAVI (información para la población, asignación de turnos, circuitos de consulta, visita domiciliaria, trabajo junto a referentes u organizaciones sociales, etc).

38 Guía Práctica de Micro Planificación. MinSalud Colombia. OPS 2021.

Se identifican cuatro fases:

- Fase 1: Análisis de Situación
- Fase 2: Programación
- Fase 3: Seguimiento
- Fase 4: Evaluación

Es muy importante que todo este proceso se traduzca en un Plan de trabajo y cronograma de actividades que permita llegar a la población objetivo previo al momento de mayor incidencia de la enfermedad.

Fase 1. Análisis de la situación			
Paso 1	Paso 2	Paso 3	Productos esperados
Organización de datos	Análisis de la Información	Mapeo, Sectorización y Georreferenciación	• Análisis de características geográficas, socioeconómicas y demográficas. • Ubicación de los datos en el territorio. • Población objetivo estimada. • Priorización de localidades de riesgo. • Características de servicios de vacunación.

Fase 2: Programación			
Paso 4	Paso 5	Paso 6	Productos esperados
Definición de tácticas de vacunación	Cálculo de requerimientos	Ejecución / Operacionalización	- Identificación de las estrategias y tácticas de vacunación intra o extra muros, según tipo de población. - Cálculo de requerimientos (vacunas e insumos requeridos para la vacunación, recurso humano, logística, capacidad instalada de la cadena de frío). - Definición de la estrategia para el registro de dosis aplicadas en el sistema. - Generación de mecanismos para facilitar el cumplimiento de esquemas completos y la consulta temprana frente a ESAVI (información para la población, asignación de turnos, circuitos de consulta, visita domiciliaria, trabajo junto a referentes u organizaciones sociales, etc). - Elaboración de Plan de Trabajo y Cronograma de actividades. - Capacitación a equipos de salud respecto a inmunizaciones (almacenamiento, transporte, vigilancia de seguridad de ESAVI, registro de vacunación nominal electrónico). - Elaboración de plan de análisis de vigilancia de seguridad de la estrategia de vacunación. - Elaboración de plan de análisis de medición de impacto y efectividad de la estrategia.

Fase 3: Seguimiento		
Paso 7	Paso 8	Productos esperados
Monitoreo y Supervisión	Análisis de grupos de personas no vacunadas	• Monitoreo de las actividades de planificación, organización y ejecución de las actividades de vacunación en cumplimiento de protocolos. • Monitoreo de las dosis aplicadas en NOMIVAC, esquemas completos, notificación de ESAVI y casos de dengue en grupos sujetos a estrategias de vacunación. • Identificación de grupos de personas no vacunadas. • Identificación de la necesidad de diferentes insumos que garanticen la vacunación, registro y vigilancia de seguridad. • Revisión y reorientación de dispositivos, tácticas de vacunación y mecanismos implementados a nivel local para facilitar el cumplimiento de esquemas completos y la consulta temprana frente a ESAVI.

Fase 4: Evaluación		
Paso 9	Paso 10	Productos esperados
Elaboración del Informe Final	Evaluación y Control de Calidad	• Continuar con el plan de trabajo para la vacunación si persisten grupos de personas objetivo con esquemas incompletos de acuerdo a la disponibilidad de vacunas. • Informe técnico que contenga resultados según los componentes trabajados en las etapas anteriores incluyendo lecciones aprendidas y buenas prácticas. • Análisis de los mecanismos implementados para facilitar el cumplimiento de esquemas completos y la consulta temprana frente a ESAVI. • Informes finales de seguridad de la vacuna contra el dengue. • Estimaciones sobre el impacto de la vacunación con la vacuna en los diferentes grupos poblacionales sujetos a estrategias de vacunación.

ANEXO 3. VACUNACIÓN DE PERSONAS CON ANTECEDENTE DE ALERGIA Y MANEJO DE ANAFILAXIA.

Todas las vacunas pueden producir diversos efectos adversos con frecuencias variables. Las reacciones alérgicas inducidas por vacunas son raras y suelen suceder por el contacto de un individuo susceptible a diversos componentes o excipientes vacunales que inducen una respuesta inmune. También pueden ser producidas por el material que la contiene, el material utilizado para la administración o por contaminantes inadvertidos durante el proceso de manipulación. A pesar de ello, las reacciones alérgicas son muy infrecuentes y se estiman entre 1 en 50.000 y 1 en 1.000.000 de dosis aplicadas.

Se entiende por “alergia grave” e **Inmediata**: urticaria, angioedema, distrés respiratorio o anafilaxia que ocurren dentro de las primeras 4 horas y **Tardía**: Síndrome DRESS (fiebre, exantema, eosinofilia y afectación multiorgánica [ganglios, hígado, riñón, pulmón, corazón, sistema nervioso]), Síndrome AGEP (pustulosis exantemática generalizada aguda), síndrome de eritema multiforme (síndrome de Steven Johnson, necrólisis epidérmica tóxica) y vasculitis.

Se entiende por anafilaxia al síndrome clínico que presenta las siguientes características:

- Presentación repentina.
- Progresión rápida de síntomas y signos.
- Compromiso de múltiples sistemas orgánicos (más de dos), a medida que progresa (cutáneo, respiratorio, cardiovascular y gastrointestinal).

Es la reacción alérgica más grave, se estima entre 1 en 100.000 y 1 en 1.000.000. Aunque su frecuencia es baja, estas reacciones de presentación súbita son impredecibles e implican un eventual riesgo vital. La sola presencia de alergia cutánea no es anafilaxia. Las reacciones anafilácticas suelen comenzar unos minutos después de la aplicación de la vacuna. Es importante reconocerlas enseguida, a fin de aplicar el tratamiento correspondiente.

Es importante tener presente que la ocurrencia de anafilaxia contraindica la aplicación de dosis subsiguientes de la misma vacuna.

Diagnóstico de anafilaxia

El diagnóstico es, básicamente, clínico. Debe presentar al menos uno de los siguientes criterios:

CRITERIO 1 Inicio súbito (minutos o pocas horas), con afectación de piel y mucosas y al menos uno de los siguientes síntomas.	A) Compromiso respiratorio (disnea, sibilancias, estridor, hipoxemia).
	B) Disminución de la tensión arterial (TA) sistólica o hipoperfusión (síncope, hipotonía, incontinencia).
CRITERIO 2 Dos o más de los siguientes síntomas que ocurren rápidamente después de la exposición.	A) Afectación de piel y mucosas (urticaria, enrojecimiento, prurito, angioedema).
	B) Compromiso respiratorio.
	C) Disminución de la TA sistólica o síntomas asociados a hipoperfusión.
	D) Síntomas gastrointestinales persistentes (dolor abdominal, vómitos).
CRITERIO 3 Disminución de la tensión arterial tras la exposición.	A) Lactantes de 1 a 12 meses: TA < 70 mmHg.
	B) Niños de 1 a 10 años: TA < (70 mmHg + [edad en años x 2]).
	C) Mayores de 11 años: TA sistólica < 90 mmHg o descenso de 30% de su TA basal.

En caso de un cuadro compatible con anafilaxia en el vacunatorio, se sugiere tomar una muestra para medir triptasa sérica en forma rápida (de 30 minutos a 2 horas después de la vacunación). Debe guardarse la muestra centrifugada inmediatamente en heladera. La misma, conservada de esta manera, se mantiene estable durante una semana. Para el transporte es fundamental que se mantenga refrigerada (gel pack). NO DEBE PERDER LA CADENA DE FRÍO.

Manejo de Anafilaxia

Si se presentan enrojecimiento, edema facial, urticaria, picazón, edema de labios o glotis, hipotensión, sibilancias y/o dificultad respiratoria, el paciente debe ser acostado con los miembros inferiores elevados. Lo primero es la aplicación de adrenalina intramuscular, y asegurar el mantenimiento de la vía aérea permeable y la oxigenación, y gestionar el traslado a un servicio de emergencia o cuidados críticos.

Tratamiento de la anafilaxia

- Activar de inmediato el sistema de alerta.
- Colocar al paciente en posición decúbito supino o con los pies elevados.
- Monitoreo estricto de signos vitales.
- Administrar oxígeno manteniendo una saturación mayor al 95%.

Medicación

Adrenalina: es el pilar del tratamiento. Se debe administrar de inmediato. El retraso de su administración empeora el pronóstico. La primera dosis de adrenalina deberá ser administrada de inmediato por el personal que asista al evento.

Antihistamínicos: son eficaces para la urticaria y/o angioedema, pero no controlan los síntomas de anafilaxia. No administrarlos como primera línea de tratamiento. Deberán administrarse luego del episodio para prevenir recurrencias.

Corticosteroides: la administración temprana después de la adrenalina y del antihistamínico es de ayuda para prevenir la recurrencia de los síntomas y la fase tardía. Deben indicarse por tres o cuatro días.

Oxígeno (máscara, bigotera): se administra a los pacientes con cianosis, disnea o sibilancias.

Broncodilatadores: la adrenalina suele aliviar la presencia de broncoespasmo. Se puede complementar con salbutamol, pero no reemplaza en ninguna circunstancia a la adrenalina. En anafilaxia refractaria a dosis múltiples o en shock profundo dar adrenalina intravenosa en hospital de alta complejidad.

Medicamento	Dosis	Vía de administración	Dosis máxima	Repetición
Oxígeno 100% alto flujo (en caso de compromiso respiratorio) Salbutamol (en caso de compromiso respiratorio, y no reemplaza el uso de adrenalina) Dosis: 200-400 mcg con aerocámara o 1 mg nebulizable en frecuencia necesaria según evolución.				
Adrenalina 1/1.000 1 ml = 1 mg ampolla de 1 ml	0,01 mL/kg (1 décima cada 10 kg). Ej: si el paciente pesa 20 kg se aplicarán 0,2 mL, que corresponden a 2 décimas de la jeringa.	IM / SC	0,3-0,5 mL por vez.	Cada 15-20 minutos. Se puede repetir 3 veces.
Difenhidramina	Inicial: 1-2 mg/kg/dosis. Mantenimiento: 2-5 mg/kg/día.	IM / EV / SC	Ataque: 50 mg Mantenimiento: 30 mg/día VO.	
Hidrocortisona	Inicial: 10 mg/kg/dosis. Mantenimiento: 5 mg/kg/día (cada 6 horas).	EV	400 mg/dosis EV.	
Metilprednisolona	Inicial: 1-2 mg/kg/dosis. Mantenimiento: 1-2 mg/kg/día cada 6-8 horas.	EV / IM	60 mg/día VO.	

Prevención

- Dirigir la anamnesis sobre posibles antecedentes de alergias antes de aplicar la vacuna; recordar que las alergias leves no son contraindicación para la vacunación.
- Mantener en control de la persona hasta 30 minutos después de la administración de la vacuna.
- Todos los vacunatorios deben estar provistos de un equipo para el tratamiento de la anafilaxia.

Precauciones

CONDICIÓN CLÍNICA	CONDUCTA
Antecedentes de anafilaxia de cualquier origen, incluyendo medicamentos, otras vacunas o alimentos.	PRECAUCIÓN. Consultar al alergista de cabecera y vacunación en ambiente controlado.
Reacciones alérgicas NO inmediatas NO GRAVES a la primera dosis de vacuna (posterior a las 4 horas).	PRECAUCIÓN PARA LA SEGUNDA DOSIS (en personas mayores de 21 años o inmunosuprimidas). Vacunación en ambiente controlado. ¹ Se debe consultar al médico alergista.
Antecedentes de reacciones no graves a otras vacunas.	PRECAUCIÓN. Vacunación en ambiente controlado. ¹
Antecedentes de alergias controladas (rinitis alérgicas, urticaria, dermatitis, asma etc.).	VACUNAR. No se considera contraindicación ni precaución.

¹ Se entiende por “ambiente controlado”: Institución de salud con servicio de emergencia y/o cuidados críticos que cuenta con personal médico y de enfermería entrenado para el manejo de anafilaxia y reacciones alérgicas graves. El paciente debe permanecer en observación durante 30 minutos.

ERRORES MÁS COMUNES EN EL TRATAMIENTO Y LA PREVENCIÓN DE LA ANAFILAXIA

- Presumir que el cuadro anafiláctico mejorará en forma espontánea.
- Suponer que los corticoides o los antihistamínicos pueden sustituir la función de la adrenalina. La mayoría de los casos mortales de anafilaxia se deben a la no utilización de la adrenalina, o a su uso tardío.
- Considerar que la adrenalina se acompaña de efectos cardíacos importantes. Para el paciente es peor el estado de shock.
- Confiarse, cuando existe una mejoría rápida del paciente. En numerosos casos, estas personas pueden presentar gravísimas reacciones de tipo tardío. Es un error muy frecuente no internar a estos pacientes para observación y monitorización después del episodio.

Todo personal de salud debe estar debidamente capacitado para utilizar adrenalina por vía intramuscular ante un cuadro de anafilaxia. El equipo para tratamiento del caso de anafilaxia debe estar disponible y ser conocido por el personal del vacunatorio que asiste al paciente.

Alergia al látex

La recomendación es, de no existir contraindicaciones infectológicas, NO utilizar guantes para la vacunación ni la manipulación de vacunas. En el caso de utilizar guantes, no utilizar guantes de látex, usar de material alternativo. (ej. nitrilo). Es importante que en todos los lugares que aplican vacunas el personal esté debidamente preparado para asistir las reacciones alérgicas de rutina y contar con el equipamiento y los medicamentos necesarios para su tratamiento con el fin de evitar la progresión al fallo respiratorio o cardíaco.

0800.222.1002
argentina.gob.ar/salud



**Ministerio
de Salud**
República Argentina