

SANTA FE, 30 DE DICIEMBRE DE 2024

PROGRAMA PROVINCIAL DE FARMACOVIGILANCIA

BOLETÍN INFORMATIVO 04/24

MONITOREO DE EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS A LA VACUNACIÓN CONTRA EL DENGUE EN LA PROVINCIA DE SANTA FE

Con el inicio de la vacunación contra el dengue en la provincia de Santa Fe, en el marco del operativo “Objetivo dengue” se puso en marcha el **Monitoreo de eventos adversos relacionados a la vacunación contra el dengue en la provincia de Santa Fe**.

Consistió en la implementación conjunta de estrategias de Farmacovigilancia pasiva y activa, a fin de relevar evidencia sobre seguridad de la vacuna y la vacunación anti dengue en la provincia.

Desde el año 2004, en la Provincia de Santa Fe, se trabaja de manera multidisciplinaria en la monitorización de los eventos adversos supuestamente atribuidos a vacunación e inmunización (ESAVI), implementando herramientas de **Farmacovigilancia pasiva** (reporte *on line*) gracias al trabajo mancomunado de los profesionales de las siguientes entidades:

- Todo el equipo de salud de los distintos efectores públicos y privados que notifican al sistema.
- Dirección de Promoción y Protección de la Salud (Epidemiología y Programa Ampliado de inmunizaciones).
- Dirección provincial Red de medicamentos, insumos y Tecnología Sanitaria (Programa Provincial de Farmacovigilancia (PPFV Sta. Fe)

Un Evento Supuestamente Atribuible a la Vacunación o Inmunización (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.”

Por tratarse de una vacuna nueva y para una mayor comprensión de la vacuna y sus eventos adversos se creyó conveniente implementar una estrategia de **Farmacovigilancia activa**, complementaria a la Farmacovigilancia pasiva tradicional en la Provincia de Santa Fe. Se desarrollan en el boletín ambas estrategias y sus resultados.

INFORMACIÓN PREVIA IMPORTANTE, SOBRE CLASIFICACIÓN DE ESAVI:

Clasificación de los ESAVI en función de su causalidad y etiología:

A- ASOCIACIÓN CAUSAL CONSISTENTE CON LA VACUNA:

- **A1- Evento RELACIONADO CON EL PRODUCTO/VACUNA:** Evento causado o precipitado por una vacuna debido a sus propiedades inherentes o a sus componentes.
 - **A2- Evento RELACIONADO CON UN DEFECTO DE CALIDAD DEL PRODUCTO/VACUNA:** Evento relacionado con un defecto en la CALIDAD de la vacuna (envase primario, contenido, prospecto).
 - **A3- Evento relacionado con un ERROR PROGRAMÁTICO:** Evento causado por un error, durante el ciclo de utilización de una vacuna.
 - **A4- Evento por estrés** que tuvo lugar inmediatamente antes, durante o inmediatamente después del proceso de vacunación. **ANSIEDAD.**
- B- INDETERMINADO**
- **B1- SEÑAL:** La relación temporal es consistente pero hay insuficiente evidencia definitiva de una relación causal con la vacuna (puede ser un evento recientemente asociado a la vacuna)
 - **B2- Factores determinantes** para la clasificación muestran tendencias conflictivas y no son consistentemente favorables a una asociación causal con la vacuna/ proceso de vacunación.
- C- COINCIDENTE:** Asociación causal inconsistente con vacuna/proceso de vacunación.
- NO ILEGIBLES / NO CLASIFICABLES:** Información adecuada no disponible.

Clasificación de ESAVI en función de su intensidad:

- **No Grave** (eventos leves o moderados) y
- **Grave** (eventos que requieren internación o prolongan la misma, que dejan secuelas, riesgo de muerte o provocan la muerte).

En función de su lugar de aparición en

- **Eventos locales** (en el sitio de administración Ej. dolor) y
- **Eventos sistémicos** (de manifestación sistémica: Ej. fiebre, mialgia).
- **CONSIDERACIÓN A TENER EN CUENTA:**

En función de su frecuencia: **Muy frecuente** ($\geq 1/10$), **Frecuente** ($\geq 1/100$), **Poco frecuente** ($\geq 1/1.000$), **Raros** ($\geq 1/10.000$) y **Muy Raros** ($< 1/10.000$).

En los lineamientos nacionales de la vacuna se define la siguiente entidad: **Enfermedad tipo dengue a 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, presentados posterior a la administración de la vacuna.**

ESTRATEGIA ACTIVA

Se realizó una estrategia activa de búsqueda de ESAVI relacionados con la administración de vacuna Qdenga, en la provincia de Santa Fe.

POBLACIÓN OBJETIVO: Personal de salud y/o esencial, a quienes se les administró primer dosis de la vacuna Qdenga, desde el 07 de septiembre al 07 de octubre del año 2024, en la provincia de Santa Fe.

Se contactó a la población objetivo luego de las 2 semanas de la administración de la vacuna, invitándolos a participar en el estudio completando una Planilla google form. En la misma debían completar, si habían presentado eventos adversos posteriores a la vacunación, cuáles, cuándo, durante cuánto tiempo, si requirieron atención médica, medicamentos, hospitalización.

Se recibieron un total de: **240 planillas**. El rango etario de los vacunados que participaron fue de 20-58 años, con una media de 35.6 años (74% sexo femenino y 26% sexo masculino). El **48% habían presentado algún evento adverso**.

Eventos locales presentaron el 36 % del total de los encuestados. Frecuencias:

- Muy frecuentes: dolor, molestias, eritema/ enrojecimiento en el sitio de inyección.
- Frecuentes: picazón/ prurito

Eventos sistémicos presentaron el 31 % del total de los entrevistados. Con respecto a la duración de los eventos adversos sistémicos: el 69% se encontraban recuperados antes de los 4 días de comienzo del evento adverso. El 68 % requirió medicación, el 24% realizó consulta médica o asistió al centro de salud, ninguno requirió internación. Los eventos adversos sistémicos se presentaron en el 67% de los casos después del día 7 post vacunal. Frecuencias:

- Muy frecuentes: cefalea, mialgia, malestar general, astenia
- Frecuentes: fiebre, náuseas / vómitos, alergia y exantema

Por la cantidad de entrevistas recibidas (n=240), no resulta posible detectar **eventos Poco frecuentes, Raros y Muy raros**.

Se realizaron **114 reportes de ESAVI**, todos clasificados como: **A1 Relacionados al producto/vacuna**, todos de intensidad **No grave**. Los diagnósticos más reportados fueron: **Reacciones locales que presentaron el 36% de los entrevistados, Enfermedades tipo dengue que se presentó en el 25% de los entrevistados. Todos no grave, ninguno requirió internación y se recuperaron *ad integrum*.**

Todos los casos recibidos por el sistema de notificación provincial relacionados a vacuna Qdenga fueron reportados a través de NOMIVAC a los organismos nacionales para su intervención.

ESTRATEGIA PASIVA

Se analizan todos los ESAVI relacionados a la vacuna contra el dengue, reportados en la Provincia desde el inicio de la vacunación en noviembre del 2023, al 17 de diciembre del 2024 correspondientes a vacunas aplicadas hasta el 02/12/2024 inclusive.

Se han aplicado **70.608 dosis** de vacuna Qdenga en toda la provincia: 62.846 1° dosis y 7.762 correspondientes a la 2° dosis, al 02/12/2024 (dato SICAP).

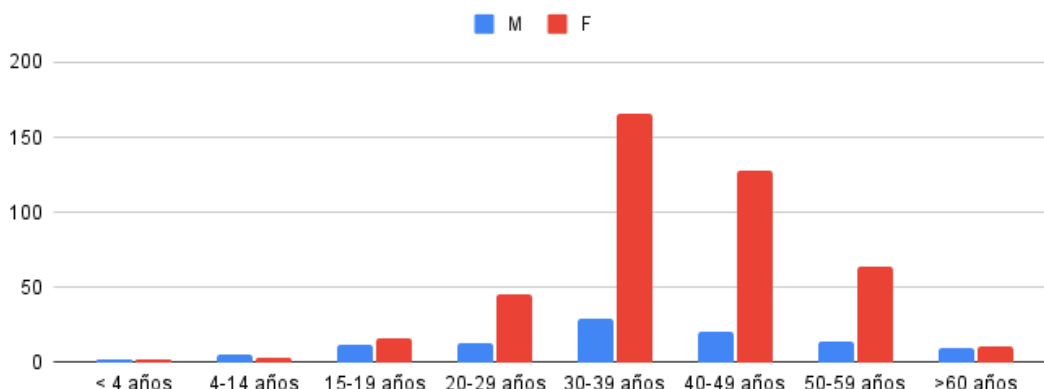
Nº reportes de ESAVI notificados por FVG pasiva al 17/12/2024:

- **Vacuna Qdenga 1° dosis: 531**
- **Vacuna Qdenga 2° dosis: 7**

Total reportes de ESAVI notificados por FVG pasiva: 538

En el Gráfico 1 puede observarse el análisis respecto a sexo y rango etario de todos los vacunados que reportaron eventos adversos por Qdenga al Programa Provincial de Farmacovigilancia de Santa Fe.

Grafico 1: Análisis de sexo y rango etario de los vacunados que notificaron eventos adversos (n=538)



El 80,7% de los reportes recibidos fueron del sexo Femenino, mientras que el 19,3% se correspondieron a vacunados Masculinos. La edad de los vacunados se encuentra en un rango de 3 a 76 años, con una media de 38,7 años. Cabe mencionar que se analizaron los eventos adversos de un lactante de 1 año, por su madre vacunada durante la lactancia.

CLASIFICACIÓN SEGÚN CAUSALIDAD Y ETIOLOGÍA:

Casos pendientes en estudio: Se encuentran al cierre de este informe, 6 casos en estudio en DICEI/ CONASEVA y 3 casos pendientes de cierre en el Programa de Farmacovigilancia de la provincia.

De los reportes clasificados **529 en total** se informa asociación causal, cantidad de casos y características más importantes en la Tabla 1:

Tabla 1: Clasificación según causalidad y etiología

Tipo de asociación causal	Cantidad de casos	Características importantes
Relacionado con el producto/ vacuna	471	Enfermedad tipo dengue el diagnóstico más frecuente
Error Programático	28	Se realiza seguimiento del vacunado y requiere capacitación
Ansiedad	6	Recuperación <i>ad integrum</i> en minutos (eventos vaso vagales)
Coincidente	5	No relacionados con la vacuna ni la vacunación
No elegible/ No clasificable	4	Falta de información o falta de estudio de causas alternativas
Fuera de estrategia provincial	15	Vacunación en > 59 años

CLASIFICACIÓN SEGÚN GRAVEDAD:

Los eventos han sido clasificados como **no graves** (no requieren internación, recuperación *ad integrum*), **10 reportes fueron considerados graves (0,18% de los ESAVI notificados)**. Al momento del informe están pendientes en análisis 4 casos graves.

En la tabla N° 2 se detallan los casos graves cerrados y su clasificación final por CONASEVA.

Tabla 2: ESAVI graves clasificación final de CONASEVA

Diagnóstico	Clasificación	Información relevante
Anafilaxia	Relacionado al producto A1	Se contraindica la 2° dosis
Reacción alérgica grave	Relacionado al producto A1	Se contraindica la 2° dosis
Enfermedad tipo dengue con internación	Relacionado al producto A1	Recuperado ad integrum
Guillain Barre	No clasificable	No presenta estudios de diagnósticos alternativos
Hipermenorrea con internación	No clasificable	Sin estudios
Dehiscencia de herida quirúrgica	No elegible	Sin estudios

EVENTOS RELACIONADOS AL PRODUCTO

En la Tabla 3 se detallan los diagnósticos involucrados, la cantidad de vacunados que lo presentaron y la Tasa cada 100.000 dosis aplicadas. Se encuentran incluidos los 3 eventos graves de la tabla 2, Relacionados al producto. Todos los demás fueron no graves y se encuentran recuperados *ad integrum*.

Tabla 3: Cantidad de eventos relacionados al producto (n=471) y tasa por cada 100.000 dosis aplicadas.

Diagnóstico	Cantidad de eventos	Tasa x 100.000 dosis aplicadas
Enfermedad tipo dengue	321	471
Exantema cutáneo	56	79.3
Reacción local	47	66.6
Reacción alérgica	23	32.6
Anafilaxia	1	1.4

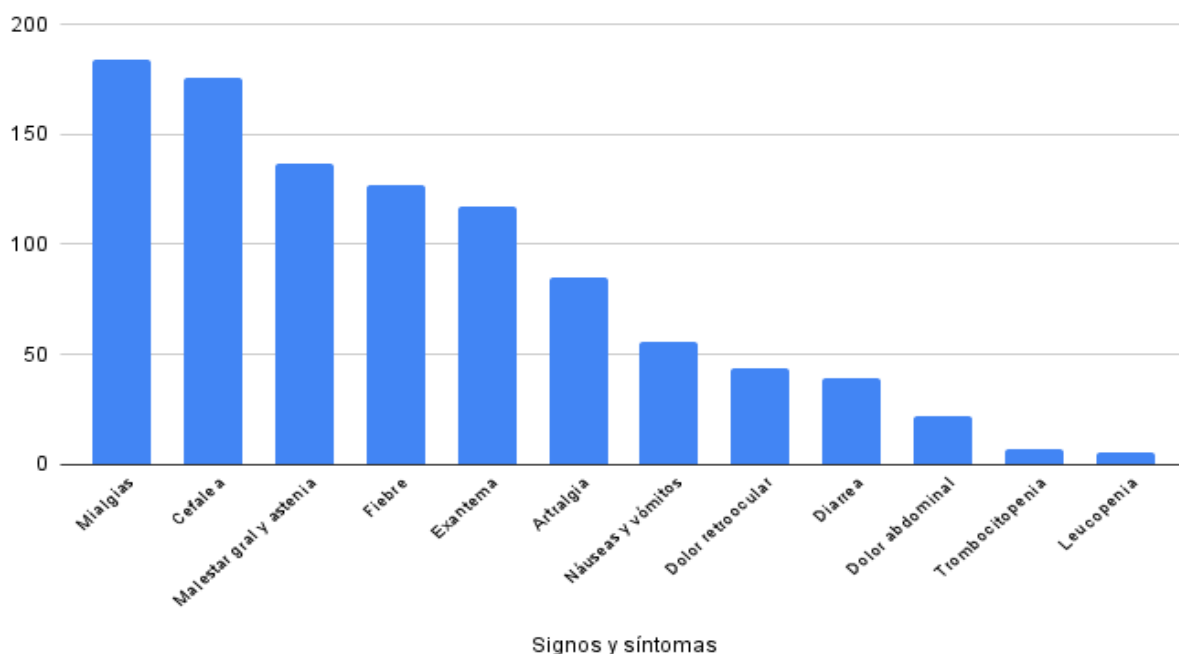
Los 23 reportes restantes están relacionados con: adenopatías o la presentación de uno solo de los signos y síntomas de la enfermedad tipo dengue.

Cuando un vacunado presenta más de un diagnóstico, por ejemplo: enfermedad tipo dengue y reacción local o reacción alérgica, se considera para la clasificación, la entidad de **mayor relevancia clínica**.

Enfermedad tipo dengue

La enfermedad tipo dengue resulta el diagnóstico más frecuente ya que se corresponde con el 68.1% de todos los ESAVI relacionados al producto. En el Gráfico 2 pueden verse cuáles fueron los signos y síntomas reportados y la cantidad de vacunados que presentó cada signo o síntoma.

Gráfico 2: Cantidad de signos y síntomas reportados de los casos de enfermedad tipo dengue



Exantema cutáneo:

Es un signo incluido en la enfermedad tipo dengue, que a veces se presenta como único evento. Por lo que los reportes totales fueron: 174. La temporalidad fue variable, de mayor aparición entre los 7-10 días de la administración de la vacuna, coincidiendo con la viremia post vacunal. En la mayoría de los casos se requirió medicación. La duración del signo fue variable y todos tuvieron recuperación *ad integrum*.

Reacciones locales:

Total de vacunados que reportaron reacciones locales: 97. Los eventos más notificados: dolor, molestia, prurito y/o eritema en sitio de administración. Muy pocas veces requieren medicación sintomática, todos recuperados *ad integrum*.

Reacciones alérgicas:

Total de vacunados que presentaron reacciones alérgicas 23. De estos 22 casos fueron no graves (no requirieron internación). Los síntomas se presentaron durante los 3 primeros días post vacunales, requirieron intervención médica y medicación para revertir el cuadro. Se presentó 1 caso grave, 17 años F (Tabla2). Se desencadenó el evento el mismo día de la administración de la vacuna, requirió intervención médica, tratamiento e internación. Presentó recuperación *ad integrum*.

Anafilaxia:

Se presentó 1 caso, 12 años M (Tabla2). Se desencadena el evento en el momento de la administración de la vacuna, requirió intervención médica, tratamiento e internación. Presentó recuperación *ad integrum*.

Otros eventos reportados y número de casos:

Otros eventos reportados: prurito (64), vértigo / hipotensión/ mareos (13), edemas (13), petequias (11), urticarias (9), adenopatías (9), falta de apetito (5), hematomas (5), escalofríos (4), sudoración (4), calambre (4), aumento sangrado menstrual (3), epistaxis (3), sangrado gingival (2), aumento de enzimas hepáticas (2).

EVENTOS RELACIONADOS CON UN ERROR PROGRAMÁTICO:

Se recibieron 28 reportes se correspondieron a **Errores programáticos**. Son detallados en la Tabla N° 4.

Tabla 4: Errores programáticos, cantidades y consideraciones especiales

Causa del error	Cantidad
Intervalo erróneo entre dosis	7
Inadvertidamente embarazadas	7
Menor a la edad recomendada	4
Error de técnica	4
Simultaneidad Fiebre amarilla	2
Período de lactancia	2
Simultaneidad dengue salvaje	1
Vía errónea	1

CONCLUSIONES:

Se observa **elevada aparición de eventos adversos no graves relacionados a la administración de la 1° dosis**. Se advierte variabilidad en la duración del evento y en la temporalidad con la administración. Todos los casos presentaron recuperación *ad integrum*.

El diagnóstico característico de esta vacuna es la **enfermedad tipo dengue**. Se puede presentar hasta los 30 días post vacunación (aparecen con mayor frecuencia entre el día 7-10 post vacunal) y se asemeja a un dengue salvaje. Los eventos graves de enfermedad tipo dengue son muy infrecuentes.

No se han recibido reportes de eventos adversos relacionados a la **administración de la 2° dosis**, sólo errores de intervalo entre 1° y 2° dosis. Se advierte que la frecuencia de ESAVI sería muy inferior a las que se presentan con la 1° dosis.

Con respecto a la **gravedad** de los ESAVI, se advierte que los casos graves, relacionados al producto (Tabla2), han sido pocos (3) y presentaron recuperación *ad integrum*. Los Lineamientos nacionales **contraindican la administración de la 2° dosis** para aquellos que hayan presentado: **Reacciones alérgicas graves y/ o Anafilaxia**.

Con respecto a las **reacciones alérgicas no graves** que se presenten durante los 3 días de la administración de la vacuna, se recomienda consulta con alergista previa a la administración de la 2° dosis y si este la indicara se recomienda vacunación en ambiente controlado.

Según las notificaciones recibidas hasta el día de cierre del informe (17/12/2024) relacionadas a ESAVI post vacuna Dengue en la provincia de Santa Fe, se calculan las siguientes tasas de notificación:

INDICADORES REPORTES RELACIONADOS CON VACUNA DENGUE	Tasa x 100.000 dosis aplicadas
TASA DE NOTIFICACIÓN DE ESAVI: N° de ESAVI reportados/dosis aplicadas x 100.000	761.9
TASA DE NOTIFICACIÓN DE ESAVI GRAVES: N° de ESAVI graves reportados/dosis aplicadas x 100.000	14.2
TASA DE NOTIFICACIÓN DE ESAVI NO GRAVES RELACIONADOS AL PRODUCTO: N° de ESAVI A1 reportados/dosis aplicadas x 100.000	667
TASA DE NOTIFICACIÓN DE ERRORES PROGRAMÁTICOS: N° de ESAVI A3 reportados/dosis aplicadas x 100.000	39.6
TASA DE NOTIFICACIÓN DE ESAVI RELACIONADOS A LA ANSIEDAD: N° de ESAVI A4 reportados/dosis aplicadas x 100.000	7.9
TASA DE NOTIFICACIÓN DE ESAVI COINCIDENTES: N° de ESAVI C reportados/dosis aplicadas x 100.000	7.1

Se puede apreciar un alto grado de compromiso del equipo de salud en la notificación de ESAVI, ya que las **tasas de notificación superan altamente la media nacional.**

Debemos garantizar una vacunación segura en nuestra provincia a través del uso de vacunas de calidad (certificadas a nivel nacional), prácticas de inyecciones seguras y monitoreo de los ESAVI (Eventos adversos supuestamente atribuibles a vacunación o inmunización).

Fuente:

- Boletín N° 03/24: Estrategia de vacunación en Santa Fe, Operativo: "Objetivo dengue" <https://www.santafe.gob.ar/index.php/web/Estructura-de-Gobierno/Ministerios/Salud/Archivos-Salud/Gestion-de-medicamentos/Alertas-y-Boletines/Ano-2024/Boletin-03-24>
- Lineamientos Técnicos y Manual de Vacunación VACUNA TETRAVALENTE CONTRA EL DENGUE Ministerio de Salud de la Nación. <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/09-2024-lt-vacuna-tetralente-de-dengue.pdf>

Dirección de promoción y protección de la salud
Departamento de Epidemiología. Programa de Vacuna
E. mail: epidemiologiazonasur@yahoo.com.ar vigilanciasantafe@yahoo.com.ar

Dirección Provincial Red de medicamentos, Insumos y tecnología sanitaria
Programa Provincial de Farmacovigilancia
farmacovigilancia_dbfyfia@santafe.gov.ar
Bv. Gálvez 1563 CP:S3000AAG - Santa Fe Tel:(0342)4573710/3713/1930