

VACUNA CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)

Argentina

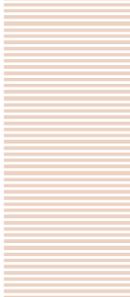
2 0 1 1

L I N E A M I E N T O S T É C N I C O S
M A N U A L D E L V A C U N A D O R



Ministerio de
Salud
Presidencia de la Nación





Introducción de Nuevas Vacunas

VACUNA CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)

Argentina | 2011

LINEAMIENTOS TÉCNICOS

páginas 5 a 27

MANUAL DEL VACUNADOR

páginas 29 a 50





Autoridades Nacionales

Presidenta de la Nación

Dra. Cristina Fernández de Kirchner

Sr. Ministro de Salud de la Nación

Dr. Juan Luis Manzur

Sr. Secretario de Promoción y Programas Sanitarios

Dr. Máximo Andrés Diosque

Sra. Jefa Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles

Dra. Carla Vizzotti

Equipo Técnico del Ministerio de Salud de la Nación

Dra. Alejandra Gaiano | *Coordinación General*

Dra. Nathalia Katz | *Coordinación Científica*

Dr. Cristian Biscayart
Lic. Analía Aquino
Dra. Sandra Sagradini | *Asesoría Científica*

Dra. Rosa Laudi | *Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cérvico-uterino*

Dra. Silvana Arrossi

Dra. Graciela Abriata | *Instituto Nacional del Cáncer*

Dra María Alejandra Picconi

Jefe Servicio Virus Oncogénicos

Laboratorio Nacional de Referencia de Papilomavirus

Laboratorio Regional de Referencia de Papilomavirus- OPS/OMS

*Instituto Nacional de
Enfermedades Infecciosas- ANLIS
"Dr. Carlos G. Malbrán"*

Dra. Ángela Gentile
Dra. Carlota Russ | *Sociedad Argentina de Pediatría*

Dr. Pablo Bonvehí
Dr. Daniel Stecher | *Sociedad Argentina de Infectología*

Dr. Eduardo López
Dra. Silvia González Ayala | *Sociedad Argentina de Infectología Pediátrica*

Dr. Salvador García Jiménez | *OPS/OMS*



INTRODUCCIÓN

El cáncer cervical es un indicador de las inequidades en salud que persisten en las Américas. Se estima que anualmente se diagnostican 530.000 nuevos episodios de cáncer cervical en el mundo, de los cuales más del 85% ocurren en países en desarrollo, con una mortalidad cercana al 50%.

La vacuna contra el virus papiloma humano (VPH) es una importante oportunidad para reducir de forma significativa la carga de esta enfermedad en todo el mundo.

La introducción de la vacuna contra VPH forma parte de la Estrategia Mundial de Salud de la Mujer y los Niños, lanzada durante la cumbre de los Objetivos de Desarrollo del milenio en septiembre de 2010.

Un enfoque integral que complemente el uso de la vacuna contra el VPH (prevención primaria) con el tamizaje para la detección temprana de lesiones (prevención secundaria), permitirá reducir significativamente la incidencia del cáncer cérvico-uterino (CCU) en la Argentina en las próximas décadas.

A. ASPECTOS POLÍTICOS Y TÉCNICOS de la INTRODUCCION de la vacuna contra VPH

1. Prioridad política y de salud pública

El Virus del Papiloma Humano (VPH) es uno de los virus de transmisión sexual más frecuente en el mundo. Al menos la mitad de las mujeres y hombres sexualmente activos contraerán esta infección genital durante su vida y por lo menos el 80% de las mujeres habrá tenido al menos una infección una vez en su vida al llegar a los 50 años de edad.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce la importancia del CCU y otras enfermedades relacionadas al VPH como un problema de salud pública y recomienda incluir la vacunación contra este virus como parte de los programas nacionales de vacunación, sobre la base de las siguientes consideraciones claves:

- La prevención del CCU y otras enfermedades relacionadas con el VPH constituyen una prioridad de salud pública
- La vacuna para VPH es efectiva para prevenir la infección y la enfermedad con ella relacionada
- La introducción de estas vacunas es factible desde un punto de vista programático
- Puede garantizarse el financiamiento
- Se considera la costo-efectividad de las estrategias de vacunación en el país o la región.



· La vacunación contra el VPH tiene como desafío alcanzar a las adolescentes previamente al inicio de la vida sexual.

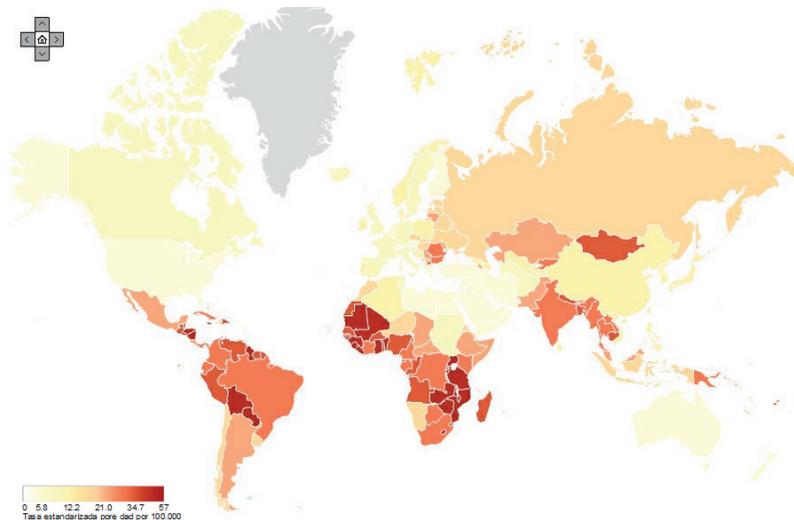
El Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles del Ministerio de Salud de la Nación (PRONACEI), puede garantizar la introducción de la vacuna VPH, habiendo evaluado los indicadores programáticos, operativos, de factibilidad, sustentabilidad y estratégicos.

Las dos vacunas contra el VPH disponibles han sido licenciadas en más de 100 países e incorporadas en los programas nacionales de inmunización de varios de ellos.

2. Carga de la enfermedad por VPH

El **CCU constituye la segunda causa de muerte por cáncer en las mujeres en todo el mundo**. Su incidencia mundial es de 530.000 casos por año. Del total de cánceres relacionados al VPH, el 94% afecta a mujeres; de éstas más del 85% vive en países no desarrollados, Figura 1.

Figura 1. Incidencia mundial de cáncer cervical por 100.000 mujeres (todas las edades). 2008¹⁸



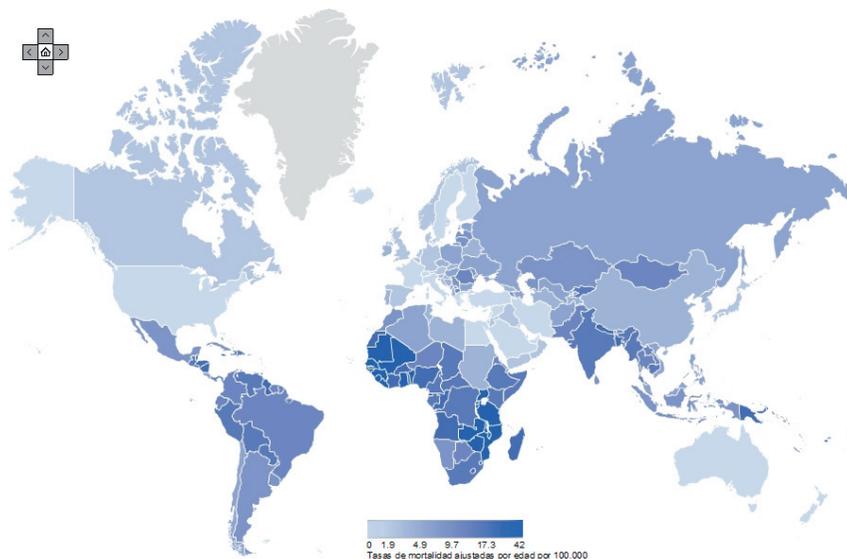
Fuente: Globocan 2008. <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/cervix.asp>

El CCU fue responsable de 275.000 muertes durante el 2008. Figura 2.





Figura 2. Mortalidad mundial de cáncer cervical por 100.000 mujeres (todas las edades). 2008¹⁸



Fuente: Globocan 2008. <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/cervix.asp>

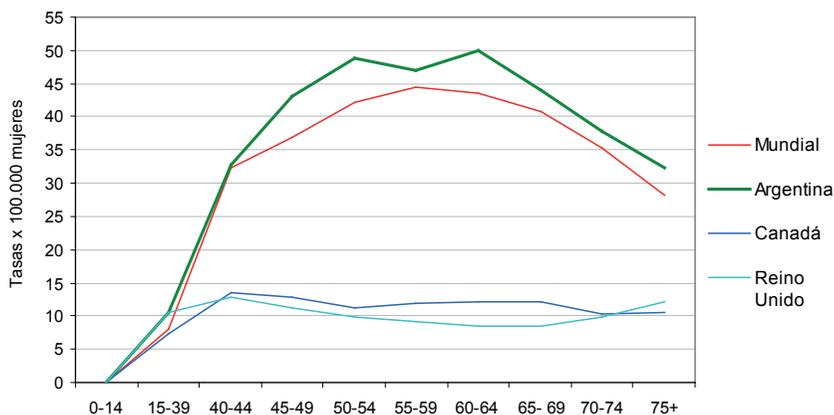
Según datos epidemiológicos y virológicos se estima que el VPH causa 100% de los casos de CCU, 90% de los casos de cáncer anal, 40% de los de órganos genitales externos (vulva, vagina y pene) y al menos 12% de los orofaríngeos.

Se observa mayor incidencia en África subsahariana, Oceanía, América Latina, el Caribe, Sudeste y Centro Asiático.

El CCU ocurre más comúnmente en mujeres mayores de 40 años.



Figura 3. Incidencias estimadas según grupos etarios 2008, por 100.000 mujeres



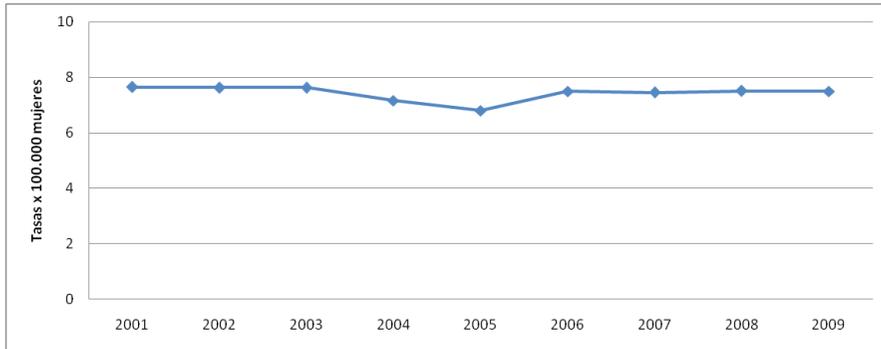
Fuente: Datos de GLOBOCAN-IARC 2010. SIVER- Instituto Nacional Del Cáncer Ministerio de Salud de la Nación. Argentina, 2011.

3. Carga de la enfermedad por VPH en Argentina

De acuerdo con las estadísticas del Ministerio de Salud, **en Argentina se diagnostican cada año aproximadamente 4000 casos nuevos de CCU y mueren aproximadamente 1800 mujeres a causa de la enfermedad.** Su tasa de incidencia era, en 2008, de 17.5/100.000 mujeres y la tasa de mortalidad, ajustada por edad, de 7.4 muertes/100.000 mujeres (según estimas de la IARC, Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer).

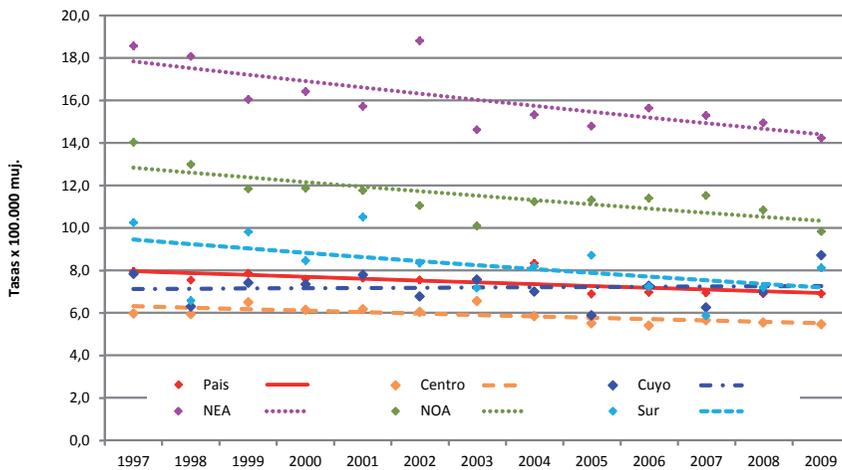
En la figura 4 se observa la tasa de mortalidad por CCU estandarizada por edad (por 100.000 mujeres). Años 2001 a 2009 en Argentina.

Figura 4: Tasa de mortalidad por CCU estandarizada por edad (por 100.000 mujeres). Años 2001 a 2009 en Argentina.



Fuente: Elaboración del Programa Nacional de Prevención de Cáncer cérvico uterino en base a datos proporcionados por la DEIS. Ministerio de Salud de la Nación

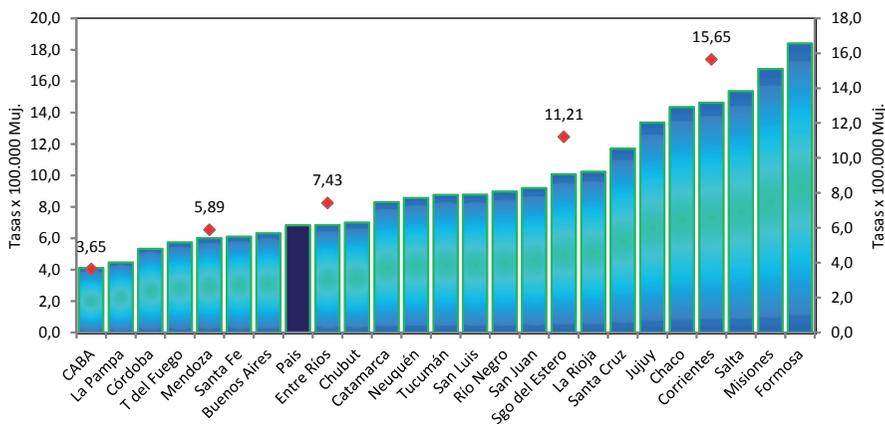
Figura 5. Evolución de las tasas estandarizadas por edad de mortalidad específica por cáncer cérvico-uterino por 100.000 mujeres según regiones del país. Argentina, 1997-2009.



Fuente: SIVER Instituto Nacional Del Cáncer en base a datos de la DEIS, Ministerio de Salud de la Nación - Argentina.

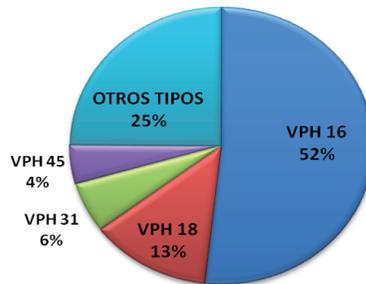
La carga de enfermedad en Argentina no es homogénea: varía según el área. Es muy alta en poblaciones con menor nivel de desarrollo socio-económico, por ejemplo, en Formosa, la tasa de mortalidad entre 2005 y 2009 fue de 18.4/100.000 mujeres. En Misiones fue de 16.8/100.000 mujeres y en Salta, de 15.4/100.000 mujeres. Las tasas regionales resaltadas en la figura 6 corresponden en orden creciente de mortalidad a las regiones: Sur, Centro, Cuyo, NOA y NEA.

Figura 6. Tasas ajustadas por edad de mortalidad específica por cáncer cérvico-uterino por 100.000 mujeres según provincias y regiones del país. Argentina, quinquenio 2005-2009.



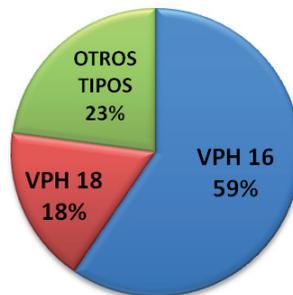
Fuente: Datos de mortalidad de la DEIS. SIVER- Instituto Nacional Del Cáncer, Ministerio de Salud de la Nación.

La prevalencia de infección global por VPH en Argentina fue del 16,6%. Un metaanálisis (Ciapponi y col. 2011) documenta, sobre un total de 4513 cánceres estudiados, la prevalencia en América Latina y el Caribe de diferentes tipos de VPH: 16 en un 52%; 18, en un 13%; 31, en un 5,9% y 45, en 4,6%. **Figura 7**

Figura 7. Tipos de VPH en CCU en América Latina y el Caribe¹**TIPOS DE VPH EN CANCER CERVICAL EN AMERICA LATINA**

Adaptado de: Ciapponi A, Bardach A, Glujovsky D, Gibbons L, Picconi MA. Type-specific HPV prevalence in cervical cancer and high - grade lesions in Latin America and the Caribbean: Systematic Review and Meta-analysis. Publicado en Suplemento 1, vol 40, pag. 66, Revista Argentina de Microbiología. PLoS ONE 2011 en prensa.

En este estudio, sobre un total de 1.013 casos de CCU provenientes de mujeres argentinas, se observó una prevalencia de **VPH 16 del 59,5%** y **de VPH 18 del 17,6%**. **Figura 8**

Figura 8. Tipos de VPH en CCU en Argentina¹**Tipos de VPH en CCU en Argentina**

La evidencia confirma que la **infección persistente con tipos de alto riesgo oncogénico de VPH** es la causa primaria del CCU y de la mayoría de las lesiones precursoras; la infección persistente es un factor causal necesario para las anomalías precancerosas epiteliales cervicales de alto grado o neoplasia intraepitelial cervical (NIC).

4. Eficacia, calidad y seguridad de la vacuna

Se evaluó la eficacia de la **vacuna bivalente** en dos estudios clínicos controlados, doble ciego, randomizados (HPV-001/007 y HPV-008) que incluyeron un total de 19.778 mujeres entre los 15 y los 25 años de edad al enrolamiento.

El estudio clínico HPV-001/007 se realizó en Norteamérica y Latinoamérica. Incluyó población presumiblemente no expuesta a los tipos oncogénicos del VPH antes de la vacunación.

El estudio clínico HPV-008 se realizó en Norteamérica, Latinoamérica, Europa, Asia-Pacífico y Australia. La población enrolada estaba constituida por mujeres con evidencia de infección con VPH pasada y/o en curso.

4.1 Eficacia de la vacuna contra VPH-16/18 en mujeres no expuestas a los tipos oncogénicos (estudio HPV-001/007)

En la Tabla 1 se presentan los resultados de eficacia para los objetivos finales histológicos asociados con VPH-16 y/o VPH-18 observados en el estudio HPV-001/007. Los datos incluyen a la cohorte total, esto es, a todas las mujeres que recibieron al menos una dosis de la vacuna.

Tabla 1. Eficacia de la vacuna contra NIC2+ y NIC1+ asociados con VPH-16 y/o 18

VPH-16/18 punto final	Vacuna Bivalente N = 481	Grupo control (sal de aluminio) N = 470	% Eficacia (IC 95%)
Número de casos			
NIC2+(¹)	0	9	100% (51,3;100)
NIC1+(²)	0	15	100% (73,4;100)
⁽¹⁾ neoplasia intraepitelial cervical grado 2 y lesiones de alto grado.			
⁽²⁾ neoplasia intraepitelial cervical grado 1 y lesiones de alto grado.			

La eficacia contra las anomalías citológicas causadas por VPH 16/18 fue 96,7% (IC 95%: 87,3-99,6).

La eficacia contra la infección persistente con VPH-16/18 fue 98,2% (IC 95%: 89,5-100) y 96,9% (IC 95%: 81,4-99,9) para cuando se usa la definición de 6 y 12 meses, respectivamente.

4.2 Eficacia de la vacuna en mujeres con evidencia de infección con VPH pasada o en curso (estudio HPV-008)

4.2.1 Eficacia profiláctica contra VPH-16/18 en mujeres no expuestas a VPH-16 y/o VPH-18

En el estudio HPV-008, los análisis preliminares de la eficacia fueron realizados en la cohorte de Acuerdo al Protocolo (cohorte ATP: incluyendo mujeres que recibieron 3 dosis de la vacuna y no habían sido expuestas a los tipos de VPH relevantes a los meses 0 y 6) y en la Cohorte Total Vacunada-1 (cohorte TVC-1: incluyendo mujeres que recibieron al menos una dosis de la vacuna y no habían sido expuestas a los tipos de VPH relevantes al mes 0). Ambas cohortes incluyeron mujeres con citología de grado normal o bajo al enrolamiento; se excluyeron sólo mujeres con citología de alto grado (0,5%).

En el estudio HPV-008, el 26% de las mujeres, aproximadamente, tenían evidencia de infección en curso o previa por VPH-16/18. Menos del 1% tuvieron evidencia de la presencia de ADN del VPH para ambos tipos, en el nivel basal al enrolamiento.

El tiempo de seguimiento medio de las mujeres incluidas en el estudio HPV-008 fue de 39 meses.

En el análisis de protocolo especificado, la eficacia de la vacuna contra NIC 1+ y NIC 2+ asociadas con VPH-16/18 fue estadísticamente significativa en las cohortes ATP y TVC-1.

En la **Tabla 2** se presentan los resultados observados en ambos análisis (por ej.: Análisis de protocolo especificado y asignación tipo de HPV).

Tabla 2. Eficacia de la vacuna contra NIC1+ y NIC2+ asociados con VPH-16/18

VPH-16/18 punto final	Cohorte ATP ⁽¹⁾			Cohorte TVC-1 ⁽²⁾		
	Vacuna Bivalente (N=7.344)	Control (N=7.312)	Eficacia % (IC 96,1%)	Vacuna Bivalente (N=8.040)	Control (N=8.080)	Eficacia % (IC 96,1%)
	n	n		N	n	
Análisis especificado por protocolo						
NIC2+	4	56	92,9% (79,9- 98,3)	5	91	94,5% (86,2- 98,4)
NIC1+	8	96	91,7% (82,4- 96,7)	11	135	91,8% (84,5- 96,2)
Asignación tipo de HPV (análisis exploratorio)						
NIC2+	1	53	98,1% (88,4- 100)	2	87	97,7% (91,0- 99,8)
NIC1+	2	90	97,8% (91,4- 99,8)	5	128	96,1% (90,3- 98,8)
N= número de sujetos incluidos en cada grupo. n= número de casos.						
⁽¹⁾ 3 dosis de vacuna, ADN negativo y seronegativo al tipo relevante de VPH (16 o 18) al mes 0 y mes 6.						
⁽²⁾ al menos una dosis de vacuna, ADN negativo y seronegativo al tipo relevante de VPH (16 o 18) al mes 0.						



La eficacia de la vacuna observada contra cada punto final fue estadísticamente significativa en ambas cohortes.

- Infección persistente a los 6 meses: 94,3% (91,5- 96,3) en la cohorte ATP y 90,2% (87,3- 92,6) en la cohorte TVC-1,

- Infección persistente a los 12 meses: 91,4% (86,1- 95,0) en la cohorte ATP y 85,3% (79,9- 89,4) en la cohorte TVC-1,

- Anormalidades citológicas (\geq ASCUS): 89,0% (84,9- 92,1) en la cohorte ATP y 86,7% (82,8- 89,8) en la cohorte TVC-1.

También se observó, en ambas cohortes, una eficacia estadísticamente significativa de la vacuna contra NIV1+ (neoplasia intraepitelial vulvar grado 1 y lesiones de grado elevado) o NIEV1+ (neoplasia intraepitelial vaginal grado 1 y lesiones de elevada gravedad) asociados con VPH-16/18: 80,0% (IC 96,1%: 0,3-98,1) en la cohorte ATP y 83,2% (IC 96,1%: 20,2-98,4) en la cohorte TVC-1.

No hay evidencia de protección de la enfermedad causada por los tipos de VPH para los cuales los sujetos tenían ADN viral detectable al ingreso del estudio. Sin embargo, los individuos ya infectados con uno de los tipos de VPH relacionados con la vacuna antes de la vacunación fueron protegidos de la enfermedad clínica causada por el otro tipo de VPH de la vacuna.

4.2.2 Impacto total de la vacuna sobre la tasa de mortalidad de VPH

El estudio HPV-008 evaluó la eficacia total de la vacuna, independientemente del tipo de ADN viral en la lesión y estratificado por el nivel basal de ADN-VPH y el estado serológico. Se demostró la eficacia estadísticamente significativa de la vacuna, contra NIC2+ y NIC1+, en mujeres sin evidencia de la presencia de ADN viral a los 14 tipos oncogénicos al enrolamiento y en todas las mujeres, independientemente del tipo de ADN viral en la lesión cuando fueron enroladas. También se evaluó y fue estadísticamente significativo el impacto de la **vacuna bivalente** sobre la reducción de la terapia local (escisión con *loop* eléctrico, conización, bisturí o láser).

La eficacia total de la vacuna contra NIC3+, independientemente del tipo de ADN encontrado en la lesión e independientemente del nivel basal de ADN viral y el estado serológico de los sujetos, demostró ser estadísticamente significativa en la cohorte TVC-1 con 64 casos en el grupo vacunado, contra 103 casos en el grupo control (eficacia de la vacuna: 37,7% (96,1% IC: 12,6-55,9)).

4.2.3 Eficacia profiláctica contra la infección por tipos oncogénicos de VPH distintos al VPH-16 y 18

En el estudio HPV-008, se evaluó la eficacia de la vacuna contra 12 tipos oncogénicos de VPH no contenidos en la vacuna (VPH-31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68) en las cohortes ATP y TVC-1.

La eficacia estadísticamente significativa de la vacuna contra NIC2+ para todos los tipos de VPH combinados (VPH-31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68)



excluyendo los tipos 16 y 18 fue 54% (96,1% IC: 34,0-68,4) en la cohorte ATP y 46% (96,1% IC: 27,0- 60,3) en la cohorte TVC-1.

Se verificó eficacia de la vacuna contra una infección persistente de 6 meses y contra NIC2+ para los siguientes tipos de VPH individuales:

- Infección persistente de 6 meses: Tipos 31, 33, 45 en la cohorte ATP; tipos 31, 33, 45, 51 en la cohorte TVC-1.
- NIC2+: Tipos 31, 51, 58 en la cohorte ATP; tipos 31, 33, 35, 51 en la cohorte TVC-1.

En ambas cohortes se observó una eficacia estadísticamente significativa de la vacuna contra una infección persistente de 6 meses, infección persistente de 12 meses y NIC1+ asociados con VPH-45. Fue limitado el número de casos de NIC2+ en ambas cohortes asociados con VPH-45 sobre los cuales se basó la eficacia de la vacuna estimada. No obstante, en la más amplia cohorte total vacunada (TVC) que incluye todas las mujeres vacunadas, la eficacia de la vacuna contra NIC2+ asociado con VPH-45 fue estadísticamente significativa con 0 casos en el grupo vacunado, contra 6 casos en el grupo control (eficacia de la vacuna: 100% (IC 96,1%: 7,0-100)).

4.3 Eficacia profiláctica de la vacuna bivalente adyuvantada. Estudio “PAPilloma TRIal against Cancer in young Adults” (PATRICIA)

Se desarrolló un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico. Se incluyó un total de 17.106 mujeres entre 15 y 25 años de edad de Asia-Pacífico, Europa, Latinoamérica y Norteamérica, independientemente de sus antecedentes de exposición a VPH, para recibir vacuna bivalente para VPH adyuvantada, contra vacuna para Hepatitis A (grupo control).

El objetivo principal fue evaluar la eficacia de la vacuna coadyuvada contra la NIC2+ asociada con VPH-16 o VPH-18 en las mujeres seronegativas y negativas para ADN al inicio y en el mes 6 para el tipo correspondiente.

Los objetivos secundarios y exploratorios fueron la evaluación de la eficacia contra las infecciones persistentes por VPH-16 y VPH-18, u otros tipos oncogénicos de VPH, en los meses 6 y 12, la eficacia contra la NIC asociada con VPH-16, VPH-18, u otros tipos oncogénicos de VPH, la eficacia contra las NIC, independientemente del tipo de VPH en la lesión y la reducción de las instancias de derivación para examen colposcópico y procedimientos de resección cervical. También se examinó la inmunogenicidad y la seguridad. La duración promedio de seguimiento hasta el análisis fue de casi 35 meses.

4.3.1 Mujeres sin exposición previa al VPH (seronegativas y sin evidencias de ADN viral)

La eficacia de la vacuna fue de 98,1% (IC 96,1%: 88,4-100; $p < 0,0001$) contra los VPH-16/18, de 100% (91- 100; $p < 0,0001$) contra el VPH-16 y de 92,3% (45,7-99,9; $p = 0,0009$) contra el VPH-18. La eficacia de la vacuna fue de 93,8% (IC 96,1%: 91,0-95,9;



$p < 0,0001$) contra la infección persistente por 6 meses y de 91,2% (85,9-94,8; $p < 0,0001$) contra infección persistente por 12 meses. Para el VPH-31, se notó una eficacia significativa de la vacuna contra la infección persistente por 6 meses, la infección persistente por 12 meses y la NIC2+. Para el VPH-45, se notó protección cruzada contra la infección persistente por 6 y 12 meses. La eficacia de la vacuna contra la NIC2+, para el conjunto de los cinco tipos oncogénicos de VPH no presentes en la vacuna, de mayor prevalencia en el cáncer cervical invasivo después de los VPH 16 y 18 (31, 33, 45, 52 y 58), fue mayor al 50%. El mayor nivel de protección contra los tipos individuales de VPH, notado consistentemente en todas las cohortes, fue contra el VPH-31 (el más cercanamente relacionado con el VPH-16) y el VPH-45 (el más cercanamente relacionado con el VPH- 18). Para el VPH-31, los datos fueron consistentes contra la NIC2+ y la infección persistente. Aunque la eficacia de la vacuna contra la infección por VPH-45 fue altamente significativa, los datos para la NIC2+ asociada con VPH-45 fueron limitados por el reducido número de casos. Al igual que el VPH-18, el VPH-45 es menos común en las lesiones cervicales precancerosas que en las lesiones cancerosas. La infección por VPH-45 cumple un papel de mayor relevancia en el desarrollo de adenocarcinoma que en el de carcinoma escamocelular. La evidencia sugiere que esta vacuna protege también contra las lesiones asociadas con VPH-33, aunque esta protección no alcanzó significación en todos los análisis.

En conclusión, la vacuna para el VPH-16/18 coadyuvada con AS04 proporcionó protección contra las lesiones NIC2+ asociadas con VPH-16 y VPH-18, **así como contra las lesiones asociadas con los tipos VPH-31, VPH-33 y VPH-45 no presentes en la fórmula vacunal. En conjunto, estos cinco tipos son responsables de cerca de 82% de todos los cánceres cervicales.**

En resumen, los estudios de investigación demostraron:

- 100% de eficacia contra VPH 16/18 en mujeres sin exposición previa para infección persistente, NIC 1+ y NIC2+ año tras año (seguimiento: 7,3 años).
- Eficacia sustancial contra lesiones NIC2+ (65%) y para NIC3+ (93%), independientemente del tipo de VPH (en mujeres sin exposición previa).
- Protección cruzada contra NIC2+ para VPH 31 (89%), 33 (82%) y 45 (100%) en la población no expuesta.
- Inmunogenicidad alta (10 a 11 veces mayor a la otorgada por la infección natural) y sostenida a 8,4 años contra VPH 16 y 18.
- Perfil de seguridad adecuado, con más de 15 millones de dosis distribuidas.



Otros hallazgos:

- Todas las personas vacunadas seroconvirtieron. Los picos máximos de anticuerpos se alcanzaron al mes 7; se observó después una meseta entre los meses 18 y 24.

- Los anticuerpos séricos luego de la vacunación alcanzan el epitelio genital; hay evidencia de correlación entre niveles séricos y secreciones vaginales.

Las vacunas disponibles en Argentina, registradas en la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) son las siguientes:

- ❖ Vacuna Bivalente CERVARIX (disposición N° 6629/07)
- ❖ Vacuna Cuadrivalente GARDASIL (disposición autorizante N° 7701/06)

5. Comparación de la vacunación contra VPH con otras intervenciones (incluyendo otras vacunas)

La introducción de la vacuna contra el VPH es un componente eficaz y seguro dentro de un abordaje integral para el control y prevención del CCU. Esta estrategia debe incluir educación para reducir los riesgos de contraer VPH e información sobre el diagnóstico y tratamiento de lesiones precancerosas y cáncer.

La introducción de la vacuna es una herramienta de prevención primaria. No reemplaza el tamizaje ni los controles ginecológicos sucesivos en la vida, como parte de un programa de prevención del CCU.

El Ministerio de Salud de la Nación, a través del Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (PRONACEI), el Programa Nacional de Prevención del Cáncer Cérvico-Uterino y el Instituto Nacional del Cáncer, tiene como objetivo el abordaje conjunto a nivel nacional y provincial de una estrategia de prevención, para implementar acciones específicas en cada jurisdicción.

Existen dos vacunas disponibles en el mundo (cuadrivalente y bivalente) y ambas demostraron ser **seguras y altamente efectivas en prevenir neoplasia intraepitelial cervical, asociada a VPH de alto riesgo, de grado moderado y grave (NIC2-3) y tienen el potencial de reducir significativamente la incidencia de cáncer cervical.**

La vacuna bivalente contra VPH contiene sistema adyuvante AS04 (compuesto por hidróxido de aluminio y monofosforil lípido A) demostró ser superior en la respuesta de anticuerpos en cuanto a niveles y duración de los mismos, que se traduciría en mayor concentración de anticuerpos presentes en la mucosa genital.



6. Criterios económicos y financieros

Modelo predictivo del impacto y costo-efectividad de la introducción de la vacuna contra el VPH

Los modelos predicen que la introducción de la vacuna contra el VPH en mujeres adolescentes reduciría significativamente la incidencia de CCU asociado con los tipos virales incluidos en la vacuna si las coberturas fueran mayores del 70%. También se observaría una considerable reducción en la incidencia de cánceres menos frecuentes, tales como vagina, vulva, ano, cabeza y cuello, asociados a VPH 16 y 18. Dependiendo de las coberturas de vacunación de los programas de tamizaje y control de CCU, la vacunación podría reducir el cáncer de CCU hasta un 80%.

Debido a que la vacunación es preventiva, **el mayor impacto se espera lograr con amplias coberturas en mujeres vacunadas, previo al contacto con el VPH.** La mayoría de los modelos infieren que la vacunación en hombres tendría limitado impacto en la incidencia de CCU, por lo cual, lograr coberturas mayores al 70% en adolescentes mujeres es una estrategia de mayor costo-efectividad para reducir la incidencia de CCU que la inclusión de hombres, por lo que la vacunación en éstos no se recomienda en la actualidad.

En general, los programas que alcanzan una alta cobertura en las adolescentes reducirían los costos asociados con la detección del cáncer de cuello uterino, seguimiento de pruebas de tamizaje anormales, y el diagnóstico y tratamiento de lesiones precancerosas y el cáncer.

B. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Los VPH son virus ADN que infectan células epiteliales (cutáneas y mucosas). Pertenecen a la familia *Papillomaviridae*. El genoma del virus está envuelto por una cápside que comprende proteínas estructurales: mayor (L1) y menor (L2).

Se clasifican en *genotipos* sobre la base del grado de homología de las secuencias nucleotídicas de su ADN con prototipos pre-establecidos. El número asignado es correlativo al orden de descubrimiento (VPH tipo 1, VPH tipo 2, etc.).

Existen más de 100 genotipos identificados, de los cuales alrededor de 40 infectan las mucosas, en particular del tracto anogenital. Los estudios epidemiológicos de prevalencia global demostraron que estos tipos de VPH pueden subdividirse en dos grupos sobre la base a su *potencial oncogénico*:

- ✓ VPH de bajo riesgo (principalmente VPH 6, 11, 40, 42, 43, 44, 61), comúnmente presentes en las lesiones benignas (condilomas- verrugas genitales y neoplasias



- intraepiteliales de bajo grado), con mínimo riesgo de progresión maligna.
- ✓ VPH de alto riesgo (VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82), los cuales bajo la forma de infección persistente pueden conducir al cáncer. Entre éstos los dos tipos más comúnmente asociados con CCU son los genotipos 16 y 18.

La distribución de los diferentes tipos virales varía según el área geográfica, pero el tipo viral oncogénico predominante en todo el mundo es el 16.

Los genotipos 16 y 18 causan aproximadamente 70% de los cánceres cervicales a nivel mundial, (más del 75% en Argentina) y más de la mitad de las neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC) de grado moderado (2) o grave (3) o adenocarcinoma *in situ* (AIS). El 91% de la mortalidad por cánceres asociados con la infección por VPH son de origen cervical.

Patogenia de la Infección por el VPH

La infección por VPH está ampliamente distribuida en la población. —

La mayoría de las infecciones por VPH, aún las producidas por los tipos de *alto riesgo* (con o sin anomalías citológicas), son *transitorias*; es decir que se mantienen por un tiempo acotado (promedio: 8 meses), son autolimitadas y no dejan secuelas oncopatogénicas.

Se sabe que el 70% de estas infecciones son controladas por el hospedador en un periodo de 1 año y que aproximadamente el 90% de ellas pueden ser limitadas en 2 años.

Sin embargo en una proporción minoritaria, aunque numéricamente impactante por la alta circulación viral, los VPH pueden generar una infección *persistente*. Estas infecciones son más frecuentes en las mujeres mayores de 30 años; por esta razón este grupo etario constituye el principal blanco de los programas de prevención del cáncer cervical. Se ha demostrado que *la infección por VPH de alto riesgo que persiste por varios años, representa el principal factor para el desarrollo de lesiones preneoplásicas severas y progresión maligna*. Se estima que el tiempo entre la infección inicial por VPH y el desarrollo del cáncer de cérvix es de décadas.

La infección temprana causada por el VPH se acompaña de alteraciones leves de la mucosa y no inducen una respuesta inmune vigorosa.

Aproximadamente la mitad de las mujeres infectadas con VPH desarrollan anticuerpos séricos detectables, pero estos anticuerpos no protegen contra sucesivas infecciones por el mismo tipo viral. Los anticuerpos mejor caracterizados y específicos son los dirigidos contra la proteína L1 viral. El tiempo medio entre la infección y la seroconversión es de 8 a 12 meses, pero esta varía según el huésped y el tipo viral. No se requiere la realización de pruebas serológicas antes ni después de la vacunación.





La infección persistente por VPH puede provocar lesiones precancerosas como: neoplasia intraepitelial cervical (NIC) de grado moderado (2) o grave (3) o adenocarcinoma in situ (AIS). Si las mismas no se tratan, la NIC 2 y 3 tienen alta probabilidad de progresar a cáncer de células escamosas y el AIS, al adenocarcinoma. El tiempo entre la infección inicial por VPH y el desarrollo de cáncer cervical promedia los 20 años.

Los cambios tisulares producidos por el VPH pueden ser detectados por citología utilizando microscopia de las células exfoliadas, examen conocido como Papanicolaou (PAP). La infección persistente puede diagnosticarse por pruebas repetidas de detección de ADN del VPH.

Epidemiología del VPH y enfermedades relacionadas

Las infecciones por VPH son transmitidas principalmente por **contacto sexual. El VPH es altamente transmisible y la mayoría de mujeres y hombres sexualmente activos adquirirán infección por VPH en alguna oportunidad en la vida.** Mientras que la gran parte de las infecciones por este virus son transitorias y benignas, la **infección genital persistente** con ciertos genotipos virales, es un requisito para desarrollar lesiones precancerígenas y cáncer genital.

La transmisión del VPH es a través del simple contacto, no es exclusivamente a través de relaciones sexuales. Puede transmitirse de hombre a mujer, mujer-hombre, mujer-mujer y hombre-hombre.

Los pacientes que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH +) presentan mayor riesgo de infección y persistencia de infección por VPH.

Los factores que aumentan el riesgo de progresión a cáncer cervical son: inmunosupresión, multiparidad, primer embarazo a edad temprana, tabaquismo, uso prolongado de anticonceptivos orales y coinfección con *Chlamydia trachomatis* o virus herpes simplex.

Respuesta inmunológica

Las infecciones genitales por VPH no promueven una respuesta inmunológica vigorosa debido a que no son virus citolíticos y no inducen inflamación local. Solamente 50-60% de las mujeres infectadas desarrollan anticuerpos séricos después de la infección natural. Se desconoce el grado y la duración de la inmunidad inducida por la infección natural. Es posible la reinfección por los mismos genotipos. El rol de la inmunidad celular en el control de la infección no está bien aclarado, pero la infección por VPH en pacientes inmunosuprimidos persiste durante un tiempo prolongado.



C. PROPÓSITOS Y OBJETIVOS DE LA INTRODUCCION DE LA VACUNA PARA VPH

PROPÓSITOS

El propósito de la introducción de la vacuna contra VPH es la reducción de la incidencia y la mortalidad por CCU en las mujeres residentes en la Argentina.

Esta vacuna se incorporó al Calendario Nacional de Vacunación, para su uso en todas las niñas a los 11 años de edad.

La disminución de la incidencia de CCU será abordado de forma integral; por la prevención primaria a través de la vacunación, la prevención secundaria a través del tamizaje poblacional (examen de Papanicolaou- PAP- test de VPH), que han de ser reforzadas por el Ministerio de Salud de La Nación, para maximizar su impacto.

OBJETIVOS

Lograr coberturas mayores o iguales al 95% con tres dosis en las niñas de 11 años de edad residentes en Argentina.

POBLACIÓN OBJETIVO

Niñas de 11 años de edad residentes en Argentina.

META

Vacunar al 100% de la población objetivo.

ACCIONES

El esquema completo de vacunación para VPH comprende la aplicación de tres dosis en un **esquema 0, 1 y 6 meses**.

Serán incluidas todas las niñas que hayan cumplido 11 años de edad nacidas a partir del 1° de enero del año 2000.

Si las niñas se presentan a vacunar tardíamente con más de 11 años, pero pertenecen a la cohorte 2000, deberán ser inmunizadas.

La segunda dosis deberán recibirla al mes de la primera y la tercera, 6 meses después de la primer dosis.

El intervalo mínimo entre 1° y 2° dosis es de 4 semanas (1 mes) y entre la 2° y 3° dosis de 5 meses.



POBLACIÓN	ACCIONES
Niñas de 11 años de edad (a partir de la cohorte 2000)	Aplicar tres dosis de 0.5 ml en esquema 0 – 1 – 6 meses. La 2° dosis, al mes de la primera y la 3° dosis a los 6 meses de la primera

D. ESTRATEGIAS GENERALES

Para lograr los objetivos, las provincias y sus departamentos, municipios y partidos, identificarán, adecuarán las estrategias y actividades propuestas desde el nivel local.

Concertación de alianzas estratégicas, en nivel nacional, departamental, municipal y local, de apoyo en todo el proceso de organización, planificación, ejecución y evaluación de la introducción.

Planificación y programación de la introducción de la vacuna al calendario nacional, elaboración de un plan estratégico donde se defina población objeto, necesidades de insumos y financiamiento.

Promoción de la introducción de la vacuna para VPH, en el marco de la articulación, movilización social y estrategia de comunicación.

Monitoreo, supervisión y evaluación, como el mecanismo de control de la gestión de todo el proceso de planificación y ejecución.

VACUNACIÓN EN ADOLESCENTES

Hasta el año 2003, los programas de vacunación no estaban dirigidos hacia los adolescentes, excepto en el mantenimiento de la vacunación con la vacuna doble difteria-tétanos a los 16 años. Argentina es uno de los países pioneros en Latinoamérica en implementar la vacunación a los 11 años de edad. Con la incorporación de la triple bacteriana acelular durante el 2009 conjuntamente con la estrategia de completar esquemas de vacunas contra hepatitis B y triple viral, y con la actual introducción de la vacuna contra VPH, la captación de esta población se convierte en un nuevo desafío para el sistema de salud.

Se plantean varias estrategias para lograr buenas coberturas:

- Mejorar la demanda de los adolescentes al sistema de salud. En este caso, los ginecólogos infantojuveniles, pediatras, médicos de adolescentes y los docentes tienen un papel fundamental en la promoción de la vacunación y de la prevención integral del CCU.



- Aprovechar cada visita médica como una oportunidad para la vacunación, para completar las tres dosis de vacuna y actualizar el calendario.
- Requerimiento obligatorio de la vacunación para el ingreso a la escuela secundaria y recordatorios de vacunación en escuela.
- Brindar información sobre la vacuna contra el VPH con mensajes claros, concretos, accesibles y destinados a padres y adolescentes.
- Las vías de acceso para una comunicación eficaz son los medios de comunicación utilizados por estos grupos (radio, televisión, internet: redes sociales). Debe incluirse en los mensajes difundidos la importancia de la vacunación en los contenidos pedagógicos educativos.

E. ACTIVIDADES SEGÚN COMPONENTES

1. Conducción y Coordinación

A nivel nacional el Ministerio de Salud de la Nación, interactuará con otros ministerios, instituciones, organizaciones no gubernamentales, asociaciones civiles, sociedades científicas y líderes de opinión.

El ministerio de salud provincial será el responsable de la conducción de la introducción, para lo cual deberá asignar responsabilidades a nivel de direcciones de inmunizaciones.

2. Planificación

Cada provincia debe elaborar un plan de acción que incluya la **planificación por componente, organización, ejecución y evaluación** de la introducción de la vacuna para VPH, según objetivos.

El plan debe consolidar las acciones por municipios y debe considerar:

- Análisis de la población de niñas de 11 años de edad. Evaluar esquemas atrasados de vacunación.
- Estratificación de las ciudades de mayor concentración poblacional, por barrios y para realizar la vacunación en el menor tiempo posible.
- Programación, calendarización y distribución de los preparados inmunobiológicos y otros insumos.
- Cronograma del proceso de supervisión provincial, departamental y municipal.
- Definición del presupuesto.
- Identificar población de difícil acceso para abordaje especial



3. Capacitación

Asistir a la capacitación del nivel central y capacitar a todo el personal involucrado. Organizar equipos facilitadores departamentales y municipales para capacitar a los equipos locales vacunadores.

4. Movilización y comunicación social

La incorporación de la vacunación para VPH en el calendario nacional plantea varios desafíos que deben ser considerados en el diseño e implementación de estrategias y actividades de comunicación para médicos y para la población objetivo: adolescentes y padres.

Para enfrentar estos desafíos exitosamente, se precisa desarrollar actividades con objetivos precisos y mensajes que sean consistentes, claros y únicos.

Los mensajes educativos con respecto a la importancia de la vacunación estarán destinados a los alumnos y padres de la población objetivo, **enfaticando que las vacunas del calendario nacional en Argentina son gratuitas y obligatorias y NO necesitan orden médica para su aplicación. Son un derecho y una responsabilidad.**

Conformación de un **comité multidisciplinario** institucional e interinstitucional en nivel nacional, departamental y municipal para la promoción y movilización social.

Formulación e implementación de la estrategia de movilización, participación social y comunicación social, determinando las acciones a realizar en el área de información, educación y comunicación.

Facilitar la participación de entidades del sector salud.

Promover la participación de organizaciones gubernamentales y no gubernamentales en la programación y ejecución de actividades.

Incentivar la participación activa de la comunidad. Demanda de la vacuna en los vacunatorios.

Reunión con medios de comunicación masiva a nivel nacional, provincial, departamental y municipal, **para presentar objetivos de la introducción de la vacuna contra VPH y la estrategia integral de prevención del CCU** en Argentina y para la obtención de apoyo en la difusión de mensajes, reportajes, foros, etc.

Diseño, validación, impresión y distribución de material audiovisual para promoción de la introducción de la vacuna contra VPH, en el marco de la promoción de la estrategia integral de prevención, vacuna y tamizaje (afiches, *banners*, hojas volantes de promoción,





spots de televisión y folletos informativos para medios de comunicación, personal de salud, actores sociales y población objetivo) a nivel nacional.

Elaboración y difusión de información elaborada por el nivel central e información provincial, regional, departamental y municipal de información sobre la incorporación de la vacuna, y avances de la misma, para población en general, población objeto, medios de comunicación, etc.

Gestión de espacios gratuitos en medios de comunicación -radio y TV- para la participación de autoridades de salud y actores sociales en la divulgación de la incorporación de la vacuna. Definir formas para monitorear e informar sobre el avance en la meta de la población vacunada con recomendaciones concretas.

5. Alianzas estratégicas

· **Organismos oficiales:** Ministerios de Educación, Programas Nacionales –p.ej. Maternidad e Infancia, Programa Nacional de SIDA y ETS, Programa Nacional de Prevención del Cáncer Cérvico-Uterino, Programa de Salud Sexual y reproductiva, Instituto Nacional de Cáncer, Programa Nacional de Salud Escolar, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas-ANLIS “Dr. Malbrán”.

· Sociedades Científicas

- Articulación con el sector privado y la seguridad social.

6. Sistema de información

El ingreso de las dosis de vacunas aplicadas se realizará en forma nominalizada, que incluya: Nombre completo y apellido, número de documento, dirección y teléfono. El reporte de datos se realizará mensualmente. La misma brindará información a nivel local y a nivel nacional sobre el avance de meta, lo que permitirá generar estrategias para captar a la población de los municipios con bajas coberturas.

Esta información es fundamental para lograr las metas de coberturas.

Es fundamental que los niveles locales:

- Capaciten a los efectores en los lineamientos de registro de la información: establecer un sistema de recolección de datos parciales y finales a nivel local, municipal, regional, departamental y provincial.
- Registren la dosis aplicada en el carnet y en la planilla que luego será enviada para su carga mensual.
- Revisen el registro de dosis aplicadas al fin de la semana.
- Realicen monitoreos en sus diferentes componentes.
- Produzcan informes de su departamento para tomar decisiones oportunas.





· Divulguen los resultados finales

7. Vigilancia Epidemiológica

En Argentina se realiza la vigilancia epidemiológica a fin de evaluar el impacto de la introducción de la vacuna contra el VPH: con el estudio de la circulación de genotipos virales, la incidencia de lesiones precancerosas, y la incidencia y mortalidad por CCU. El estudio del impacto de la vacuna contra el VPH sobre la incidencia de lesiones precancerosas y cáncer requerirá monitoreo durante décadas.

La comprobación del impacto final de la introducción de la vacuna para VPH (disminución de la incidencia de cáncer cervical) requerirá de más de diez años; sin embargo, será necesario menos tiempo para observar la disminución de las lesiones benignas (LSIL) y premalignas (HSIL) asociadas a los virus vacunales. Asimismo será posible medir el impacto a corto plazo, mediante el estudio de la prevalencia de genotipos virales en la población objetivo.

Dado que el VPH no se puede propagar en los cultivos celulares convencionales, todos los ensayos para su detección y tipificación actualmente en uso se basan en la detección de los ácidos nucleicos virales. Estas pruebas de alta sensibilidad analítica son clave en la vigilancia virológica, incluyendo la evaluación del impacto de la vacunación sobre la prevalencia de los genotipos relacionados con la vacuna (tipos en las vacunas y la protección cruzada), la identificación de nuevos tipos y la discriminación de los tipos en infecciones múltiples, y el potencial reemplazo de genotipo en los periodos posteriores a la vacunación. La Organización Mundial de la Salud ha desarrollado una Red Global de Laboratorios de VPH (*WHO HPV LabNet*) para apoyar la estandarización y asegurar la calidad de los métodos de detección y tipificación de VPH, promoviendo una efectiva vigilancia y monitoreo del impacto de la vacunación para VPH (www.who.int/biologicals/areas/humanpapillomavirus/WHO_HP_V_LabNet/en/index.html). Hasta la fecha, cuenta con dos laboratorios de referencia mundiales (Suecia y EE.UU.) y ocho laboratorios de referencia regionales; entre ellos, para las Américas, fue designado el Servicio Virus Oncogénicos del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas- ANLIS "Dr. Malbrán". A nivel nacional, existe una Red de Laboratorios de VPH, encabezada por el mencionado Servicio, que podrá contribuir en la vigilancia virológica en el país.

El Instituto Nacional del Cáncer cumple un rol fundamental en el monitoreo y evaluación de la incidencia y mortalidad del cáncer cérvico-uterino.

Es fundamental también, el monitoreo de eventos adversos graves secundarios a la aplicación de vacunas y documentarlos e investigarlos de acuerdo a las normas vigentes. Ver más adelante.



8. Monitoreo, supervisión y evaluación

Monitoreo

- Monitoreo con los equipos supervisores del nivel provincial, regional, departamental y municipal para revisar los avances de la introducción y proponer alternativas de intervención para corregir debilidades.
- Identificación de áreas críticas en el avance de las coberturas de vacunación.
- Focalización en la supervisión y monitoreo.
- Toma de decisiones y realización de intervenciones en base a la información para lograr la meta.

Supervisión

- Organización de equipos de supervisión a nivel nacional, provincial, departamental y municipal, para revisión y capacitación.
- Ejecución del cronograma de la supervisión según etapas (organización, programación, ejecución) de la introducción de la vacuna para VPH con los equipos locales.
- Consideración de los elementos claves de la supervisión, organización y programación, capacitación del personal, disponibilidad y conservación de la vacuna, recursos humanos, físicos y presupuestarios, sistema de información, comunicación, abogacía y participación social, técnica de aplicación de la vacuna y registro de dosis aplicadas.

Evaluación

- Cada provincia, región sanitaria, departamento de salud y municipio deberá utilizar los indicadores propuestos por inmunizaciones los cuales deberá incorporar al informe provincial.
- Preparación de informe escrito de los logros.
- Preparación y realización de evaluación provincial, regional y departamental





MANUAL DEL VACUNADOR

Argentina | 2011





MANUAL DEL VACUNADOR

VACUNAS DISPONIBLES CONTRA VPH EN ARGENTINA

Están disponibles y licenciadas dos vacunas contra el VPH (una cuadrivalente, contra tipos de VPH 6 – 11 – 16 y 18 y la otra, bivalente, contra los tipos de VPH 16 y 18). Ambas son preparadas por tecnología recombinante, utilizando proteínas estructurales L1 purificadas que son ensambladas en partículas similar virus. (VLP). Ninguna contiene productos biológicos vivos ni ADN viral. No tienen acción terapéutica. El mecanismo por el cual inducen inmunidad incluiría tanto la inmunidad celular como la humoral.

Las dos vacunas se encuentran disponibles en el mundo y ambas demostraron ser seguras y **altamente efectivas en prevenir neoplasia intraepitelial cervical, asociada a VPH de alto riesgo, de grado moderado y grave (NIC2-3) y tienen el potencial de reducir significativamente la incidencia de cáncer cervical.**

El Ministerio de Salud de la Nación ha incorporado la vacuna VPH dentro del calendario nacional de inmunizaciones según las recomendaciones de la CONAIN (Comisión Nacional de Inmunizaciones) de Argentina.

Las reuniones de la **CONAIN** se llevaron a cabo el 15 febrero y 19 de abril del 2011. Las recomendaciones de la comisión fueron las siguientes:

- La introducción de la vacuna contra el VPH al calendario nacional de inmunizaciones de Argentina es una prioridad
 - El propósito de la introducción de la vacuna contra VPH es la disminución de la incidencia y mortalidad por CCU en mujeres argentinas
 - Fortalecer las coberturas de todas las vacunas del calendario nacional, especialmente a las 11 años
 - Enfatizar el abordaje integral para la prevención del CCU integrando la vacuna contra el VPH junto con el tamizaje. Compromiso y trabajo multidisciplinario.
 - Incorporar la vacuna contra VPH que incluya los genotipos virales 16 y 18.
- Argentina adquirió a través del Fondo Rotatorio de la Organización Panamericana de Salud la vacuna bivalente.

VACUNA BIVALENTE PARA VPH

Cada dosis de 0,5 mL de la suspensión de vacuna bivalente contiene:
Proteína L1 de Papilomavirus humano tipo 16 * 20 mcg; Proteína L1 de Papilomavirus humano tipo 18 * 20 mcg; 3-O-desacil-4-monofosforil Lípido A (MPL)² 50 mcg; Hidróxido



de Aluminio, hidratado² 0,5 mg; Cloruro de sodio 4,4 mg; Fosfato de sodio dihidrogenado dihidratado 0,624 mg; Agua para inyección c.s.p. 0,5 mL.

*Proteína L1 en formas de partículas no infecciosas semejantes a virus (VLP – siglas en inglés: virus like particles) producida mediante tecnología ADN usando un sistema de expresión de Baculovirus.

²El sistema adyuvante ASO4 está compuesto por hidróxido de aluminio y 3-O-desacil-4-monofosforil Lípido A (MPL).

Descripción: La **vacuna bivalente está compuesta por proteínas L1 de los VPH 16 y 18 ensambladas como partículas no infecciosas semejantes a virus. Los antígenos VPH tipo 16 y tipo 18 están preparados por tecnología ADN recombinante** utilizando un sistema de expresión de Baculovirus en células de *Trichlopusia ni*.

Los antígenos L1 VPH 16 y VPH 18 utilizan **ASO4 como adyuvante**. Este sistema está compuesto por hidróxido de aluminio y 3-O-desacil-4-monofosforil Lípido A (MPL). El MPL junto con ASO4 aumenta el inicio de la respuesta inmune a través de la activación de la respuesta innata, conduciendo a una respuesta inmune adaptativa celular y humoral mejorada.

DOSIS: La vacunación primaria consiste en tres dosis. El esquema recomendado de vacunación es 0, 1 y 6 meses.

EDAD	DOSIS	Nº DE DOSIS	ESQUEMA	VÍA
NIÑAS DE 11 AÑOS	0,5 mL	3 (TRES)	0 – 1 MES – 6 MESES*	INTRAMUSCULAR

*La segunda dosis se aplicará al mes de la primera y la tercera, 6 meses después de la primera.

El intervalo mínimo entre 1º y 2º dosis es de 4 semanas (1 mes) y entre la 2º y 3º dosis de 5 meses.

En caso de atraso en la vacunación se completará el esquema. No es necesario reiniciar la vacunación.

No está recomendada dosis de refuerzo una vez completado el esquema primario.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Intramuscular en el deltoides. Jeringa y Aguja: 23 G de 1 mL.

INMUNIDAD Y EFICACIA: La vacuna para VPH induce anticuerpos séricos. Los niveles son más altos que los que los observados luego de la infección natural. La respuesta inmunológica es mayor en adolescentes (menor de 15 años) que en mujeres mayores.



No ha sido completamente establecida la duración de la protección. Se ha observado eficacia protectora sostenida hasta los **8.4** años después de la primera dosis. Se están llevando a cabo estudios a largo plazo para establecer la duración de la protección.

FORMA FARMACÉUTICA: Suspensión inyectable por vía intramuscular.

PRESENTACIONES: Vial monodosis de 0,5 mL. Se presenta como una suspensión blanca turbia, que al estar almacenada, puede observarse un depósito blanco y fino, con un sobrenadante incoloro y transparente. Esto no constituye un signo de deterioro.

EMBARAZO: Debe evitarse la vacunación para VPH durante la gestación. Sin embargo, no se observaron efectos adversos asociados a la vacuna en la madre o hijos luego de recibir la vacuna inadvertidamente durante el embarazo.

LACTANCIA: No hay datos suficientes para aconsejar su uso de la vacuna bivalente durante la lactancia.

INMUNOCOMPROMISO: Hay escasos datos disponibles sobre la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna en pacientes inmunocomprometidos por enfermedad o medicamentos. A pesar que la respuesta en pacientes mujeres VIH positivas sería reducida, el beneficio potencial supera el riesgo en este grupo de pacientes. No debe diferirse la vacunación ni es requisito el testeo serológico para VIH previo a la vacunación.

INTERCAMBIABILIDAD: No hay datos sobre la seguridad, inmunogenicidad o eficacia cuando se utilizan ambas vacunas de manera intercambiable. Estas vacunas poseen características y componentes diferentes, por lo que debe ser utilizada la misma vacuna para las 3 dosis. **Si la vacuna utilizada en la dosis previa se desconoce o no está disponible, se recomienda aplicar las tres dosis de la vacuna bivalente para VPH (reiniciar esquema).**

ADMINISTRACIÓN SIMULTÁNEA CON OTRAS VACUNAS: **la vacuna bivalente para VPH puede ser coadministrada con otras vacunas del calendario nacional, en sitios diferentes. No es necesario ningún intervalo entre la vacuna para VPH y otras vacunas.**

CONTRAINDICACIONES

Absolutas: no vacunar, Hipersensibilidad severa conocida, a alguno de los componentes de la vacuna.



PRECAUCIONES

Enfermedad aguda grave con fiebre: esperar y citar para vacunar a corto plazo.
Trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, debe administrarse con precaución en personas, ya que podría producirse sangrado tras la administración intramuscular.

No hay datos de aumento del riesgo de síncope luego de la administración de la vacuna.

Se recomienda la observación durante los 30 minutos posteriores

CONSERVACION: Se debe mantener entre 2 y 8° C hasta su aplicación.

EQUIPO Y MATERIAL

Termo y paquetes fríos con agua.

Vacuna en el termo a temperatura adecuada (+2 a +8° C).
 Algodón y material de asepsia de piel, agua segura, agua destilada o solución fisiológica.

Dispositivo para desechar materiales (bolsas rojas, descartadores).
 Carnets de vacunación del Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles del Ministerio de Salud de la Nación.

Planillas de registro diarios con instructivo.

Material informativo para el público.

CADENA DE FRÍO Y VACUNACIÓN SEGURA

Mantener la vacuna a temperatura adecuada (+2 a +8 ° C).

No exponerla a la luz solar.

Evitar que la vacuna se congele: los paquetes fríos no deben tener escarcha por encima. Al colocarlos en el termo parte del agua que contienen en su interior debe estar líquida, para ello dejarlos fuera de la heladera hasta que transpiren.

Considerar que los paquetes fríos que contienen soluciones, aunque estén líquidas, pueden congelar las vacunas.

Mantener el termo a la sombra y en el lugar más fresco posible.

Al terminar la jornada: vaciar, lavar y secar el termo.

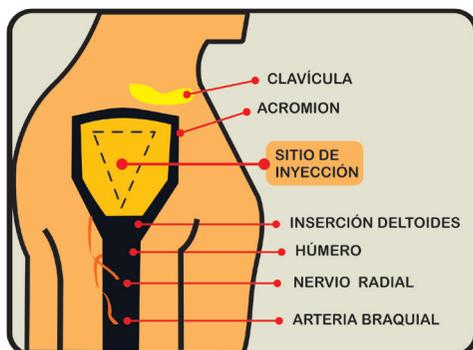
Técnica de aplicación

Lugar de aplicación: región parte superior del brazo (músculo deltoides). Niña en sedestación (sentada). Se recomienda que la adolescente permanezca sentada al menos 15 minutos luego de la aplicación de la vacuna.

Limpie el tercio medio del músculo con algodón humedecido en solución agua destilada, solución antiséptica. Fijar la masa muscular. Aplicar la vacuna por vía intramuscular en ángulo de 90°. Extraer la aguja y presionar con el algodón sin masajear, **Figura 1.**

Toda vacuna o material de desecho no utilizado debe eliminarse de acuerdo a las normas legales vigentes.

Figura 1. Sitio de aplicación por vía intramuscular de la vacuna contra VPH



Descarte de materiales

Descartar las jeringas y agujas en descartadores para cortopunzantes apropiados. No tapar la aguja antes de descartarla. Disponer de los residuos en forma apropiada, como residuo patológico.

SEGURIDAD DE LA VACUNA PARA VPH

La incidencia de eventos adversos graves no es mayor a los registrados en los grupos control. Puede presentarse eventos adversos leves en el sitio de la inyección (dolor, eritema y tumefacción)

a. Reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos

La reacción más comúnmente observada después de la aplicación de la vacuna fue dolor en el sitio de la inyección. La mayoría de estas reacciones fueron leves a moderadas y transitorias.

Los efectos indeseables han sido clasificados en base a la frecuencia.

- Muy comunes ($\geq 1/10$)
- Comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

Alteraciones del sistema nervioso

- Muy comunes: Cefalea
- Infrecuentes: Mareos

Trastornos gastrointestinales

Comunes: náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal.

Trastornos de la piel y tejido celular subcutáneo

Comunes: prurito, erupción, urticaria.

Trastornos óseos, musculoesqueléticos y del tejido conectivo

- Muy Comunes: mialgias
- Comunes: artralgias

Trastornos generales y asociados al sitio de aplicación

- Muy comunes: reacciones en el sitio de aplicación incluyendo dolor, enrojecimiento, tumefacción; fatiga
- Comunes: fiebre
- Infrecuentes: otras reacciones en el sitio de la inyección incluyendo induración, parestesia local.

b. Reacciones adversas postcomercialización

Trastornos del sistema inmune:

Raramente: Reacciones alérgicas (incluyendo reacciones anafilácticas y anafilactoideas), angioedema.

Trastornos del sistema nervioso:

Raramente: Síncope o respuestas vasovagales a la inyección, a veces acompañado con movimientos tónico-clónicos.

En un estudio descriptivo transversal realizado en el Sistema Sanitario Público de Andalucía, España, durante el año 2009, fueron evaluadas 29.580 mujeres vacunadas con vacuna bivalente VPH, con una incidencia de 467 casos de ESAVI y una tasa de 157/100.000 dosis aplicadas. La mayoría de los ESAVI se produjeron después de la administración de la primera dosis de vacuna. No hubo casos de efectos adversos graves. Principalmente se trató de síntomas locales, con inflamación, eritema y dolor en sitio de aplicación de la vacuna. En la descripción de los síntomas sistémicos, se comunicó fiebre asociada a la vacuna, alteraciones del ciclo menstrual, angustia y malestar general.

Existen también comunicaciones de gastroenteritis, diarrea, vómitos, mialgias y prurito con una tasa de incidencia del 15%; todos fueron leves.



Los síntomas digestivos secundarios a la vacunación se observaron principalmente luego de la segunda dosis.

No se observó una incidencia de efectos adversos graves mayor a la tasa esperable para la población general.

El Comité Americano de Prácticas de Inmunización (American Committee for Immunization Practices, ACIP) no recomienda la vacunación en embarazadas. Sin embargo, en un trabajo de seguimiento en pacientes vacunadas, comparado con grupo control, sobre un total de 1737 gestantes en seguimiento, 870 habían recibido vacuna contra VPH bivalente. Del total, un 44,3% tuvo niños sin complicaciones; 29% aún se encontraban embarazadas para cuando finalizó el seguimiento del estudio, 12% se sometió voluntariamente a un aborto y un 8,9% tuvo un aborto espontáneo (cifra que no excede la tasa de aborto espontáneo en la población general).

No hay evidencia sobre su uso durante la lactancia.

No se contraindica el uso en pacientes inmunosuprimidos.

En el Reino Unido, después de 2 años de incorporada la vacuna bivalente al calendario nacional de inmunizaciones, con 4,5 millones de dosis aplicadas, presentaron un reporte de 4703 casos de ESAVI (14/4/2008- 28/7/2010); tasa de 104/100.000 dosis aplicadas. Dentro de éstos, un 17% se asoció a reacciones en sitio de inyección, 11% a reacciones alérgicas y 37% fueron síntomas inespecíficos, como mareos, cefalea y náuseas. Un 21% reportó cuadros compatibles con reacciones psicógenas, descritas como ataques de pánico y desmayos. El resto de los casos fueron asociados a causas subyacentes existentes previas a la vacunación, o no fueron concluyentes en cuanto a su relación causal con la vacuna.

No hay evidencia de mayor incidencia de enfermedades autoinmunes después de la vacunación, como hipotiroidismo/ hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, etc. Hubo reportes de aparición de estas patologías en seguimiento al año de vacuna contra VPH bivalente, pero la frecuencia de aparición es la esperable para población general.



Vigilancia de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación e Inmunización (ESAVI)

La aplicación de vacunas en la población requiere de buenas prácticas de vacunación. La seguridad de las vacunas y la vacunación abarca las características de los productos y de su forma de aplicación. La calidad de las vacunas está supervisada por las autoridades sanitarias, controlando las prácticas de fabricación, los antecedentes clínicos y la calidad de cada lote.

Recomendaciones para que la vacunación sea segura

Lea atentamente los prospectos para conocer la vacuna a aplicar	Reconstituya las vacunas con los diluyentes apropiados y en las cantidades indicadas
Revise la fecha de vencimiento, el lugar indicado de inyección y vía de administración en cada vacuna	Conserve la cadena de frío, no guarde las vacunas con otros medicamentos, sustancias u objetos dentro de las heladeras
Utilice los insumos apropiados para la vacunación	Verifique las reacciones después de 30-40 minutos de la aplicación de la vacuna
No mezcle diferentes vacunas en una misma jeringa	Informe sobre los efectos posibles luego de la vacunación
Descarte de modo apropiado todos los elementos usados en la vacunación	Informe todos los hechos no frecuentes por ficha de notificación

EVENTOS SUPUESTAMENTE ATRIBUIDOS A INMUNIZACION O VACUNACION (ESAVI)

Las vacunas utilizadas en Argentina, son seguras y eficaces, sin embargo pueden presentarse eventos adversos después de la administración, los cuales son generalmente leves. Los beneficios de la inmunización son mayores que los riesgos.

Es fundamental la notificación oportuna de los mismos, como así la investigación de calidad de los ESAVI graves.

DEFINICIÓN

Los Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación o Inmunización, (ESAVI), se definen como todo cuadro clínico que aparece luego de la administración de una vacuna y que supuestamente pueda atribuirse a la misma. Un ESAVI severo es todo aquel evento que resulte en hospitalización o fallecimiento. Estos últimos son los que en general se notifican de manera obligatoria al sistema de vigilancia.



CLASIFICACIÓN

1. Por su gravedad

- Leves: Reacciones menores, no requieren tratamiento ni prolongación de la hospitalización, síntomas y signos fácilmente tolerados.
- Moderadas: Requieren cambio de terapia medicamentosa en el tratamiento específico o un aumento en la observación, hay malestar suficiente que causa interferencia con la actividad usual.
- Graves: Potencialmente amenazadoras de la vida, causan daño permanente, prolongan la hospitalización o requieren de un cuidado médico intensivo, acción incapacitante con inhabilidad para trabajar o realizar actividades usuales.
- Letales: Contribuyen directa o indirectamente a la muerte del paciente.

2. Por su relación causal

2.1. Evento coincidente

Cuando el evento definitivamente no está relacionado a la vacuna (enfermedad producida por otra etiología).

2.2 Evento relacionado con la vacuna

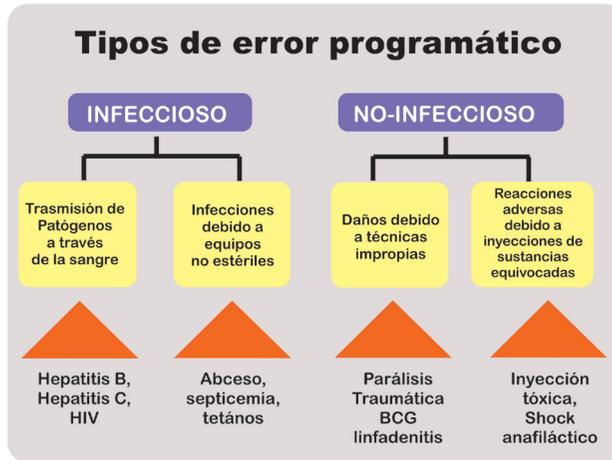
- a. Evento relacionado con el proceso de manejo de las vacunas (error programático).
- b. Evento relacionado con los componentes propios de la vacuna.

3. Evento no concluyente

Cuando la evidencia disponible no permite determinar la etiología del evento. Los errores programáticos se deben detectar y notificar ya que son un indicador de funcionamiento del programa y representan una oportunidad para fortalecer las acciones de capacitación, [Figura 2](#).



Figura 2. Tipos de errores programáticos



¿QUE ESAVI SE NOTIFICA?

TODOS los ESAVI se notifican.

¿QUE ESAVI SE INVESTIGA?

- **Eventos graves**
 - requieren hospitalización
 - ponen en riesgo la vida de la persona
 - causan discapacidad
 - producen desenlaces fatales
- **Rumores.**
- **Eventos que afectan a un grupo de personas (conglomerado).**
- **Eventos relacionados con el programa.**

La finalidad de la investigación es confirmar o descartar el evento notificado, determinar si existen otras causas posibles, verificar si se trata de un hecho aislado e informar a las partes involucradas.

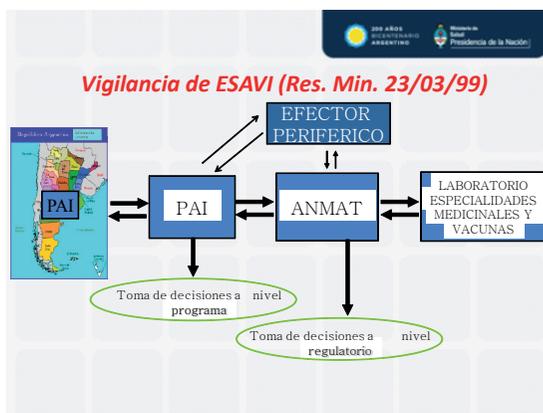
ETAPAS DE LA INVESTIGACIÓN

Evaluación inicial

El primer paso es verificar la información. Tan pronto se conozca que se trata de un ESAVI, el trabajador de salud comunicará al propio paciente, al familiar responsable, al padre o tutor en caso de las adolescentes, que la inmunización es inocua, infundiéndoles

confianza y explicándoles que puede haber eventos simultáneos no necesariamente provocados por la vacuna. Si el caso se encuentra en una de las categorías antes mencionadas, se realizarán todos los pasos de la investigación con apoyo del ámbito central, **Figura 3**.

Figura 3. Vigilancia de ESAVI



NOTIFICACIÓN

La notificación puede ser realizada por cualquier integrante del equipo de salud, dentro de las primeras 24 horas en los casos de ESAVI grave, y dentro de la primera semana en el resto. Se debe completar la ficha correspondiente.

La notificación se realizará al programa de inmunizaciones de cada provincia y este notificará al programa en el nivel nacional.

Ministerio de Salud de la Nación Correo: Av. 9 de Julio 1925(C1073ABA)

Tel: 4379-9043 int.4830/4810

Fax: 4379-9000 int.4806

E-mail: [vacunas@msal.gov.ar](mailto:vacunass@msal.gov.ar)

ANMAT

Av. de Mayo 869, piso 11.CP1084 Bs. As.

Tel:(011)4340-0800 int. 1166

Fax: (011)4340-0866

E-mail: snfvg@anmat.gov.ar

Internet:http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg/esavi_web/esavi.htm



INVESTIGACIÓN

Los ejes principales de la investigación, a cargo de cada jurisdicción son: el servicio, la vacuna, el usuario, el trabajador de salud, los padres, el trabajo de campo y el área legal. Ello supone que han de realizarse procedimientos de observación, entrevistas, revisión de registros, inspección de los servicios, toma de muestras, necropsia y visitas domiciliarias. Hasta que no se concluya la investigación no resultará posible determinar las causas de los eventos. Estos podrían estar relacionados con problemas operativos del programa (error programático), con la vacuna, no guardar relación con ésta o ser de causa desconocida.

Investigación de casos fallecidos

Para la investigación de eventos fatales como fallecimientos supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización, se recomienda realizar la NECROPSIA dentro de las 72 horas

Necropsia

1. Practicarla en las primeras 72 horas
2. Obtener copia del protocolo completo de la necropsia
3. Preparar información completa para el forense
4. Solicitar muestras

Toxicológico: cerebro, hígado, contenido de estómago, 80 a 100 g. Enviar sin formol. Solo paquetes fríos.

Anatomía patológica: 3 a 4 cm. De cada órgano. Enviar con formol.





ANEXO 1: ANAFILAXIA

Definición:

Es un síndrome clínico que se caracteriza por:

- Aparición repentina.
- Progresión rápida de signos y síntomas.
- Compromiso de múltiples sistemas orgánicos (más de 2), a medida que avanza (cutáneo, respiratorio, cardiovascular y gastrointestinal).

La sola presencia de alergia cutánea no es anafilaxia.

Las reacciones anafilácticas, en general, comienzan unos minutos después de la aplicación de la vacuna. Es importante reconocerlas rápidamente a fin de aplicar el tratamiento. Si aparece enrojecimiento, edema facial, urticaria, picazón, edema de labios o glotis, sibilancias y/o dificultad respiratoria, el paciente debe ser acostado con los miembros inferiores elevados. Lo primero es asegurar el mantenimiento de la vía aérea y oxigenación, y gestionar el traslado a guardia o cuidados críticos.

Características:

- Se estima que se presenta en un rango de 1 a 10 por cada millón de dosis distribuidas, dependiendo de la vacuna estudiada.
- La recurrencia no es infrecuente, pudiendo ocurrir en un período de 2 a 48 horas.
- La intensidad del proceso suele relacionarse con la rapidez de la instauración de los síntomas (entre escasos minutos y dos horas).
- Se presenta con una amplia combinación de signos y síntomas.

Prevención:

- Interrogar sobre posibles antecedentes de alergias antes de aplicar la vacuna. Recordar que las alergias leves no constituyen contraindicación para la vacunación.
- Mantener en control a cada paciente 30 minutos luego de la administración de la vacuna.

Todos los vacunatorios deben estar provistos de un *kit* de anafilaxia



- Es recomendable que los pacientes con antecedentes de reacciones graves, que reciban las dosis posteriores de vacuna en un centro hospitalario, con supervisión del paciente.

Clínica:

Las manifestaciones clínicas pueden ser:

- Inmediatas: Comienzo en minutos a menos de una hora.
- Tardías: de 4 a 8 horas.

Reacciones graves sistémicas: Pueden ser súbitas, o progresar rápidamente y comenzar con broncoespasmo, disnea, edema de laringe con ronquera, estridor, cianosis; puede llegar hasta el paro respiratorio. El edema gastrointestinal y la hipermotilidad pueden provocar náuseas, vómitos, diarrea, cólicos, incontinencia fecal o urinaria, convulsiones tanto por irritación del SNC o por hipoxia, colapso cardiovascular con hipotensión, arritmias cardiacas, shock y coma. Los síntomas de colapso cardiovascular y los signos de falla respiratoria pueden ser muy rápidos e incluso ser los primeros signos objetivos de una manifestación de anafilaxia.

Diagnóstico:

El diagnóstico es básicamente clínico.

Para definir anafilaxia se deben presentar al menos uno de los siguientes criterios:

CRITERIO 1	
<p>Inicio súbito (minutos a pocas horas), con afectación de piel y mucosas y al menos uno de los siguientes síntomas:</p>	<p>A. Compromiso respiratorio (disnea, sibilancias, estridor, hipoxemia) B. Disminución de la Tensión Arterial (TA) sistólica o síntomas asociados de hipoperfusión (síncope, hipotonía, incontinencia)</p>



CRITERIO 2: Dos o más de los siguientes síntomas que ocurren rápidamente después de la exposición al alérgeno:	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 (TA) tras la exposición	A. Lactantes de 1 mes a 12 meses: tensión arterial < 70 mm Hg. B. Niños de 1 año a 10 años: tensión arterial < (70 mmHg + [edad en años x 2]). C. Niños > 11 años: tensión arterial sistólica < 90 mmHg o descenso 30 % de su tensión basal

Para el diagnóstico diferencial:

- Reacción vagal o lipotimia: Mientras que en estas entidades se presentan palidez y pérdida de conciencia en forma brusca, en la anafilaxia son más frecuentes las manifestaciones de las vías aéreas superiores y cutáneo- mucosas.
- Síndrome de hipotonía- hiporrespuesta (SHH): Se puede presentar en las primeras 24 horas. Palidez, cianosis, hipotonía, fiebre, disminución del estado de conciencia, colapso, hipersonmia prolongada. Una diferencia importante con anafilaxia es que en SHH se mantienen los pulsos centrales (carotideo, etc.)

Tratamiento:

- 1- Colocar al paciente en posición de decúbito supino o con los pies elevados.
- 2- Medicación:





ADRENALINA IM: ES EL PILAR DEL TRATAMIENTO Y SE DEBE ADMINISTRAR DE INMEDIATO. EL RETRASO EN SU ADMINISTRACIÓN EMPEORA EL PRONÓSTICO

Dosis: 0.01 mg/kg (0.01 ml/kg) de la concentración 1:1000, hasta un máximo de 0,3 – 0,5 mL IM. Puede repetirse cada 5 a 15 minutos

Lugar de administración: región anterolateral del muslo.

En anafilaxia refractaria a dosis múltiples o en shock profundo se debe trasladar al paciente a un hospital de alta complejidad para la administración de adrenalina por vía IV.

ANTIISTAMÍNICOS: Son eficaces para la urticaria y/o angioedema, pero no controlan los síntomas de anafilaxia. No darlos como primera línea. Deberán continuarse luego del episodio para prevenir recurrencias.

CORTICOESTEROIDES: la administración temprana después de la adrenalina y del antihistamínico ayuda a prevenir la recurrencia de los síntomas y la fase tardía. No se deben discontinuar por 3 o 4 días.

OXÍGENO: se administra a los pacientes con cianosis, disnea o sibilancias.

BRONCODILADORES: habitualmente la adrenalina alivia la presencia de broncoespasmo. Sin embargo, cuando esto no es suficiente, se puede nebulizar con salbutamol.

Errores más comunes en el tratamiento y prevención de 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.
- Es peor para el paciente el estado de shock que el uso de adrenalina.
- Confiarse cuando existe una mejoría rápida del paciente. En muchos casos, estos enfermos presentan gravísimas reacciones tardías. Es un error muy frecuente no internar a estos pacientes para observación y monitoreo posteriormente al episodio.



USE ADRENALINA INTRAMUSCULAR PRECOZMENTE EN LA ANAFILAXIA E INTERNE AL PACIENTE.

MEDICACIÓN PARA LA ATENCIÓN DE URGENCIA DE ANAFILAXIA

MEDICAMENTO	DOSIS	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DOSIS MÁXIMA	REPETICIÓN
OXIGENO				
ADRENALINA	0,01 mL/kg	IM	0,3 – 0,5 mL	Cada 15 a 20 minutos.
1/1000	(1 décima cada 10 kg)		Una dosis	Se puede repetir 3 veces
1ml = 1mg	Ej: si el paciente pesa 20kg, se aplican 0,2mL, que corresponden a 2 décimas de la jeringa.			
ampolla de 5 ml				
DIFENHIDRAMINA	Inicial: 1-2 mg/kg/dosis Mantenimiento: 2-5 mg/kg/día	IM/ EV/ SC	Dosis de ataque: 50mg Dosis de mantenimiento: 300 mg/día VO	
HIDROCORTISONA	Inicial: 10 mg/kg/dosis Mantenimiento: 5 mg/kg/día cada 6 horas	EV	400mg/dosis EV	
METILPREDNISOLONA	Inicial: 1-2 mg/kg/dosis Mantenimiento: 1-2 mg/kg/día c/6 a 8 horas	EV/ IM	60 mg/día VO	



ANEXO: INSTRUCCIONES PARA NOTIFICACIONES DE EFECTOS ADVERSOS

Lea atentamente toda la hoja

1. **País:** Argentina. Se deberá aclarar la provincia y el distrito.
2. **Tipo de ESAVI:** Marque con una cruz (X) según la notificación esté relacionada con el producto aplicado, o con la práctica vacunatoria.
3. **Datos del paciente:** Escriba todos los datos significativos conocidos del paciente. Puede usar iniciales para proteger la identidad. Peso y talla, junto a la indicación del percentilo, son muy necesarios en el caso de notificaciones pediátricas. En ítem "domicilio" especificar: calle, departamento y provincia.
4. **Condiciones médicas revelantes previas a la vacunación:** se enumeran en forma de columna una serie de patologías médicas previas y/o crónicas con dos casilleros opcionales por sí o por no a ser marcados de acuerdo a cada situación, entendiéndose que el casillero marcado es la respuesta correcta. Ej.: (Paciente diabético): Diabético SI X NO ...
5. **Medicación concomitante:** indique si el paciente recibió otra medicación o terapias alternativas (hierbas, tisanas, cocimientos, venenos de serpientes, medicamentos homeopáticos, etcétera), refiriendo tiempo de uso, dosis e indicación.
6. **Descripción del ESAVI:** Indique los signos y síntomas del evento adverso describiendo exhaustivamente intensidad y características de los mismos. Aunque se trate de una reacción adversa conocida, es importante su notificación para conocer la reactividad particular y el impacto del producto en la población.

Si no es suficiente el espacio con el que cuenta, agregue una hoja accesoria abrochada describiendo el caso, tal como se debe hacer en las situaciones en las que las reacciones son consecuencia de hospitalización, secuelas graves o presunta causa de muerte. No deberán faltar los datos de fecha de notificación, fecha de vacunación y fecha de aparición de ESAVI.

7. Estudios complementarios post-ESAVI:

Se deberá indicar en todos los casos: laboratorio, radiografía, EEG, otros. Deben referirse tantos estudios como hayan sido realizados como causa de la presunta reacción adversa.





8. **Datos de la vacuna:** Se debe mencionar:

-El tipo de vacuna y el nombre comercial.

-El número de lote y serie.

-El sitio de aplicación y la técnica de vacunación.

-La dosis: se debe indicar vía y dosis específica para adulto y para niños o lactantes.

-El laboratorio productor se debe mencionar en todas las notificaciones. En los cuadros específicos en los que se pregunta si recibió dosis de esa vacuna, si la respuesta es afirmativa, consignar fecha. Si recibió otras vacunas al mismo tiempo o en las últimas cuatro semanas, consignar nombre de la vacuna y fechas.

Responder correctamente si tiene antecedentes familiares de reacciones a vacunas. Mencionar familiar y parentesco.

9. **Lugar de vacunación:** marque en el casillero correspondiente el lugar físico donde se realizó la vacunación.

10. **Marco de aplicación de la vacuna:** marque en el casillero correspondiente por qué situación se produjo la aplicación de la vacuna.

El resto de los casilleros son para ser llenados luego de la evaluación del Sistema Nacional de Farmacovigilancia de ESAVI.



BIBLIOGRAFIA

1. Ciapponi A, Bardach A, Glujovsky D, Gibbons L, Picconi MA. Type-specific HPV prevalence in cervical cancer and high - grade lesions in Latin America and the Caribbean: Systematic Review and Meta-analysis. PLoS ONE 2011 en prensa.
2. CDC Preteen and Teen Vaccination Communication Campaign. 2011. <http://www.cdc.gov/vaccines/who/teens/campaigns.html>
3. WeiyiTan y col. The HPV vaccine: Are dosing recommendations being followed? *Vaccine* 2011; 29 (14): 2548-54.
4. Wong C. y col. Approaches to monitoring biological outcomes for HOV vaccination: Challenges of early adopter countries. *Vaccine* 2011; 29: 878-885.
5. Global Plan of Action for New and Under-Utilized Vaccines Implementation: 2010-2011. OMS
6. Torrecillas Rojas MA. Y col. Efectos adversos de la vacunación contra el virus del Papiloma Humano. *Aten Primaria* 2010; 43 (1): 5-10.
7. De Carvalho N. y col. Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young adult women. *Vaccine* 2010; 28: 6247-6255.
8. Young-Jae Kim y col. Vaccination with a Human Papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-Adjuvanted Cervical Cancer Vaccine in Korean Girls Aged 10–14 Years. . *J Korean Med Sci* 2010; 25: 1197-1204.
9. FDA Licensure of Bivalent Human Papillomavirus Vaccine (HPV2, Cervarix) for Use in Females and Updated HPV Vaccination Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2010; Vol. 59: 20
10. Paavonen J. y col. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *The Lancet* 2009; 374 (9686): 301 - 314
11. Descamps D. y col. Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention A pooled analysis of 11 clinical trials. *Human Vaccines* 2009; 5:5, 332-340
12. Weekly epidemiological record. WHO. N°15, 84. 2009
13. Neerja Bhatla y col. Cervical cancer prevention & the role of human papillomavirus vaccines in India. *Indian J Med Res* 2009; 130: 334-340
14. Harris K. y col. Strategies and models for Promoting Adolescent Vaccination for Low-Income Populations. RAND Corporation. 2009
15. Human Papillomavirus laboratory manual. WHO Global HPV Laboratory Network. Organización Mundial de la Salud. 2009
16. Marie-Pierre D. y col. Long-term persistence of anti-HPV-16 and -18 antibodies induced by vaccination with the AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: Modeling of sustained antibody responses. *Gynecologic Oncology* 2009; 115: S1-S6.
17. Human papillomavirus vaccine and adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008; 20:447-454.
18. Globocan 2008. Cancer Fact Sheet. <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/cervix.asp>
19. Harper D. y col. Impact of vaccination with Cervarix™ on subsequent HPV-16/18 infection and cervical disease in women 15–25 years of age. *Gynecologic Oncology* 2008; 110: S11-S17.
20. Keam S. y col. Human Papillomavirus Types 16 and 18 Vaccine (Recombinant, AS04



- Adjuvanted, Adsorbed) [Cervarix™]. *Drugs* 2008; 68 (3): 359-372
21. Verstraetena T. y col. Analysis of adverse events of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database of AS04 adjuvanted vaccines. *Vaccine* 2008; 26: 6630-6638.
 22. Cervical Cancer Action Coalition. Estrategias de vacunación contra el VPH en el mundo en desarrollo. 2007
 23. Human papillomavirus and HPV vaccines: technical information for policy-makers and health professionals Initiative for Vaccine Research Department of Immunization, Vaccines and Biologicals. World Health Organization. 2007
 24. Giannini S. y col. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine* 2006; 24: 5937-5949.
 25. Harper D. y col. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367: 1247-55
 26. Información para prescribir Cervarix® GDS10-IPI07/GDS13-IPI08/GDS15-IPI09- Disp N° 1.187 14/02/11







República Argentina =

www.msal.gov.ar

Avenida 9 de Julio 1925 · Buenos Aires · Argentina



**Ministerio de
Salud**

Presidencia de la Nación