

VACUNA CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)

LINEAMIENTOS TÉCNICOS /
TRANSICIÓN A VACUNA
CUADRIVALENTE

MANUAL DEL VACUNADOR

Argentina
2 0 1 4



VACUNA CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)

LINEAMIENTOS TÉCNICOS TRANSICIÓN A VACUNA CUADRIVALENTE

Argentina | 2014

LINEAMIENTOS TÉCNICOS

páginas 5 a 18

MANUAL DEL VACUNADOR

páginas 19 a 40

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. Nathalia Katz | *Coordinación General*

Dra. Gloria Califano

Dra. Analía Urueña

Dra. Alejandra Gaiano

Dr. Cristián Biscayart

Dra. Silvina Neyro

Dr. Daniel Stecher

Lic. Analía Aquino

Asesoría Científica

Dra. María Eugenia Pérez Carrega

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

Lic. Emanuel Sarmiento

Monitoreo de cobertura de vacunación

Dra María Alejandra Picconi

Jefe Servicio Virus Oncogénicos

Laboratorio Nacional de Referencia de Papilomavirus

Laboratorio Regional de Referencia de Papilomavirus- Organización Panamericana de la Salud (OPS)/Organización Mundial de la Salud (OMS)

Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas- Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) “Dr. Carlos G. Malbrán”

Dra. Ángela Gentile (Co.Na.In)*

Dr. Pablo Bonvehí (Co.Na.In) *

Dr. Eduardo López (Co.Na.In) *

Dra. Silvia González Ayala (Co.Na.In) *

Dr. Pablo Yedlin (Co.Na.In) *

**Comisión Nacional de Inmunizaciones*

1

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.

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

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

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 preestablecidos. 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 la 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 de 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 estos, **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 mundialmente aproximadamente 70% de los cánceres cervicales, (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 es atribuible a lesiones 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, aun 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, los VPH pueden generar una infección *persistente* en una proporción minoritaria, aunque numéricamente impactante por la alta circulación viral. La evidencia confirma que la **infección persistente con tipos de VPH de alto riesgo oncogénico** 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). Se estima que deben transcurrir varios años (20 años aproximadamente) entre la infección inicial y el desarrollo del cáncer de cérvix.

La infección temprana causada por el VPH se acompaña de alteraciones leves de la mucosa y no inducen una respuesta inmune vigorosa debido a que no son virus citolíticos y no inducen inflamación local. Se desconoce el grado y la duración de la inmunidad inducida por la infección. Aproximadamente la mitad de las mujeres infectadas desarrollan anticuerpos séricos detectables, pero estos anticuerpos no protegen contra sucesivas infecciones por el mismo tipo viral. Es posible la reinfección por los mismos genotipos. 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 éste varía según el huésped y el tipo viral.

El rol de la inmunidad celular en el control de la infección no está bien aclarado, pero la infección en pacientes inmunosuprimidos persiste durante un tiempo prolongado.

En pacientes que viven con VIH (especialmente hombres que tienen sexo con hombres), se observó que el riesgo de infección persistente por VPH se incrementa con el descenso de los valores de CD4.

Un metaanálisis recientemente publicado evidencia que todos los cánceres relacionados con el VPH se presentan en mayores tasas en la población VIH+ y en trasplantados de órganos sólidos y células hematopoyéticas que en la población sin estas patologías.

La infección persistente 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.

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.**

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+) y trasplantados, presentan mayor riesgo de infección y persistencia de infección.

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.

3

Cáncer cérvico-uterino – Carga de la enfermedad

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 y mortalidad de 275.000 muertes durante el 2008. Del total de cánceres relacionados al VPH, el 94% afecta a mujeres; de éstas más del 85% vive en países no desarrollados.

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 20% de los orofaríngeos.

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

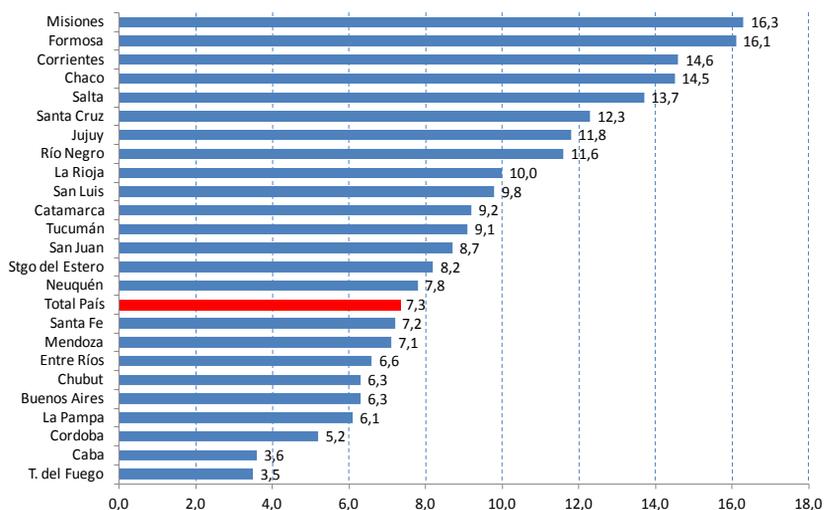
El CCU ocurre más comúnmente en mujeres mayores de 40 años.

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 2010, de 17.5/100.000 mujeres y la tasa de mortalidad, ajustada por edad, de 7.1 /100.000 mujeres (según estimas de la IARC, Agencia Internacional para a Investigación sobre el Cáncer).

La carga de CCU en Argentina no es homogénea: varía según el área. Es muy alta en poblaciones con menor nivel de desarrollo socio-económico.

Figura 1. Tasas ajustadas por edad de mortalidad específica por cáncer cérvico-uterino por 100.000 mujeres según jurisdicciones del país. Argentina, trienio 2008-2010.



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

Un meta-análisis (Ciapponi y col.) publicado en 2011, muestra la prevalencia en América Latina y el Caribe de diferentes tipos de VPH sobre un total de 5540 cánceres estudiados (tabla 1).

Tabla 1: Prevalencia de genotipos VPH en muestras de CCU en América Latina y el Caribe

| | |
|---------------|--------------|
| VPH 16 | 53,2% |
| VPH 18 | 13,2% |
| VPH 31 | 7,5% |
| VPH 45 | 4,6% |
| VPH 33 | 4,3% |

Los datos de prevalencia en 1.013 muestras de CCU analizadas en mujeres argentinas según este mismo estudio, se muestran en la tabla 2.

Tabla 2: Prevalencia de genotipos VPH en muestras de CCU en Argentina

| | |
|---------------|---------------|
| VPH 16 | 59,5 % |
| VPH 18 | 17,6% |

4

Eficacia, inmunogenicidad y seguridad de la vacuna

La eficacia de la **vacuna cuadrivalente** fue evaluada en 4 estudios clínicos de Fase II y III, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo que incluyeron un total de 20.541 mujeres de 15 a 26 años de edad que fueron reclutadas y vacunadas sin cribado previo de presencia de infección por VPH. El seguimiento medio fue de 3-4 años.

Las variables primarias de eficacia incluyeron lesiones vulvares y vaginales relacionadas con VPH 6, 11, 16 o 18 (verrugas genitales, VIN-Neoplasia vulvar intraepitelial, -neoplasia vaginal intraepitelial VaIN) y NIC de cualquier grado (Protocolo 013, FUTURE I), NIC 2/3 y AIS relacionados con VPH 16 o 18 (Protocolo 015, FUTURE II), infección persistente relacionada con VPH 6, 11, 16 o 18 (Protocolo 007) e infección persistente relacionada con VPH 16 (Protocolo 005).

La Neoplasia Cervical Intraepitelial (NIC) Grado 2/3 (displasia de grado moderado a alto) y el adenocarcinoma *in situ* (AIS) fueron utilizados en los ensayos clínicos como un marcador clínico subrogado del cáncer cervical.

4.1 Eficacia de la vacuna en mujeres no expuestas a los tipos incluidos en la vacuna

La eficacia de la vacuna cuadrivalente contra la **NIC (1, 2, 3) y AIS** relacionadas al VPH 6, 11, 16 y 18 fue del **96%** (IC 95%: 92,3-98,2).

La eficacia de la vacuna cuadrivalente contra la **VIN 2/3 y la VaIN 2/3** relacionadas al VPH 6, 11, 16 y 18 fue del **100%** (IC 95%: 67,2-100) y **100%** (IC 95%: 55,4-100), respectivamente.

La eficacia de la vacuna cuadrivalente contra las **verrugas genitales** relacionadas al VPH 6, 11, 16 y 18 fue del **99 %** (IC 95%: 96,2-99,9) en los protocolos combinados a 3 años.

4.2 Eficacia de la vacuna en mujeres con evidencia de infección por VPH pasada o en curso

No hubo ninguna evidencia de protección frente a la enfermedad causada por los tipos del VPH para los cuales los sujetos fueron PCR positivos y/o seropositivos al inicio. Sin embargo, los individuos que ya estaban infectados por uno o más de los tipos de VPH de la vacuna antes de la vacunación estuvieron protegidos de la enfermedad clínica causada por los restantes tipos de VPH de la vacuna.

4.3 Eficacia de la vacuna en mujeres con o sin evidencia de infección por VPH 6-11-16 o 18

La población por intención de tratar (ITT) modificada incluía mujeres en las que no se descartó infección por VPH previa y recibieron al menos una dosis de vacuna. Esta población se aproxima a la población general de mujeres en lo que respecta la prevalencia de la infección y la enfermedad por VPH en el momento del reclutamiento (aunque es un grupo de edad mayor al de la población objetivo de la vacunación).

Los resultados de eficacia de la vacuna contra lesiones cervicales se resumen en la tabla 3.

Tabla 3: Eficacia de la vacuna cuadrivalente en lesiones cervicales de alto grado en la población por ITT modificada incluyendo mujeres independientemente de su estado basal de VPH.

| | Cuadrivalente | Placebo | % de Eficacia ** a los 2 años (IC 95%) | Cuadrivalente | Placebo | % de Eficacia a los 3 años (IC 95%) |
|--|--|--|--|--|--|-------------------------------------|
| | Número de casos Número de sujetos * | Número de casos Número de sujetos * | | Número de casos Número de sujetos * | Número de casos Número de sujetos * | |
| NIC 2/3 o AIS relacionados al VPH 16/18 | 122 | 201 | 39 | 146 | 303 | 51,8 |
| | 9831 | 9896 | (23,3- 51,7) | 9836 | 9904 | (41,1- 60,7) |
| NIC 3 relacionado al VPH 16/18 | 83 | 127 | 34,3 | 103 | 191 | 46,0 |
| | 9831 | 9896 | (12,7- 50,8) | 9836 | 9904 | (31-57,9) |
| AIS relacionado al VPH 16/18 | 5 | 11 | 54,3 | 6 | 15 | 60,0 |
| | 9831 | 9896 | (<0, 87-6) | 9836 | 9904 | (<0, 87-3) |

* Número de sujetos con al menos una visita de seguimiento luego de 30 días después del Día 1.

** El porcentaje de eficacia es calculado de los protocolos combinados. La eficacia para el CIN 2/3 o AIS relacionados al VPH 16/18 está basada en los datos de los protocolos 005, 007, 013 y 015. Los voluntarios tuvieron un seguimiento clínico de hasta 4 años (media 3,6 años).

La eficacia contra la **VIN 2/3** relacionada al VPH 6, 11, 16 y 18 fue del **73,7%** (IC 95%: 40,3-89,4), contra la **ValN 2/3** relacionada al VPH 6, 11, 16 y 18 fue del **85,7%** (IC 95%: 37,6- 98,4), y contra las **verrugas genitales** relacionadas al VPH 6, 11, 16 y 18 fue del **80,3%** (IC 95%: 73,9-85,3).

4.4 Protección cruzada

La eficacia de **la vacuna cuadrivalente contra NIC (de cualquier grado)** y NIC 2/3 o AIS causado por 10 tipos de VPH no incluidos en la vacuna (VPH 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) estructuralmente relacionados al VPH 16 o 18, fue evaluada en la base de datos de eficacia de la Fase III combinada (n=17599) luego de un seguimiento promedio de 3,7 años (al final del estudio).

Los análisis primarios fueron realizados en poblaciones que sean negativas al genotipo analizado, pero que podrían ser positivas para otros tipos de VPH (96% de la población general). El primer análisis luego de 3 años no alcanzó algún significado estadístico para todas las variables pre-especificadas. La eficacia estadísticamente significativa contra la

enfermedad fue demostrada contra los tipos de VPH filogenéticamente relacionados al VPH 16 (primariamente VPH 31) mientras que no se observó una importancia estadística para los tipos de VPH filogenéticamente relacionados al VPH 18 (incluyendo el VPH 45). Para los 10 tipos individuales de VPH, la importancia estadística solamente fue alcanzada por el VPH 31.

4.5 Inmunogenicidad

No se ha identificado aun el nivel mínimo de anticuerpos asociado con la protección para las vacunas contra el VPH. Se emplearon inmunoensayos específicos de tipo, inmunoanálisis competitivo basado en Luminex (cLIA) con estándares específicos de tipo. Este ensayo mide los anticuerpos frente a los epítomos neutralizantes para cada tipo del VPH.

En los estudios clínicos, en mujeres de 16 a 26 años, en el 99% individuos que recibieron la **vacuna cuadrivalente** seroconvirtieron contra los genotipos VPH 6-11-16 y 18, 1 mes después de la tercera dosis. Si bien ese porcentaje de respuesta disminuye con el tiempo, al igual que los títulos de anticuerpos, hasta el momento no se recomienda dosis de refuerzo en personas que completaron su esquema con 3 dosis.

Tal y como se esperaba, los títulos de anticuerpos observados en mujeres de 24 a 45 años (Protocolo 019) fueron menores que los observados en mujeres de 16 a 26 años.

Los niveles de anticuerpos en los sujetos que recibieron placebo y que habían tenido una infección por VPH fueron sustancialmente menores que aquellos inducidos por la vacuna. Además, los niveles de anticuerpos específicos en los sujetos vacunados se mantuvieron en altos niveles durante el seguimiento a largo plazo de los estudios de fase III.

4.6 Seguridad

Los datos de seguridad que surgen de 11 ensayos clínicos incluyen 11.778 personas entre 9-26 años que recibieron esquema de vacunación completo con 3 dosis. Se realizó seguimiento 14 días post-vacunación. Se observó un porcentaje mayor de efectos adversos locales en aquellas personas que recibieron vacuna cuadrivalente contra el VPH que las que recibieron placebo, principalmente dolor (83,9%), hinchazón y eritema local. Sólo un 2,8% de los pacientes que presentaron dolor, refirieron que el mismo era muy intenso. Respecto a los efectos adversos sistémicos, se observó que la mayoría de los mismos sucedían luego de la primera dosis y dentro de los 15 días de aplicada la misma. Los síntomas presentados con mayor frecuencia fueron fiebre (13%), náuseas (6,7%) mareos (4%), diarrea (3,6%), vómitos (2,4%), mialgias (2%), artralgias, decaimiento, insomnio (<2%), en una baja frecuencia.

En 7 ensayos clínicos (6 controlados con placebo), se les administró a los sujetos la vacuna cuadrivalente o placebo el día de reclutamiento y aproximadamente 2 y 6

meses después la segunda y tercera dosis, respectivamente. Pocos sujetos (0,2%) abandonaron el estudio debido a reacciones adversas. Se evaluó la seguridad en población general en 6 estudios. De los individuos monitorizados, 10.088 recibieron vacuna cuadrivalente contra el VPH (6.995 mujeres de 9 a 45 años de edad y 3.093 hombres de 9 a 26 años de edad en el momento del reclutamiento) y 7.995 recibieron placebo (5.692 mujeres y 2.303 hombres).

Coincidiendo con los otros estudios, las reacciones adversas observadas con más frecuencia fueron en el lugar de inyección (77,1% de los vacunados en los 5 días siguientes a cualquier dosis) y dolor de cabeza (16,6% de los vacunados). Estas reacciones adversas fueron de intensidad leve o moderada.

Los eventos adversos graves en estos estudios se presentaron en <0.1% de los pacientes. Entre éstos se menciona cefalea intensa asociada a hipertensión, broncoespasmo, gastroenteritis severa, hemorragia vaginal, impotencia funcional asociada a dolor en sitio de inyección. No existió una mayor incidencia de estos eventos que en el grupo placebo.

En los estudios presentados ante el comité asesor en prácticas de inmunización (ACIP) en Estados Unidos se describieron 10 casos de fallecimientos, no observándose diferencias entre los que habían recibido la vacuna y el grupo placebo, concluyendo que no se podía atribuir la mortalidad a la vacuna.

5

Abordaje integral en la prevención de CCU

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 la salud con el objeto de reducir el riesgo de contraer VPH y acceso al diagnóstico precoz y tratamiento oportuno de lesiones precancerosas y cáncer.

El Ministerio de Salud de la Nación, tiene como objetivo promover el abordaje integral de la prevención de CCU, articulando con las provincias y convocando a todos los sectores involucrados a fin de implementar las acciones pertinentes para lograr esta meta.

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%.

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.

La vacuna cuadrivalente tiene como beneficio adicional la prevención de verrugas genitales. En diferentes estudios poblacionales luego de su incorporación, se observó disminución de la incidencia de verrugas en mujeres vacunadas, efecto rebaño en mujeres mayores no incluidas en la vacunación, así como en hombres heterosexuales.

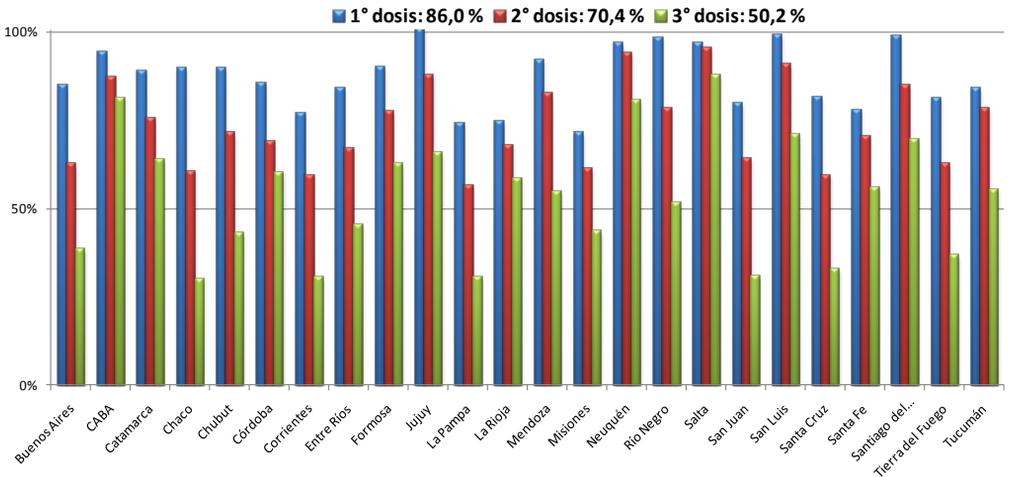
7

Vacunación contra VPH desde su introducción al CNV.

7.1 Coberturas alcanzadas

Las coberturas alcanzadas actualizadas a Diciembre de 2013 correspondientes a las dos primeras cohortes de incorporación de la vacuna contra el VPH (niñas nacidas en el año 2000 y 2001) se muestran la Figura 2. Cabe aclarar que estas coberturas no son definitivas y que se continúan generando estrategias para completar esquemas.

Figura 2. Coberturas de vacunación contra VPH niñas cohortes 2000 y 2001 por jurisdicción. Datos preliminares, actualizados a diciembre 2013



Fuente: ProNaCEI. Ministerio de Salud de la Nación

7.2 Vigilancia de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación e Inmunización (ESAVI): vacuna bivalente contra VPH

Desde octubre de 2011 se han administrado 1.388.469 dosis a niñas de 11 años nacidas a partir del año 2000. Se han notificado al sistema nacional de vigilancia desde el momento de la incorporación a la semana epidemiológica 52 del 2013, 196 ESAVI, de los cuales el 32% corresponden a eventos leves, el 4% a eventos graves, 43.8% a errores programáticos y operativos, 11.7% a trastornos asociados con la ansiedad por la vacunación, 2,5% eventos no relacionados con la vacuna, 1,5% a eventos no concluyentes por falta de evidencia que permita asociar o descartar su vínculo con la vacunación.

Dentro de los errores programáticos (88 eventos) cabe mencionar que la mayoría de los casos fueron errores en esquema de vacunación con intervalos inadecuados y exceso de dosis con cuarta y quinta dosis, principalmente. Estas niñas no han presentado eventos adversos posteriores a los errores operativos.

Se reportaron ocho eventos graves, correspondiendo a 5 episodios de convulsiones asociadas a síncope vasovagal, un episodio de anafilaxia y 2 eventos de broncoespasmo. En la totalidad de los casos hubo recuperación *ad integrum*, sin secuelas posteriores.

Los datos obtenidos de la vigilancia pasiva de ESAVI en nuestro país demostraron un adecuado perfil de seguridad de la vacuna contra VPH.

| | |
|--------------------------|--------------------------------|
| TASA ESAVI VACUNA VPH | 14 /100.000 dosis aplicadas |
| Tasa ESAVI con 1.ª dosis | 19,54 /100.000 dosis aplicadas |
| Tasa ESAVI con 2.ª dosis | 7,4 /100.000 dosis aplicadas |
| Tasa ESAVI con 3.ª dosis | 10,96 /100.000 dosis aplicadas |
| Tasa ESAVI GRAVE | 0,58 /100.000 dosis aplicadas |
| Tasa ERROR PROGRAMÁTICO | 6,19 /100.000 dosis aplicadas |

Fuente: Area Vigilancia, ProNaCEI, MINISTERIO DE Salud de la Nación. Datos parciales a SE 52 2013

8 Propósitos y objetivos de vacunación contra VPH en Argentina

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 aplicación para todas las niñas a los 11 años de edad nacidas a partir del año 2000.

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.

VACUNAS DISPONIBLES CONTRA EL 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 símil 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.

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 cuadrivalente, además, demostró ser altamente eficaz en prevenir la aparición de verrugas genitales.

9

Estrategias generales de la transición de vacuna bivalente a cuadrivalente contra VPH

El Ministerio de Salud de la Nación a través del Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (ProNaCEI), en consenso con las recomendaciones de la CoNaln (Comisión Nacional de Inmunizaciones), definió la incorporación de la vacuna contra el VPH al del Calendario Nacional de Inmunizaciones de Argentina en 2011.

La **CoNaln** se reunió los días 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. Vigilancia laboratorial. Educación de todos los sectores. Compromiso y trabajo multidisciplinario.

- Incorporar la vacuna contra VPH que incluya los genotipos virales 16 y 18.

En las reuniones llevadas a cabo durante el año 2013 (21 de Agosto y 19 de Noviembre) la CoNaln recomendó:

- El objetivo primario de la vacunación contra el VPH continúa siendo la prevención del cáncer cérvico uterino (CCU) en Argentina.
- Las dos vacunas disponibles cumplen con este objetivo.
- Contando con dos vacunas altamente eficaces para prevenir CCU, la prevención de cáncer asociado a VPH de otras localizaciones y de verrugas genitales que ofrece la vacuna cuadrivalente, otorga beneficios adicionales
- No se cuenta, hasta el momento de la reunión, con suficiente evidencia para recomendar la utilización de esquemas alternativos (dos dosis o esquema 0-6-60 meses).
- Es clave generar estrategias para completar los esquemas de vacunación con la tercera dosis.

Se continuará vacunando contra VPH todas las niñas de 11 años de edad residentes en Argentina nacidas a partir del año 2000.

Se definió además que los varones y mujeres entre 11 y 26 años que vivan con VIH y quienes hayan sido trasplantados (órganos sólidos o células hematopoyéticas), deberán recibir la vacuna cuadrivalente contra VPH.



MANUAL DEL VACUNADOR

Argentina | 2014

MANUAL DEL VACUNADOR

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 cuádrivalente GARDASIL (disposición autorizante N° 7701/06)

A partir de enero del año 2014 está disponible la vacuna cuádrivalente contra VPH.

VACUNA CUÁDRIVALENTE CONTRA VPH

Cada envase monodosis de 0,5 ml contiene:

| | |
|---|---------|
| Proteína L1 de Papilomavirus humano tipo 6* | 20 mcg |
| Proteína L1 de Papilomavirus humano tipo 11* | 40 mcg |
| Proteína L1 de Papilomavirus humano tipo 16* | 40 mcg |
| Proteína L1 de Papilomavirus humano tipo 18* | 20 mcg |
| Aluminio (como adyuvante sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo) | 225 mcg |
| Cloruro de sodio | 9,56 mg |
| L-histidina | 0,78 mg |
| Polisorbato-80 | 50 mcg |
| Borato de sodio | 35 mcg |

Descripción: La vacuna cuádrivalente se prepara a partir de partículas similares al virus (VLP) altamente purificadas de la proteína L1 de la cápside mayor del VPH para cada uno de los tipos (6, 11, 16 y 18) obtenidos a partir de cultivos de fermentación en células de levaduras (*Saccharomyces cerevisiae*) por tecnología de ADN recombinante.

Dosis: El esquema completo de vacunación para VPH (vacuna cuádrivalente) comprende la aplicación de tres dosis en un **esquema 0, 2 meses y 6 meses**.

Vía de administración: Intramuscular en el deltoides.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable por vía intramuscular.

Presentaciones: Vial monodosis de 0,5 ml.

Utilización del Vial de dosis única:

Agitar bien antes de usar. Extraer la dosis de 0,5 ml de vacuna del vial de dosis única utilizando una aguja y jeringa estériles sin conservantes, antisépticos, ni detergentes. Una vez que se ha perforado el vial de dosis única, la vacuna extraída debe utilizarse inmediatamente, y el vial debe ser desechado.

Administración simultánea con otras vacunas: la vacuna contra VPH puede ser coadministrada con otras vacunas del calendario nacional, en sitios diferentes. No es necesario ningún intervalo entre la vacuna contra VPH y otras vacunas.

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

Acciones

Las acciones recomendadas se detallan en siguiente tabla:

| POBLACIÓN | DOSIS | Nro. DE DOSIS | ESQUEMA | VÍA |
|--------------------------|--------|---------------|------------------|---------------|
| Niñas de 11 años de edad | 0,5 ml | 3 (TRES) | 0 – 2 – 6 MESES* | INTRAMUSCULAR |

***La segunda dosis se aplicará a los dos meses de la primera y la tercer dosis, 6 meses después de la primera.**

El intervalo mínimo entre la primera y la segunda dosis es de 4 semanas y entre la segunda y la tercera es de 12 semanas (3 meses). El intervalo mínimo entre la primera y tercera dosis es de 24 semanas (6 meses).

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

Se recomienda completar esquemas con la misma vacuna con la que se inició. No hay estudios sobre intercambiabilidad de ambas vacunas contra VPH.

No obstante, en caso de desconocer qué vacuna fue aplicada anteriormente o la correspondiente no estuviera disponible, podrá aplicarse cualquier vacuna para completar el esquema. El objetivo de esta recomendación es disminuir las oportunidades perdidas y priorizar la protección contra los genotipos 16 y 18.

Los varones y mujeres entre 11 y 26 años que vivan con VIH y quienes hayan sido trasplantados (órganos sólidos o células hematopoyéticas), deberán recibir la vacuna cuadrivalente contra VPH con esquema convencional de 0-2-6 meses.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos

Precauciones:

- *Enfermedad aguda grave con fiebre:* esperar y citar para vacunar a corto plazo.
- *Trombocitopenia*

Podrían suceder síncope luego de la aplicación de esta vacuna, como se ha observado con otras que se administran en esta etapa de la vida. Se recomienda la observación durante los 20 a 30 minutos posteriores a la administración.

Inmunidad y eficacia: La vacuna contra 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. Se ha observado una eficacia protectora sostenida durante los 4,5 años posteriores a la finalización del esquema de 3 dosis. Están en marcha estudios de seguimiento a más largo plazo.

Intercambiabilidad: Se debe administrar la misma vacuna para completar los esquemas. No hay datos de seguridad, inmunogenicidad o eficacia sobre intercambiabilidad de las vacunas disponibles contra VPH. No obstante, en caso de desconocer qué vacuna fue aplicada anteriormente o la correspondiente no estuviera disponible, podrá aplicarse cualquier vacuna para completar el esquema. El objetivo de esta recomendación es disminuir las oportunidades perdidas y priorizar la protección contra los genotipos 16 y 18.

La vacuna contra VPH en situaciones especiales:

Embarazo: Debe evitarse la vacunación contra 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.

No se requiere realizar test de embarazo antes de la vacunación. Si una mujer se le diagnostica embarazo luego del inicio del esquema, no se requiere tomar ninguna conducta. Diferir la aplicación de las dosis restantes hasta después del parto.

Lactancia: Puede administrarse en este periodo.

Inmunocompromiso: Hay escasos datos disponibles, los cuales demuestran, que la vacuna cuadrivalente es segura e inmunogénica en pacientes inmunocomprometidos.

No debe diferirse la vacunación ni es requisito el testeo serológico para VIH previo a la vacunación.

Diversos estudios demostraron mayor prevalencia de infección y enfermedad asociada a VPH en pacientes VIH y trasplantados.

TÉCNICA DE APLICACIÓN

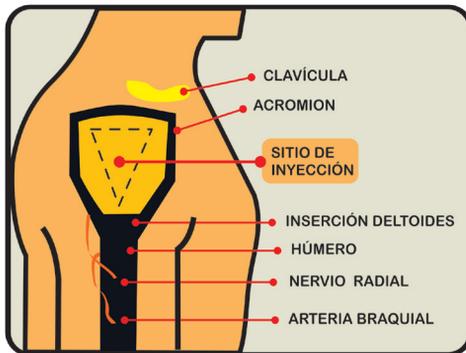
EQUIPO Y MATERIAL

- 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.

Lugar de aplicación: región parte superior del brazo (músculo deltoides). Niña en sedestación (sentada). Se recomienda que permanezca en esta posición al menos 30 minutos luego de la aplicación de la vacuna.

Limpie el tercio medio del músculo con algodón humedecido en solución agua destilada o 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



CADENA DE FRÍO Y VACUNACIÓN SEGURA

- Mantener la vacuna a temperatura adecuada (2 a 8° C)
- No exponer la vacuna a la luz solar
- **Evitar que la vacuna se congele:** antes de preparar la conservadora se debe realizar el acondicionamiento de los paquetes fríos (no deben tener escarcha por encima)
- 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

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.

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 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 |

SEGURIDAD DE LA VACUNA CONTRA VPH

El GACVS (Comité Asesor Global de la Seguridad de las Vacunas de la OMS, por sus siglas en inglés), en su reunión del 13 de junio de 2013, revisó la información actualizada acerca de la seguridad de las vacunas contra el VPH. El GACVS estableció como de alta prioridad la recolección permanente de los datos de seguridad de alta calidad en lugares donde la vacuna está siendo introducida. Hasta la fecha, unas 175 millones de dosis de vacunas contra el VPH han sido distribuidas. Muchos países donde se han registrado las vacunas de VPH, tienen datos post-comercialización considerables y no se han identificado problemas. Los fabricantes de las vacunas disponibles en la actualidad han desarrollado registros de embarazo y mantienen estudios de seguridad a largo plazo junto con los de eficacia. Los datos acerca de la seguridad de las dos vacunas de todas las fuentes de información siguen siendo alentadores, acerca de la seguridad de las dos vacunas.

El Comité considera que el perfil de seguridad de las dos vacunas disponibles contra el VPH es muy favorable. Los eventos adversos serios que se han reportado como posibles señales de alerta, han sido investigado con más detalle, incluyendo el síndrome de Guillain-Barre, convulsiones, accidente cerebrovascular, tromboembolismo venoso, anafilaxia y otras reacciones alérgicas. La vigilancia de los resultados del embarazo, entre las mujeres vacunadas inadvertidamente durante el mismo, a través de, reportes espontáneos y de los registros, no han detectado ningún desenlace adverso sobre las tasas esperadas

Seguridad de la vacuna cuadrivalente contra 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)

Reacciones adversas post-comercialización: Debido a que este tipo de acontecimientos se notifican voluntariamente por una población de tamaño indeterminado, no es siempre posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna. Según la frecuencia se clasifican en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$): cefalea, dolor-eritema-hinchazón en sitio de inyección.
- Frecuentes ($\geq 1/100, <1/10$): síncope, náuseas, hematoma y prurito en sitio de inyección, fiebre
- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000, <1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000, <1/1.000$): urticaria
- Muy Raras ($<1/10.000$): broncoespasmo

En los ensayos clínicos, los individuos de la Población de Seguridad notificaron cualquier

afección médica nueva durante el seguimiento. Entre los 15.706 individuos que recibieron vacuna cuadrivalente contra el VPH y los 13.617 individuos que recibieron placebo, hubo 39 casos notificados de artritis/artropatía no específica, 24 en el grupo que recibió vacuna cuadrivalente contra el VPH y 15 en el grupo placebo. Se notificaron nueve casos (0,06%) de urticaria en el grupo y se observaron 20 casos (0,15%) en el grupo placebo que contenía adyuvante. En un ensayo clínico con 843 chicos y chicas adolescentes sanos de 11-17 años se observó que después de la administración concomitante de la primera dosis de vacuna cuadrivalente contra el VPH con una vacuna de refuerzo combinada de difteria, tétanos, tos ferina (componente acelular) y poliomielitis (inactivada), se notificaron más casos de hinchazón en el lugar de inyección y dolor de cabeza. Las diferencias observadas fueron inferiores al 10% y las reacciones adversas fueron notificadas en la mayoría de los individuos como de intensidad leve a moderada. Se reportaron en forma aislada: síncope asociado a convulsiones tónico-clónicas, reacciones anafilactoides, Síndrome de Guillain-Barré, celulitis en sitio de inyección y púrpura trombocitopénica idiopática. No se estiman tasa de incidencia, debido a que fueron reportes aislados.

Entre junio 2006 y marzo 2013 se aplicaron 56.000.000 dosis de vacuna cuadrivalente contra VPH en Estados Unidos, siendo reportadas 21194 notificaciones de eventos adversos al VAERS. De los mismos el 92.1% fueron eventos leves y moderados. La mayor notificación se hizo en los primeros años luego de introducida la vacuna, observándose un descenso en la notificación en los años subsiguientes. Entre los eventos leves/moderados se reportaron con mayor frecuencia síncope (desvanecimiento), náuseas, cefalea, fiebre, urticaria y síntomas locales como dolor, tumefacción, eritema e hinchazón en sitio local. Se reportaron un 7.9% de eventos graves, entre los que se incluyen cefalea, vómitos, fatiga, mareos. Estos datos de vigilancia post- comercialización avalan los datos descriptos en los ensayos clínicos.

Datos de seguridad en embarazadas: No se han realizado estudios específicos de la vacuna en mujeres embarazadas. Durante el programa de desarrollo clínico, 3.819 mujeres (vacuna= 1.894 frente a placebo = 1.925) informaron de al menos 1 embarazo. No hubo diferencias significativas en el tipo de anomalías o la proporción de embarazos con consecuencias adversas en los pacientes que recibieron con vacuna cuadrivalente contra el VPH y placebo. En otra serie de ensayos clínicos se vacunaron en forma inadvertida 1244 mujeres embarazadas. El seguimiento de las mismas reveló que no hay una mayor incidencia de aborto espontáneo, ni de malformaciones congénitas en aquellos niños cuyas madres fueron vacunadas frente a la población general.

Esta vacuna fue clasificada como Categoría B basada en estudios animales donde no se ha demostrado alteración en la fertilidad ni daño sobre el feto.

Sin embargo, no se recomienda su uso en embarazadas ya que la evidencia sobre

su uso en embarazadas es insuficiente a la fecha. La vacunación, por tanto, se debe posponer hasta después del término del embarazo.

Datos de seguridad en lactancia: Durante los ensayos clínicos 995 mujeres en período de lactancia fueron evaluadas, ya sea por haber recibido vacuna cuadrivalente contra el VPH (500 mujeres) o placebo (495 mujeres). Las tasas de reacciones adversas notificadas en la madre y en el lactante fueron comparables en los grupos de vacunación y placebo. Se estudiaron 23 niños que presentaron algún cuadro clínico en ese período, no correlacionándose ninguno a la vacuna. Asimismo, la inmunogenicidad de la vacuna fue comparable en las mujeres en período de lactancia y las que no estaban en período de lactancia durante la administración de la vacuna. Por lo tanto, vacuna cuadrivalente contra el VPH puede administrarse a mujeres en período de lactancia.

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: La clasificación final de los ESAVI es la utilizada por la OPS/OMS, considerándose:

- **Reacción coincidente:** definitivamente no relacionado a la vacuna (enfermedad producida por otra etiología).

- **Reacción relacionada a la vacuna:** El ESAVI está relacionado con una o más de las propiedades inherentes de las vacunas. Ejemplo: Inflamación (Edema) en extremidad luego de la vacunación con DPT.

- **Reacción relacionada con un error en la inmunización:** El ESAVI es causado por una manipulación, prescripción o administración inapropiada de la vacuna y por lo tanto, es prevenible por naturaleza.

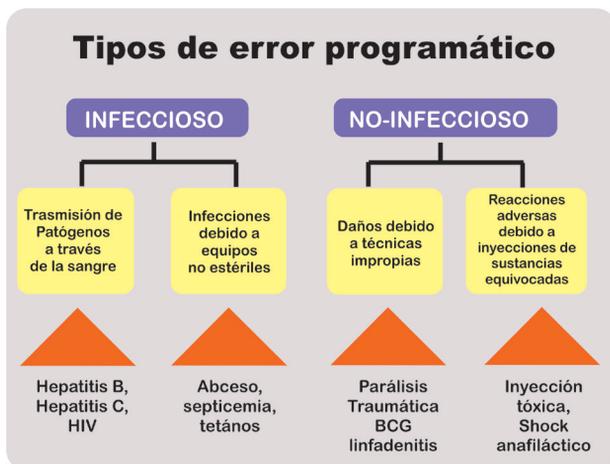
- **Reacción relacionada con la ansiedad por la inmunización:** El ESAVI se produce debido a la ansiedad respecto al acto de vacunación en si. Ejemplo: Síncope vasovagal en adolescentes luego de la vacunación.

- **Reacción relacionada con un defecto en la calidad de la vacuna.** El ESAVI está relacionado con uno o más de los defectos en la calidad del producto de vacuna incluyendo su dispositivo de administración tal y como fue provisto por el fabricante.

- **Reacción no concluyente:** la evidencia disponible no permite determinar la etiología

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.**

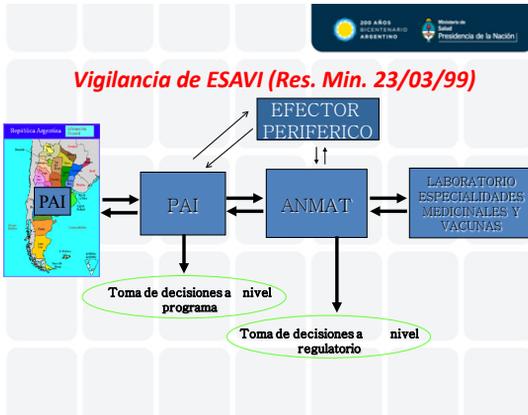
La finalidad de la investigación es confirmar o descartar el evento notificado, determinar si existen otras causas posibles, verificar si se trata de un hecho aislado e informar a las partes involucradas.

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

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 20 a 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 cardíacas, 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, hipersonmnia prolongada. Una diferencia importante con anafilaxia es que en SHH se mantienen los pulsos centrales (carotídeo, 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.**

Anexo 2. 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 pediatras, ginecólogos infantojuveniles, médicos generalistas, de familia, promotores de salud 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**.

Bibliografía

1. Human Papillomavirus Vaccination Coverage Among Adolescent Girls, 2007–2012, and Postlicensure Vaccine Safety Monitoring, 2006–2013 — United States. *MMWR Morb Mortal Wkly report* Vol. 62- No. 29, Julio 2013.
2. GACVS (Global Advisory Committee on Vaccine Safety-WHO) Actualización de Seguridad de las vacunas de VPH. Ginebra, 13 Junio 2013
3. Kumar D. y col. Immunogenicity of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Organ Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation* 2013; 13: 2411–2417
4. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 Years and Adults Aged 19 Years and Older. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013; Vol. 62
5. Ali H. y col. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ* 2013;346:f2032
6. Cheng S. y col. Influence of Age and CD4+ T Cell Counts on the Prevalence of Genital Human Papillomavirus Infection Among HIV-Seropositive Men who Have Sex With Men in Taiwan. *Journal of Medical Virology* 84:1876–1883 (2012)
7. Guía para las hojas de información de la OMS sobre eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o la inmunización (ESAVI), Boletín de Inmunización de la Organización Panamericana de la Salud (Vol. XXXIV, No. 4), 2012. Accesible en: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/vaccinfosheets/es/index.html
8. 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;6(10):e25493
9. CDC Preteen and Teen Vaccination Communication Campaign. 2011. <http://www.cdc.gov/vaccines/who/teens/campaigns.html>
10. WeiyiTan y col. The HPV vaccine: Are dosing recommendations being followed? *Vaccine* 2011; 29 (14): 2548-54.
11. Lineamientos Técnicos y Manual del Vacunador. Vacuna contra el Virus del Papiloma Humano. Ministerio de Salud de la Nación. Argentina 2011.
12. Disposición N°2769/11 de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)
13. Wong C. y col. Approaches to monitoring biological outcomes for HPV vaccination: Challenges of early adopter countries. *Vaccine* 2011; 29: 878-885.

14. Global Plan of Action for New and Under-Utilized Vaccines Implementation: 2010-2011. OMS
15. Torrecillas Rojas MA. y col. Efectos adversos de la vacunación contra el virus del Papiloma Humano. *Aten Primaria* 2010; 43 (1): 5-10.
16. Weekly epidemiological record. WHO. N°15, 84. 2009
17. Muñoz y col. Impact of Human Papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 Vaccine on All HPV-Associated Genital Diseases in Young Women. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:325-339
18. Neerja Bhatla y col. Cervical cancer prevention & the role of human papillomavirus vaccines in India. *Indian J Med Res* 2009; 130: 334-340
19. Harris K. y col. Strategies and models for Promoting Adolescent Vaccination for Low-Income Populations. RAND Corporation. 2009
20. Human Papillomavirus laboratory manual. WHO Global HPV Laboratory Network. Organización Mundial de la Salud. 2009
21. Human papillomavirus vaccine and adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008; 20:447-454.
22. Globocan 2008. Cancer Fact Sheet. <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/cervix.asp>
23. Grulich A. y col. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 59-67
24. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2007; Vol. 56: RR-2
25. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Quadrivalent human papillomavirus vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007; 56: 1-24.
26. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions. *N Engl J Med* 2007, 356;19
27. Grulich A. y col. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 59-67
28. 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



República Argentina 
www.msal.gov.ar

Avenida 9 de Julio 1925 · Buenos Aires · Argentina



Ministerio de
Salud

Presidencia de la Nación