



BOLETIN N° 8 / 2012

VACUNAS CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y SU INCLUSIÓN EN UN PROGRAMA NACIONAL DE VACUNACIÓN EN ARGENTINA

San Juan / Agosto 2012

El cáncer de cuello uterino (CCU) 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%. Una de las causas de esta enfermedad es el Virus del Papiloma Humano (VPH). La vacuna contra el virus papiloma humano VPH sería una importante oportunidad para reducir de forma significativa la carga de esta enfermedad en todo el mundo.

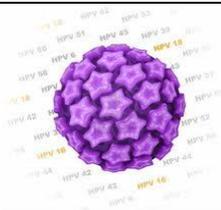
La vacuna del VPH se introdujo en el mercado por primera vez en 2005 por laboratorios GlaxoSmithKline. Rápidamente fue incluida en programas nacionales de inmunización de países como EEUU, Reino Unido y España. En septiembre de 2010, durante la "Cumbre de los Objetivos de Desarrollo del Milenio" se introdujo esta vacuna como parte de la Estrategia Mundial de Salud de la Mujer y los Niños. Sin embargo, se generó mucha controversia en la comunidad y en la sociedad científica

internacional debido a las incertidumbres sobre su eficacia y seguridad a largo plazo.

En Argentina, la vacuna de VPH fue objeto de una intensa campaña promocional en 2008 y en septiembre del 2011 se introdujo en el calendario nacional de vacunación para uso todas las niñas a los 11 años de edad. La campaña de vacunación propone que 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 CCU en la Argentina en las próximas décadas.

Dada la reciente introducción de la vacuna de VHP en nuestro país y la posterior inclusión de la misma en un Programa Nacional de vacunación, se elaboró el presente boletín con información general sobre los VPH, las vacunas existentes contra estos virus y cuestiones referidas al mencionado Programa.

LOS VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)



¿Qué son?

Los VPH, o papilomavirus, son un grupo de más de 100 virus relacionados. Se les llama papilomavirus porque algunos de sus tipos pueden causar verrugas, o papilomas, las cuales son tumores benignos (no cancerosos). Los papilomavirus que causan las verrugas comunes que crecen en las manos y en los pies son diferentes de los que causan tumores en la garganta o en la zona genital. Algunos tipos de los virus del papiloma humano están relacionados con

ciertos tipos de cáncer. Se les llama virus del papiloma humano oncogénicos o carcinogénicos de “alto riesgo”.

Entre los más de 100 tipos de VPH, más de 30 pueden pasarse de una persona a otra por medio del contacto sexual. La transmisión puede suceder en la región de los genitales, del ano o de la boca. Aunque los VPH son transmitidos generalmente por contacto sexual, los médicos no pueden decir con certeza cuándo ocurre la infección.

¿Qué síntomas y problemas de salud causan?

La mayoría de las infecciones de VPH aparecen sin síntomas y desaparecen sin algún tratamiento en el transcurso de unos pocos años. Sin embargo, algunas veces la infección por VPH se mantiene por muchos años, causando o no anomalías que se pueden detectar en las células.

El hombre puede ser portador sin presentar ningún síntoma ni problema y lo transmite a su compañera sexual. Casi todas las mujeres serán infectadas por VPH en algún momento de su vida, pero el sistema inmunitario de la mayoría de las mujeres suprimirá o eliminará

los VPH. Solamente las infecciones por VPH persistentes (que no desaparecen en muchos años) pueden resultar en verrugas genitales, verrugas en la garganta (papilomatosis respiratoria recurrente), cáncer de cuello de útero (CCU) y otros menos frecuentes pero graves como cáncer de ano, de vulva, vagina y pene. Los virus de VPH que causan cáncer no son los mismos que causan las verrugas genitales. No hay manera de saber qué personas padecerán cáncer u otros problemas de salud.

¿Qué datos epidemiológicos se conocen sobre el CCU?

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 casos relacionados al VPH, el 94% afecta a mujeres; de estas 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

órganos genitales externos (vulva, vagina y pene) y al menos 12% de los orofaríngeos. El CCU ocurre más comúnmente en mujeres mayores de 40 años.

De acuerdo a las estadísticas del ministerio de salud, en Argentina se diagnostican cada año, aproximadamente 40.000 casos nuevos de CCU y mueren alrededor de 1.800 mujeres a causa de la enfermedad.

LAS VACUNAS DEL VPH



¿Cómo funcionan?

Las vacunas contra el VPH funcionan como otras vacunas que protegen contra infecciones virales. *Imitan la enfermedad y crean resistencia contra ella, no se trata de virus vivos ni muertos, sino que previene la infección.*

Los investigadores supusieron que los componentes de superficie únicos a los VPH podrían crear una respuesta de anticuerpos capaz de proteger al cuerpo contra la infección y que estos componentes podrían usarse para formar la base de una vacuna. Estos componentes de superficie pueden actuar entre sí para formar partículas semejantes a virus (*virus-like particles, VLP*) que no son infecciosas y que estimulan el

sistema inmunitario para que produzca anticuerpos que puedan impedir que los papilomavirus completos infecten células. Se cree que protegen principalmente al causar la producción de anticuerpos que impiden la infección y, por consecuencia, la formación de cambios en las células cervicales (como se ven en las pruebas de Papanicolaou) que pueden resultar en cáncer. Aunque estas vacunas pueden ayudar a impedir la infección por VPH, no ayudan a eliminar las infecciones ya presentes de VPH.

“Las vacunas no impiden otras enfermedades de transmisión sexual ni tratan la infección por VPH o el cáncer de cuello uterino”.

¿Qué tipos se comercializan?

Existen dos tipos de vacunas contra el VPH, una tetravalente (Gardasil® de Merck Sharp & Dohme) que incluye los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH y una bivalente (Cervarix® de GlaxoSmithKline) que contiene los tipos 16 y 18 del VPH.

¿Cómo se deben administrar?

- Se deben administrar en una serie de tres inyecciones intramusculares en un periodo de seis meses. La segunda y tercera dosis se deben aplicar dos y seis meses después de la primera dosis.

- Las personas que reciben la vacuna que deben esperar 15 minutos después de su aplicación para retirarse.

¿Cuál es la duración de la protección?

Los estudios actuales (con datos de seguimiento de cinco años aproximadamente) indican que la vacuna es eficaz durante al menos cinco años, y no hay evidencia de que la inmunidad disminuya). Esta información se actualizará en cuanto se disponga de datos adicionales relacionados con la duración de la inmunidad.

¿Es necesario dosis de refuerzo?

Se están realizando estudios para determinar si son necesarias las vacunaciones de refuerzo (dosis complementarias de una vacuna, generalmente menores que las dosis iniciales, que se administran para mantener la inmunidad). Mientras tanto no esta recomendada una dosis de refuerzo una vez completado el esquema primario.

¿Necesitan hacerse pruebas de Papanicolaou quienes se vacunaron?

Sí. Ya que estas vacunas no protegen contra todos los tipos de VPH que pueden causar cáncer, las pruebas de Papanicolaou como exámenes selectivos de detección de CCU siguen siendo esenciales para detectar los

cánceres de cuello uterino y los cambios precancerosos. Además, las pruebas de Papanicolaou son especialmente importantes para las mujeres que no han sido vacunadas o que ya tienen la infección de VPH.

¿Cuál es la eficacia contra el VPH y la respuesta de los anticuerpos?

- La eficacia se ha estudiado principalmente en mujeres jóvenes (de 16 a 26 años de edad) que no han estado expuestas anteriormente a los tipos de VPH específicos contra los cuales están dirigidas las vacunas. Estos estudios clínicos indicaron una eficacia de la vacuna de cerca del 100% en la prevención de precánceres de cuello uterino, de vulva y de vagina, así como de verrugas genitales, afecciones causadas por los cuatro tipos de virus contra los que protege la vacuna. En mujeres que ya estaban infectadas por algún tipo de VPH contra el que protege la vacuna, no se previno la enfermedad causada por ese tipo de VPH en particular, pero sí se protegió contra los otros tipos de VPH para los que se usa la vacuna.

- También se han realizado estudios de la capacidad inmunógena en niñas entre los 9 y 15 años. Más del 99% de las niñas vacunadas en estos estudios generaron anticuerpos después de la vacunación. Los valores de concentración fueron más altos en estas niñas más jóvenes en comparación con mujeres de mayor edad en los estudios

clínicos de eficacia (entre las edades de 16 a 26 años).

- Aunque es posible que la vacunación de los hombres con la vacuna cuadrivalente pueda ofrecer beneficios de salud directos a los hombres y beneficios de salud indirectos a las mujeres, actualmente no existen datos sobre su eficacia para respaldar el uso de la vacuna contra el VPH en los hombres. Se están realizando estudios de su eficacia en los hombres y en los próximos años habrá información disponible al respecto.

- No se ha comprobado que alguna de estas dos vacunas contra los VPH proporcione protección completa contra la infección persistente de otros tipos de VPH, aunque hay datos iniciales que sugieren que ambas vacunas podrían proporcionar protección parcial contra unos cuantos otros tipos de VPH que pueden causar CCU. En general, por lo tanto, cerca de 30% de los casos de CCU no podrá prevenirse con estas vacunas. También, en el caso de Gardasil, 10% de los casos de verrugas genitales no se evitarán con esta vacuna.

¿Cuáles son los efectos adversos que pueden provocar?

Los efectos adversos más frecuentes observados durante los ensayos clínicos fueron reacciones locales en el sitio de inyección (82,9%) y fiebre (13%). También se informaron artritis, artralgia y artropatía (1,1%).

A través de reportes de farmacovigilancia se informaron efectos adversos en diferentes sistemas:

-Cardiovasculares: síncope (15%); tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, accidente cerebro-vascular, trombosis venosa mesentérica, trombosis del seno sagital)*;

-Gastrointestinales: náuseas (6,7%); diarrea (3,6%); vómitos (2,4%), dolor dental (1,5%); pancreatitis (0,8%); apendicitis (0,03%)

-Inmunológicos: reacciones de hipersensibilidad (urticaria, broncoespasmo,

reacciones; anafilácticas/anafilactoides, angioedema, rash generalizado)*; enfermedad autoinmune (esclerodermia, dermatomiositis, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, síndrome de Sjögren, enfermedad mixta del tejido conectivo)*

-Musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: mialgia*;

-Neurológicos: dolor de cabeza (28,2%); vértigo (4%); síndrome de Guillain-Barré (4%); mielitis transversa (1,3%); insomnio (1,2%); encefalomielitis diseminada aguda*; enfermedad de la motoneurona*; convulsiones*

-Sistema linfático: linfadenopatía*

-Otros: malestar (1,4%); tos (2%); fatiga* (Nota: *frecuencia desconocida)

¿Cuáles son las marcas comerciales existentes en Argentina?

Las vacunas autorizadas para la comercialización en nuestro país por la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) son:

-Gardasil® inyectable x 0,5ml del laboratorio Merck Sharp & Dohme. Certificado 53353

-Cervarix® inyectable x 0,5ml del laboratorio GlaxoSmithKline. Certificado 54166

¿Cuáles son las indicaciones para las que se han aprobado en Argentina?

Gardasil® está indicada a partir de los 9 años de edad para la prevención de lesiones genitales precancerosas (cervicales, vulvares y vaginales) y cáncer cervical relacionados causalmente con ciertos tipos oncogénicos del VPH. También está indicada para la prevención de verrugas genitales externas (condiloma acuminata) relacionadas causalmente con tipos específicos del VPH

Cervarix® se ha aprobado para usarse en mujeres de 10 a 45 años de edad para la prevención del cáncer cervical (carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma) mediante la protección contra las infecciones agudas y persistentes, ano mallas citológicas, incluyendo células escamosas

atípicas de significancia indeterminada (ASC-US - sigla en inglés atypical squamous cells of undetermined significance) y neoplasias intraepitelial cervical (CIN - sigla en inglés cervical intraepithelial neoplasia), CIN 1 y lesiones precancerosas (CIN 2 y CIN 3), causadas por Papilomavirus Humanos oncogénicos (HPV) tipo 16 y 18. Se han realizado estudios de inmunogenicidad en mujeres entre 10 y 14 años de edad y 26 a 45 años para vincular la eficacia en mujeres entre 15 y 25 años a otras poblaciones. A la fecha, la vacuna no ha sido completamente evaluada en hombres

LA CAMPAÑA DE VACUNACIÓN EN ARGENTINA



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

Propósitos

El propósito de la introducción de la vacuna contra VPH fue 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.

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.

Se incluye a 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

- 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.

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.

pertenecen a la cohorte 2000, deben ser inmunizadas.

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

BIBLIOGRAFÍA



- 1) Agencia Española del Medicamento. Seguridad de la vacuna frente al virus del papiloma humano Gardasil® [en línea] Madrid. España. Acceso: 2012. Disponible en: http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI_2009-02_gardasil.htm
- 2) Boletín Fármacos. Vacuna del virus del papiloma humano para los genotipos 6, 11, 16 y 18. Prevención del cáncer cervical: Gran esperanza... Traducción de: Rev Prescrire 2007;27(280):89-93
- 3) Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid. Boletín RAM. Seguridad de las vacunas del VPH. Vol 16 N°1. Año 2009
- 4) Caffaratti M, Mazzieri MR. Boletín informativo: Vacuna contra el virus del papiloma humano: certezas e incertidumbres. Octubre de 2009. Acceso: 2012. Disponible en: <http://cime.fcq.unc.edu.ar/publicaciones.htm>
- 5) CDC. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Información básica sobre el cáncer de cuello uterino [en línea] EEUU. Acceso: 2012. Disponible en: http://www.cdc.gov/spanish/cancer/cervical/basic_info/
- 6) Cervarix. Ficha Técnica ANMAT. Fecha de actualización: Acceso: 2012. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/prospectos/GSK/DISPO_1187-11_C54166.PDF
- 7) Division of STD Prevention. Prevention of genital HPV infection and sequelae: Report of an external consultants' meeting. Centers for Disease Control and Prevention, 1999.
- 8) D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. New England Journal of Medicine 2007; 356(19):1944–1956.
- 9) FDA Food and Drug Administration. Information from FDA and CDC on the Safety of Gardasil Vaccine [en línea] EEUU Acceso: 2012 Última actualización: 20/08/09. Disponible en: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/VaccineSafety/ucm179549.htm>
- 10) Gardasil. Ficha Técnica ANMAT. Fecha de actualización: Acceso: 2012. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/prospectos/MSD/DISPO_2769-11_C53353.PDF
- 11) Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. New England Journal of Medicine 2007; 356(19):1928–1943.
- 12) Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, et al. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: A randomized trial. Journal of the American Medical Association 2007; 298(7):743–753.
- 13) Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. New England Journal of Medicine 2002; 347(21):1645–1651.
- 14) Ministerio de Salud de la Nación. Introducción de nuevas vacunas: Vacunas contra el VPH en Argentina 2011. [en línea]. Argentina Acceso: 2012. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/inmunizaciones/equipos-de-salud/lineamientos-tecnicos-vph-2011.pdf>
- 15) Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. ANMAT. [en línea]. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Fecha de actualización: Acceso: 2012. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/consultas/consultas/consulta_puntual.htm
- 16) National Cancer Institute. Los virus del papiloma humano y el cáncer [en línea] EEUU. Acceso: 2012 Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/hojas-informativas/VPHrespuestas>
- 17) Paavonen J, Naud P, Salmerón J, et al. 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. Lancet 2009; 374(9686):301–314.
- 18) Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. Journal of the American Medical Association 2009; 302(7):750–757.
- 19) Steinbrook R. The potential of human papillomavirus vaccines. New England Journal of Medicine 2006; 354(11):1109–1112.
- 20) The American Society of Health-System Pharmacists. Medscape Drug Reference [on line] New York. Acceso: 2012. Disponible en: <http://www.medscape.com/druginfo>
- 21) The Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. New England Journal of Medicine 2007; 356(19):1915–1927.