Lineamientos Técnicos y Manual de Vacunación

Vacuna contra el Virus del Papiloma Humano (VPH) | 2024

Esquema dosis única vacuna nonavalente



AUTORIDADES

Presidente de la Nación

Javier Milei

Ministro de Salud de la Nación

Mario Russo

Secretario de Acceso y Equidad en Salud

Pablo Enrique Bertoldi Hepburn

Subsecretario de Planificación y Programación Sanitaria

Hernán Cohen Arazi

ÍNDICE

Introducción	P.4
Carga de enfermedad	P.5
Prevalencia de genotipos de VPH	P.7
Estrategia mundial para la eliminación del cáncer cervicout como problema de salud pública	
Estrategia nacional de vacunación contra VPH	P.10
Coberturas nacionales	P.11
Seguridad	P.12
Eficacia de una única dosis de vacuna contra VPH	P.13
Manual de vacunación	P.14
Propósitos, objetivos y población objetivo de la vacunaciór tra VPH	
Agente inmunizante	P.15
Vacuna nonavalente contra VPH	P.15
Eficacia, efectividad e inmunogenicidad de la vacuna non lente contra VPH (VPH9)	
Seguridad de vacuna contra VPH nonavalente (VPH9)	P.17
Indicaciones de la vacunación, esquemas y vías de admini ción	
Técnica de aplicación	P.21
Cadena de frío	P.22
Registro de dosis aplicadas	P.23
Acciones para optimizar la vacunación	P.23
Vacunación segura: Vigilancia de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI)	
ANEXO. VACUNACIÓN DE PERSONAS CON ANTECEDENTE ALERGIA Y MANEJO DE ANAFILAXIA	

INTRODUCCIÓN

La infección persistente con tipos de Virus de Papiloma Humano de alto riesgo oncogénico puede evolucionar a cáncer cervicouterino (CCU) así como a otros cánceres genitales y orofaríngeos. El CCU es un indicador de las inequidades en salud, más del 90% ocurren en países en desarrollo, con una mortalidad cercana al 50%. La vacuna contra este virus se convierte de esta manera en una herramienta fundamental de prevención primaria.

En agosto de 2020 la Asamblea Mundial de la Salud aprobó la Estrategia Global para la eliminación del cáncer cervicouterino como problema de salud pública; se habrá eliminado el cáncer de cervicouterino como problema de salud pública cuando todos los países alcancen una tasa de incidencia de menos de 4 casos por 100.000 mujeres/año. La Estrategia Global tiene tres pilares principales: prevenir, detectar y tratar, que capturan un enfoque integral que incluye la prevención, la detección efectiva y el tratamiento de las lesiones precancerosas, el diagnóstico temprano del cáncer y los programas para el manejo del cáncer invasivo.

Nuevas recomendaciones sobre vacunación contra el VPH fueron emitidas por el Grupo de Expertos Asesores en Inmunización de la OMS (SAGE) en su reunión de abril de 2022, posteriormente respaldadas por la OMS en el documento de posición publicado en diciembre de 2022 así como las publicadas por el grupo Técnico Asesor en Inmunizaciones (TAG) de la Organización Panamericana de la Salud de mayo de 2023. Múltiples ensayos aleatorizados y estudios observacionales confirman que el esquema de dosis única (utilizando vacunas bivalentes, cuadrivalente o nonavalente) muestra una inmunogenicidad, eficacia, efectividad y duración de la protección comparables a las del esquema con dos dosis.

Argentina, teniendo en cuenta la evidencia científica, las recomendaciones internacionales, el análisis del grupo de trabajo y posterior recomendación de la Comisión Nacional de Inmunizaciones (CoNaIn), define simplificar el esquema de vacunación contra VPH a una única dosis.

Por otra parte, teniendo en cuenta los datos de eficacia, efectividad, inmunogenicidad y genotipos prevalentes en lesiones causadas por VPH en nuestro país, se define continuar la estrategia de vacunación con la vacuna nonavalente.

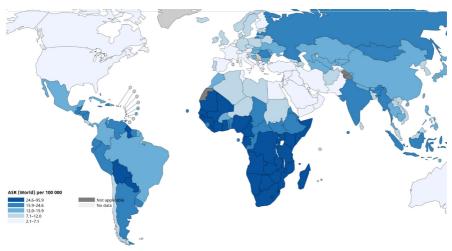
En estos lineamientos técnicos y manual de vacunación, se detalla la nueva estrategia nacional de vacunación contra VPH que incluye el uso de la vacuna nonavalente y la simplificación a una única dosis.

CARGA DE ENFERMEDAD

En el ámbito mundial, el CCU es el cuarto cáncer más frecuente en la mujer, con una incidencia estimada de 662.000 nuevos casos en 2022. En ese año, de las 348.000 muertes estimadas, más del 90% tuvieron lugar en los países de ingresos bajos y medianos.

América Latina y el Caribe es la segunda región del mundo con mayor incidencia y mortalidad después de África, donde la coinfección con el VIH se traduce en un mayor riesgo poblacional que se suma a las deficiencias en el acceso a los servicios de salud (incidencia 15.1 y 26.4 por 100.000 y mortalidad 7,7 y 17,6 por 100.000, respectivamente). ¹

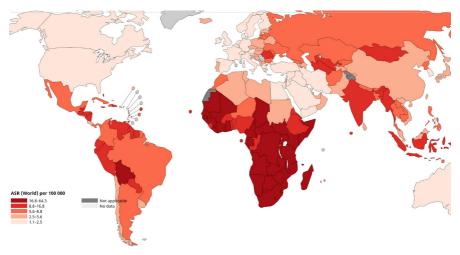
Gráfico 1. Tasas estimadas de incidencia por CCU estandarizada por edad en 2022 en el mundo



Fuente: Globocan 2022.IARC/OMS. https://gco.iarc.fr/today/home

I Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer. WHO. Globocan 2020. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/home

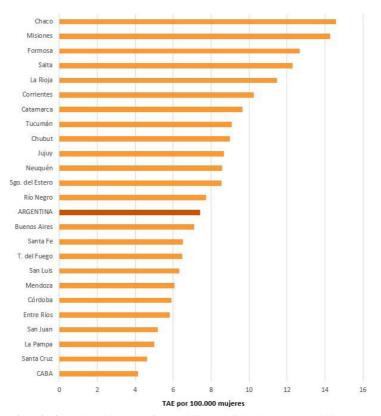
Gráfico 2. Tasas estimadas de mortalidad por CCU estandarizada por edad en 2022 en el mundo



Fuente: Globocan 2022.IARC/OMS. https://gco.iarc.fr/today/home

A pesar de que podría prevenirse casi por completo con las tecnologías actualmente disponibles, en Argentina el CCU es el tercer tipo de tumor más frecuente en mujeres, y el cuarto que más muertes causa en esta población. Se estima que cada año 4.500 nuevas mujeres son diagnosticadas y más de 2.100 fallecen a causa de esta enfermedad. La tasa de mortalidad a nivel nacional en el año 2021 fue de7,4 defunciones por 100.000 mujeres. La distribución de las tasas según provincia de residencia mostró importantes desigualdades. Como se observa en el Gráfico 3, la mayor mortalidad se registró en Chaco (14,5/100.000 mujeres), seguida de la provincia de Misiones (14,2/100.000) y Formosa (12,6/100.000). Por otro lado, las jurisdicciones que presentaron las menores tasas ajustadas fueron CABA (4,1/100.000 mujeres), Santa Cruz (4,6/100.000) y La Pampa (4,9/100.000). (Gráfico 3).²

Gráfico 3. Mortalidad por cáncer cervicouterino según jurisdicciones. Tasas ajustadas por edad por 100.000 mujeres. Argentina, 2021



Fuente: área de datos PNPCC-INC, en base a SITAM y DEIS-MSAL, marzo 2023

PREVALENCIA DE GENOTIPOS DE VPH

La proporción de cáncer cervical asociado a los genotipos de VPH 16 y 18 parece ser bastante constante a nivel mundial (aproximadamente 70%) y a través del tiempo.

En un meta-análisis publicado en 2011 (Ciapponi y col.³), se muestra la prevalencia en América Latina y el Caribe de los diferentes, tipos de VPH (tabla 1).

3 Ciapponi A, Bardach A, Glujovsky D, Gibbons L, Picconi MA (2011) Type-Specific HPV Prevalence in Cervical Cancer and High-Grade Lesions in Latin America and the Caribbean: Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE 6(10): e25493. doi:10.1371/journal.pone.0025493

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

Genotipo de VPH	N° de pacientes	% prevalencia	IC 95%
VPH 16	5463	53.2	(49.1– 57.2)
VPH 18	4962	13.2	(11.0–15.6)
VPH 31	3903	7.5	(5.5–9.8)
VPH 33	3821	4.3	(3.2–5.5)
VPH 45	3389	4.6	(3.5–5.7)
VPH 52	2544	3.2	(2.1–4.4)
VPH 58	2564	3.0	(2.1–4.1)

En un estudio realizado posteriormente entre 2013 y 2018⁴, se analizó la distribución de genotipos de VPH en mujeres latinoamericanas de 6 centros, uno de ellos situado en nuestro país. Se analizaron los tipos de virus infectantes según el tipo de lesión. El VPH 16 fue el genotipo más frecuentemente encontrado en todos los grados histológicos y aumentó con la gravedad de las lesiones, desde un 14.5% en NIC 1, 19.8% en NIC 2, 51.5% en NIC 3 hasta un 65.1% en CCU. Los tipos de VPH de la vacuna nonavalente ocuparon los primeros lugares en CCU, siendo los más dominantes el VPH 16 (65.1%) y el VPH 45 (8.4%), seguidos de VPH 18, 52, 58, 31 y 33 (7.2%, 4.8%, 4.8%, 3.6% y 2.4%, respectivamente)

Un estudio realizado en nuestro país (González 2020⁵) sobre prevalencia de genotipos de VPH en mujeres de 15 a 17 años, sexualmente activas no vacunadas, sobre 957 muestras analizadas, la frecuencia global de infección fue del 56,3%, los VPH de alto riesgo oncogénico más prevalentes fueron VPH16 (11,1%), VPH52 (10,8%), VPH56 (8,3%), VPH51 (7,4%), VPH58 (7,3%) y VPH31 (7,1%).

Además del CCU, la infección por VPH también puede provocar otras neoplasias malignas como cáncer de vulva, vagina, ano, pene,

⁴ Correa, Rita Mariel et al. "Distribution of human papillomavirus genotypes by severity of cervical lesions in HPV screened positive women from the ESTAMPA study in Latin America." PloS one vol. 17,7 e0272205. 29 Jul. 2022, doi:10.1371/journal.pone.0272205

⁵ González JV, Deluca GD, Liotta DJ, Correa RM, Basiletti JA, Colucci MC, Katz N, Vizzotti C, Picconi MA; MALBRAN HPV Surveillance Study Group; MALBRAN HPV Surveillance Study Group. Baseline prevalence and type distribution of Human papillomavirus in sexually active non-vaccinated adolescent girls from Argentina. Rev Argent Microbiol. 2021 Jan-Mar;53(1):11-19. doi: 10.1016/j. ram.2020.06.004. Epub 2020 Aug 9. PMID: 32788072.

perineal, orofaringe y neoplasias benignas cutáneas y mucosas, incluyendo verrugas anogenitales producidas en más del 90% por los genotipos 6 y 11.

ESTRATEGIA MUNDIAL PARA LA ELIMINACIÓN DEL CÁNCER CERVICOUTERINO COMO PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) lanzó en 2020 la estrategia para la eliminación del cáncer de cuello de útero como problema de salud pública mundial, que establece el objetivo de reducir la incidencia de la enfermedad a menos de 4 casos por 100.000 para las próximas décadas. Para alcanzar esta meta, se propone lograr para el 2030 una cobertura de vacunación del 90% en las niñas al cumplir los 15 años, una cobertura de tamizaje del 70% con una prueba de alto rendimiento en las mujeres a los 35 años y a los 45 años y conseguir el tratamiento de al menos el 90% de las lesiones precancerosas y el cáncer invasor identificados en el tamizaje (Gráfico 4)6.

Gráfico 4: Estrategia Mundial para la Eliminación del Cáncer Cervicouterino



Fuente: Estrategia mundial para acelerar la eliminación del cáncer del cuello uterino como problema de salud pública ISBN 978-92-4-003912-4. OMS 2022.

6 OMS. Estrategia Mundial para la Eliminación del Cáncer Cervicouterino. Disponible en: https://www.who.int/initiatives/cervical-cancer-elimination-initiative

En Argentina, existe una estrategia integral para la prevención de cáncer cervicouterino, que incluye el tamizaje con test de VPH para mujeres en la edad adulta, y la vacunación en adolescentes. El objetivo principal de la estrategia es la disminución de la incidencia y mortalidad por cáncer cervicouterino en el país.

ESTRATEGIA NACIONAL DE VACUNACIÓN CONTRA VPH

En el año 2011, se incorporó al Calendario Nacional de Vacunación (CNV) la vacuna contra el Virus del Papiloma Humano (VPH) (contra los genotipos VPH 16/18), destinada a las mujeres de 11 años nacidas a partir del año 2000.

En 2014, con el análisis del grupo de trabajo y la recomendación de la Comisión Nacional de Inmunizaciones (CONAIN), se realizó la transición a vacuna cuadrivalente VPH 6/11/16/18 que otorga el beneficio adicional de prevenir verrugas genitales, sumando la estrategia de vacunación de personas entre 11 y 26 años inclusive que viven con VIH y trasplantadas.

En el año 2015, con el análisis del grupo de trabajo, recomendación de la CONAIN y organismos internacionales se define la simplificación del esquema de 3 a 2 dosis separadas por un intervalo mínimo de 6 meses, excepto para los huéspedes inmunocomprometidos (continuando con 3 dosis).

En 2017 se incorporó la vacuna contra VPH para varones de 11 años nacidos a partir del año 2006, otorgando beneficio directo e indirecto en la prevención de enfermedades relacionadas al VPH, con una estrategia de equidad de género.

COBERTURAS NACIONALES

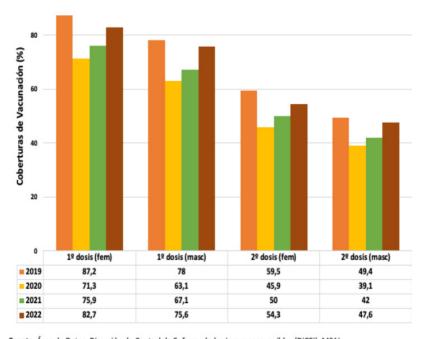
Previo al comienzo de la pandemia en el año 2019, las coberturas en mujeres y varones de vacunación contra VPH alcanzaban para primeras dosis el 87% y 78% y para segundas el 59% y 49%, respectivamente.

Durante el 2020 se observó un descenso en las coberturas del 18% para primeras dosis en mujeres y del 19% en hombres y para las segundas dosis la disminución fue del 23% y del 21%, respectivamente.

Aunque en el año 2021 se registró un aumento en las coberturas de vacunación en comparación con 2020, todavía se mantuvieron por debajo de los valores alcanzados en 2019.

En 2022, las primeras dosis en mujeres alcanzaron un 82% y 75% en varones, mientras que para las segundas dosis fue de 54% y 47%, respectivamente. Se observa leve incremento durante 2022 respecto al 2021 pero sin alcanzar los niveles previos a la pandemia (Gráfico 3).

Gráfico 5. Coberturas de vacunación de VPH en adolescentes 2019-2022.



Fuente: Área de Datos. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (DiCEI), MSAL.

SEGURIDAD

En Argentina, durante el año 2021 se aplicaron un total de 1.004.438 dosis de la vacuna cuadrivalente contra VPH (Gardasil®). Se reportaron 63 eventos con una tasa de 6,27/100.000 dosis aplicadas. El 51% ocurrió en personas de sexo femenino. Se reportaron 8 eventos graves, con una tasa 0,79 cada 100.000 dosis aplicadas. No se ha relacionado ningún evento grave a la vacuna.

El 49% de los eventos correspondieron a errores programáticos. Se clasificaron 19 eventos como ansiedad por vacunación, de los cuales 17 fueron diagnosticados como síncope, y uno como episodio de ansiedad generalizada (Gráficos 4 y 5).

Gráfico 6: Clasificación de ESAVI notificados para la vacuna contra HPV en 2021.

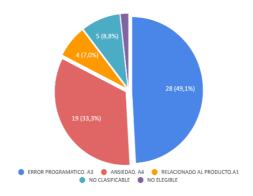
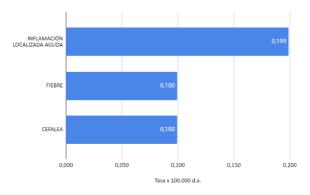


Gráfico 7: Eventos relacionados al producto con vacuna contra HPV en 2021.



Fuente: Sistema de Notificación de ESAVI. DiCEI. Ministerio de Salud de la Nación.

EFICACIA DE UNA ÚNICA DOSIS DE VACUNA CONTRA VPH

Estudios realizados en la actualidad, apoyan la conclusión de que la vacunación en dosis única de las vacunas bivalente - VPH2 (Cervarix®), tetravalente - VPH4 (Gardasil®) y nonavalente - VPH9 (Gardasil®9) para personas inmunocompetentes genera una protección equivalente a la vacunación con dos dosis. Esto resulta beneficioso a nivel programático, simplificando el esquema de vacunación y pudiendo mejorar coberturas. Para llegar a la conclusión anterior, se analizaron dentro del Grupo de Trabajo de VPH de la Comisión Nacional de Inmunizaciones (CoNaIn) y luego en la reunión de la CoNaIn⁷ los ensayos clínicos que examinaron la eficacia y la inmunogenicidad de la vacunación contra el VPH en dosis única.

Tabla 2: Estudios de eficacia de única dosis:

Ensayo/ País	Evidencia	Vacuna	Edad (años)	Descripción	Resultados
CVT ⁸ Costa Rica	Eficacia/ Inmunogenicidad	2vHPV	Mujeres Handlisis Post-hoc: participantes randomizados a 3 dosis o control, analizados como grupos de 1, 2, 3 dosis		Eficacia de infección persistente de 82.1% (40.2% - 97.0%)
India IARC° India	Eficacia/ Inmunogenicidad	4vHPV	Mujeres randomizados a 2 o 3 dosis 10–18 analizados como grupos de 1,		Eficacia de in- fección persis- tente de 95,4% (85,0–99,9)
KEN SHE™ Kenya	Eficacia	2vHPV 9vHPV	Mujeres ECCA: 1 dosis de 2vHPV, 9vHPV, vs 0 dosis (grupo MenA)		Eficacia de 97.5% (81.7–99.7)
DoRIS " Tanzania	Inmunogenicidad	2vHPV 9vHPV	Mujeres 9–14	ECCA: grupos de 1, 2, 3 Bridging: Kenshe CVT India	No inferioridad para VPH 16 No diferencia en avidez

⁷ Acta de la Comisión Nacional de Inmunizaciones 23 de febrero de 2023. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/acta_reunion_23-2-23_final.pdf

⁸ Kreimer, A. R., et al. Costa Rica HPV Vaccine Trial (CVT) Group. (2020). Evaluation of durability of a single dose of the bivalent HPV vaccine: the CVT trial. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 112(10), 1038-1046.

⁹ Basu, P., Malvi, S. G., Joshi, S., Bhatla, N., Muwonge, R., Lucas, E., ... & Sankaranarayanan, R. (2021). Vaccine efficacy against persistent human papillomavirus (HPV) 16/18 infection at 10 years after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre, prospective, cohort study. The Lancet Oncology, 22(11), 1518-1529.

¹⁰ Barnabas, Ruanne V et al. "Single-dose HPV vaccination efficacy among adolescent girls and young women in Kenya (the KEN SHE Study): study protocol for a randomized controlled trial." Trials vol. 22,1 661. 27 Sep. 2021, doi:10.1186/s13063-021-05608-

¹¹ Watson-Jones, D., Changalucha, J., Whitworth, H., Pinto, L. A., Mutani, P., Indangasi, J., ... & Baisley, K. (2022) Immunogenicity and Safety Results Comparing Single Dose Human Papillomavirus Vaccine with Two or Three Doses in Tanzanian Girls-the DoRIS Randomised Trial

MANUAL DE VACUNACIÓN

Propósitos, objetivos y población objetivo de la vacunación contra VPH

Propósitos

- 1. Disminuir la incidencia y mortalidad por CCU
- 2. Disminuir la carga de enfermedad asociada al VPH, sus complicaciones y mortalidad.

Objetivos

Lograr coberturas mayores o iguales al 95% en la población objetivo.

Población objetivo

- 1. Mujeres de 11 años nacidas a partir del año 2000.
- 2. Varones de 11 años nacidos a partir del año 2006.
- 3. Personas de 11 a 26 años inclusive que vivan con VIH, trasplantadas, Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Artritis Idiopática Juvenil (AIJ), Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), Dermatomiositis (DM) y otras enfermedades autoinmunes en plan de recibir drogas inmunosupresoras.

AGENTE INMUNIZANTE

Vacuna nonavalente contra VPH

Cada dosis de 0,5 ml contiene (Tabla 2).

Tabla 3: Composición de la vacuna nonavalente

Proteína L1 de Papilomavirus humano tipo 6*	30 mcg
Proteína L1 de Papilomavirus humano tipo 11*	40 mcg
Proteína L1 de Papilomavirus humano tipo 16*	60 mcg
Proteína L1 de Papilomavirus humano tipo 18*	40 mcg
Proteína L1 de Papilomavirus humano tipo 31*	20 mcg
Proteína L1 de Papilomavirus humano tipo 33*	20 mcg
Proteína L1 de Papilomavirus humano tipo 45*	20 mcg
Proteína L1 de Papilomavirus humano tipo 52*	20 mcg
Proteína L1 de Papilomavirus humano tipo 58*	20 mcg
Aluminio (como adyuvante sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo)	500 mcg
Cloruro de sodio	9,56 mg
L-histidina	0,78 mg
Polisorbato-80	50 mcg
Borato de sodio	35 mcg

Descripción: La vacuna nonavalente se prepara a partir de partículas similares al virus (VLP) altamente purificadas de la proteína L1 de la cápside mayor de los mismos cuatro tipos de VPH (6, 11, 16 y 18) de la vacuna VPH cuadrivalente, GARDASIL o SILGARD y a partir de 5 tipos adicionales de VPH (31, 33, 45, 52, 58), obtenidos a partir de cultivos de fermentación en células de levaduras (*Saccharomyces cerevisiae*) por tecnología de ADN recombinante. VPH9 no contiene ningún conservante ni antibiótico.

Vía de administración: Intramuscular en el deltoides.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable por vía intramuscular.

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: Entre 2 y 8° C en la parte central de la heladera.

GARDASIL 9 suspensión inyectable en jeringa prellenada con un contenido transparente con un precipitado blanco.

- Agitar bien antes de usar para hacer una suspensión de aspecto blanco y turbio.
- Examine la suspensión visualmente para descartar la existencia de partículas y decoloración antes de su administración. Desechar la vacuna si presenta partículas y/o si aparece decoloración.
- Elija la aguja más apropiada para asegurar la administración intramuscular (IM) en función del tamaño y peso del individuo.
- En envases con agujas, se proveen 2 agujas de diferente longitud por jeringa.
- Fije la aguja girando en el sentido de las agujas del reloj hasta que encaje de forma segura en la jeringa. Administre la dosis completa.
- Inyectar inmediatamente por vía intramuscular (IM) en la región deltoidea

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o a alquno de los excipientes.

Embarazo: Existen gran cantidad de datos en mujeres embarazadas (más de 1.000 embarazos) que indican que VPH9 no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Los estudios realizados en animales no han mostrado indicios de toxicidad reproductiva. Sin embargo, estos datos son considerados insuficientes para recomendar el uso de VPH9 durante el embarazo. La vacunación se debe posponer hasta el término del embarazo.

Lactancia: VPH9 puede ser utilizada durante el período de lactancia.

Eficacia, efectividad e inmunogenicidad de la vacuna nonavalente contra VPH (VPH9)

Se analizaron ocho estudios clínicos para evaluar la eficacia e inmunogenicidad de la vacuna VPH-9. En el ensayo clínico principal (Protocolo 001), se evaluó la eficacia contra los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 utilizando principalmente una estrategia puente que demostró una inmunogenicidad similar a la vacuna VPH-4. A los siete meses, en todos los grupos estudiados, entre el 98,2 % y el 100 % de los participantes que recibieron la vacuna VPH-9 mostraron anticuerpos seropositivos para los 9 tipos de la vacuna. La eficacia de la vacuna VPH-9 contra lesiones CIN-2 y más graves relacionadas con los tipos de VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45. 52 v 58 fue del 94,4 % (IC 95%: 78,8; 99,0); frente a CIN-3 fue del 100 % (IC 95%: 46,3; 100,0). Además, tuvo una eficacia del 95,9 % (IC 95% 92,7; 97,9) para prevenir la necesidad de biopsia cervical y del 90,7 % (IC 95%: 76.3: 97.0) para prevenir la terapia cervical definitiva. Tanto las vacunas VPH-4 como VPH-9 han demostrado una eficacia superior al 98 % en la prevención de verrugas genitales en mujeres y superior al 90 % en hombres. También se ha observado una protección superior al 95 % contra otras lesiones genitales precancerosas (VIN/VAIN 2/3).

Además, se ha observado una disminución significativa en la incidencia de AIN 2/3 relacionada con los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH, del 74,9 % (IC 95 %: 8,8 - 95,4), y del 86,6 % (IC 95 %: 0,0 - 99,7) para AIN 2/3 relacionadas con los tipos oncogénicos 16 y 18 del VPH.

La vacuna VPH-9 ha demostrado una inmunogenicidad adecuada en estudios realizados durante al menos 5 años.

Si bien los genotipos del VPH 16 y 18 representan el 70% de los genotipos causantes de CCU, en Latinoamérica se observó que los genotipos 31, 33, 45, 52 y 58 causan al menos 20% de los CCU (Correa 2022). Estos genotipos se encuentran contenidos en la vacuna nonavalente, lo que justifica que dicha vacuna sea la que ofrece la mayor cobertura disponible de genotipos prevalentes de virus papiloma humano en Argentina.

Seguridad de vacuna contra VPH nonavalente (VPH9)

En los ensayos clínicos las reacciones adversas observadas con más frecuencia con VPH9 fueron en el lugar de inyección (84,8% de los vacunados en los 5 días siguientes a cualquier visita de vacunación) y dolor de cabeza (13,2% de los vacunados en los 15 días siguientes a cualquier visita relacionada con la vacunación). Estas reacciones fueron normalmente de intensidad leve o moderada y se clasifican

por su frecuencia utilizando la siguiente convención:

- 1. Muy frecuentes (≥1/10)
- 2. Frecuentes (≥1/100 a <1/10)
- 3. Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)
- 4. Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)
- 5. Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Tabla 4: Reacciones adversas tras la administración de VPH9 de los ensayos clínicos y efectos adversos post comercialización

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Linfoadenopatía*
Trastornos del sistema	Raras	Hipersensibilidad*
inmunológico	Frecuencia no conocida	Reacciones anafilácticas*
	Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos del sistema	Frecuentes	Mareo
nervioso	Poco frecuentes	Síncope acompañado algunas veces de movimientos tónico clónicos*
	Frecuentes	Náuseas
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Vómitos*
Trastornos de la piel y del teji- do subcutáneo	Poco frecuentes	Urticaria*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Artralgia*, mialgia*
	Muy frecuentes	En el lugar de inyección: dolor, hinchazón, eritema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Pirexia, fatiga, En el lugar de inyección: he- matomas, prurito
	Poco frecuentes	Astenia*, escalofríos*, malestar*

*Efectos adversos notificados durante el uso post comercialización de VPH9. La frecuencia se estimó en base a los ensayos clínicos relevantes. En el caso de efectos adversos no observados en los ensayos clínicos, la frecuencia se indica como "Frecuencia no conocida".

En resumen, los ensayos clínicos han demostrado que **VPH9 es una vacuna eficaz y segura** para prevenir la infección por el VPH y las enfermedades relacionadas con este virus. La vacuna ha mostrado una alta inmunogenicidad y efectividad a largo plazo en diferentes grupos de edad y género. Su uso puede contribuir significativamente a la prevención del cáncer cervical y otras enfermedades relacionadas con el VPH

Indicaciones de la vacunación, esquemas y vías de administración

Se simplifica el esquema de vacunación en una dosis única para todas las personas hasta los 20 años inclusive (Tabla 4).

Tabla 5: Indicaciones de vacunación contra VPH (mujeres nacidas a partir del año 2000 y varones a partir del año 2006)

POBLACIÓN	DOSIS	Nro. DE DOSIS	ESQUEMA	VÍA
Personas de 11 años y hasta los 20 años inclusive.	0,5 ml	1 (UNA)	DOSIS ÚNICA	INTRAMUSCULAR
Personas mayores de 21 años que no inicia- ron esquema	0,5 ml	2 (DOS)	0 y 6 meses	INTRAMUSCULAR

La indicación de una única dosis será para las personas hasta los 20 años inclusive. El esquema será de dos dosis separadas por al menos 6 meses para las personas mayores de 21 años.

Teniendo en consideración los estudios con respecto a la respuesta vacunal y de impacto de la estrategia, se define la edad límite de vacunación los 26 años inclusive para varones y mujeres (para las cohortes incluidas en la vacunación: mujeres nacidas desde año 2000 y varones 2006).

Como estrategia adicional, se continuará con esquema de 3 dosis en la población de 11 a 26 años que viva con VIH, trasplantadas y/o que presente las siguientes condiciones:

- 1. Lupus Eritematoso Sistémico (LES),
- 2. Artritis Idiopática Juvenil (AIJ),
- 3. Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII),
- 4. Dermatomiositis (DM) y
- 5. otras enfermedades autoinmunes en plan de recibir drogas inmunosupresoras (Tabla 5).

Tabla 6: Indicaciones de vacunación contra VPH en población de huéspedes especiales

POBLACIÓN	DOSIS	Nro. DE DOSIS	ESQUEMA	VÍA
Personas de 11 a 26 años con las condi- ciones detalladas		3 (TRES)	0, 2 y 6 meses	INTRAMUSCULAR

Los intervalos mínimos para esquemas de 3 dosis son de 4 semanas entre primera y segunda y de 12 semanas (3 meses) entre segunda y tercera dosis.

Técnica de aplicación

Equipo y material

- 1. Termo y paquetes fríos
- 2. Vacuna en el termo a temperatura adecuada (+2 a +8° C)
- 3. Algodón y material de limpieza de la piel, agua segura, agua destilada o solución fisiológica
- 4. Dispositivo para desechar materiales (bolsas rojas, descartadores)
- 5. Carnets de vacunación
- 6. Planillas de registro diarios con instructivo
- 7. Material informativo para el público

Lugar de aplicación

Parte superior del brazo (músculo deltoides). Gráfico 7.

Utilizar alcohol en gel o lavarse las manos antes del procedimiento.

Gráfico 7: Área para la vacunación en la región deltoidea



Procedimiento

Debe permitirse que la vacuna alcance la temperatura ambiente antes de su administración.

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

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

Descarte de materiales

- 1. Descartar las jeringas y agujas en descartadores para cortopunzantes apropiados
- 2. No tapar la aguja antes de descartarla ni separarla de la jeringa
- 3. Disponer de los residuos en forma apropiada

Cadena de frío

- 1. Mantener la vacuna a temperatura adecuada (2 a 8oC)
- 2. No exponer la vacuna a la luz solar
- 3. Evitar que la vacuna se congele: antes de preparar la conservadora se debe realizar el acondicionamiento de los paquetes fríos (no deben tener escarcha por encima). Verificar esto antes de armar la conservadora o termo. Considerar que los paquetes fríos pueden exponer a las vacunas a temperaturas inferiores a 2°C, lo cual no es adecuado.
- 4. Mantener el termo a la sombra y en el lugar más fresco posible
- 5. Al terminar la jornada: vaciar, lavar y secar el termo.

Registro de dosis aplicadas

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

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

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

II-Registro en línea en sistemas provinciales: las jurisdicciones que utilizan RNVe (Registro Nominal de Vacunación electrónico) propios, notificarán a NOMIVAC por medio del servicio web disponible (interoperabilidad), podrán consultar las codificaciones en el web s 204.

III- Registro en planilla papel: se realizará en la planilla papel nominal generada por la DiCEI con los datos mínimos para permitir su posterior ingreso a los sistemas digitales de información de vacunas. Permite el análisis por edad, sexo y motivo para monitorear avances por grupo poblacional. Pueden ser enviadas a un nodo cercano para su ingreso al NOMIVAC o RNVe (Registro Nominal de Vacunación electrónico) provincial si el ingreso en tiempo real no fuera posible.

Acciones para optimizar la vacunación

Simplificación del esquema de vacunación a una única dosis de vacuna contra VPH para todas las personas hasta los 20 años inclusive.

Continuación del esquema de dos dosis separadas por al menos 6 (seis) meses en las personas a partir de los 21 años.

Capacitación de los equipos de salud en vacunación contra VPH.

Captación de la población que aún no accedió a la vacunación: mujeres nacidas a partir del año 2000 y varones nacidos a partir del año 2006. Huéspedes especiales de 11 a 26 años.

Se continuará con la estrategia de vacunación de personas de 11 a 26 años que vivan con VIH y quienes hayan sido trasplantados (órganos sólidos o células hematopoyéticas) con un esquema de 3

dosis (0 – 2 - 6 meses). Se agrega a esta estrategia las personas con diagnóstico de LES, AIJ, EII y DM y otras enfermedades autoinmunes en plan de recibir drogas inmunosupresoras.

Es fundamental para lograr los objetivos, el fortalecimiento de la vacunación escolar y la captación de población aún no vacunada.

La articulación con los diferentes subsectores del sistema de salud, sociedades científicas involucradas en el cuidado del adolescente, ministerio de educación nacional y provinciales, sociedad civil entre otros, es esencial para optimizar las coberturas y de esta manera lograr el propósito de disminución de morbilidad y mortalidad por enfermedades asociadas a VPH en ambos sexos, así como la meta global de eliminación de cáncer cervical en particular.

Vacunación segura: Vigilancia de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI)¹²

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 posibles riesgos.

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

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

No todos los eventos producidos luego de administrada una vacuna son atribuibles a los componentes de esta. Existen eventos que pueden deberse a problemas con la aplicación, preparación, alteración de las condiciones de conservación o de la cadena de frío, etc. También es posible que el sujeto vacunado presente un cuadro clínico atribuible a una enfermedad desarrollada en forma coincidente con la vacunación. Es por ello por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la

¹² Ministerio de Salud de Argentina. (2023). Manual de Vigilancia de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización en Argentina. Recuperado de https://bancos.sa-lud.gob.ar/recurso/manual-de-vigilancia-de-eventos-supuestamente-atribuibles-la-vacuna-cion-o-inmunizacion-en-argentina-febrero-2023

Salud (OPS) han propuesto clasificaciones de los ESAVI según severidad y causalidad (Tablas 6 y 7).

Tabla 7. Clasificación de los ESAVI según severidad

	 Causa la muerte del individuo vacunado. Pone en peligro inminente la vida del individuo vacunado. Obliga a la hospitalización o prolongación de la estancia.
Evento grave	4. Es causa de discapacidad o incapacidad persistente o significativa.
	5. Se sospecha que causó una anomalía congénita o muerte fetal.
	6. Se sospecha que causó un aborto
Evento no grave	Son todos los eventos que no cumplen con las condiciones previamente indicadas.

Fuente: adaptado de la Organización Mundial de la Salud. Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization, 2016 update. Ginebra: OMS; 2014. Disponible en https://apps.who.int/iris/handle/10665/206144

Tabla 8: Clasificación de los ESAVI según la causalidad

Al Evento relacionado con la vacuna o cualquiera de sus componentes	ESAVI causado por una o más propiedades inherentes del producto biológico, ya sea el principio activo o cualquier otro de los componentes de la vacuna (p. ej., adyuvantes, conservantes o estabilizadores)
A2 Evento relacionado con una desviación de calidad del producto	ESAVI causado por desviaciones en las especificaciones de calidad de vacunas, incluidos los dispositivos empleados para su adminis- tración, debidas a los procesos de fabricación, almacenamiento o cadena de distribución
A3 Evento relacionado con errores en la manipulación o administración de la vacuna (errores programáticos)	ESAVI causado por una desviación en los procedimientos estan- darizados recomendados en cualquier fase del ciclo de la vacuna, desde su distribución por el fabricante hasta su uso, incluido el desecho de residuos
A4 Evento por estrés que tuvo lugar inmediatamente antes, durante o inmediatamen- te después del proceso de vacunación	ESAVI causado por la ansiedad relacionada con el proceso de vacu- nación y los factores socioculturales relacionados
B Evento indeterminado	B.1: La relación temporal es consistente, pero hay insuficiente evidencia definitiva para asignar la causalidad a la vacuna. Puede ser un evento recientemente asociado con la vacuna. Esta es una señal potencial y necesita ser considerada para extender la investigación B.2: Factores determinantes para la clasificación muestran tendencias conflictivas y no son consistentemente favorables a una asociación causal con la vacunación
C Evento coincidente	ESAVI que NO es causado por la vacuna, por un error programático ni por una respuesta al estrés por la vacunación, pero que tiene una relación temporal con la administración de la vacuna
Evento no elegible para eva- luar la causalidad	1. ESAVI sin confirmación de un diagnóstico de caso confirmado o que no cumple con criterios estandarizados de clasificación según la práctica clínica habitual, las guías de práctica clínica nacionales o internacionales o alguna definición estandarizada (ej.: criterios de Brighton) 2. No se ha verificado la vacuna implicada y la relación temporal con el caso; es decir, asegurarse de que esta se administró antes del inicio de síntomas o signos del evento, con excepción de los eventos por estrés que pueden desencadenarse inmediatamente antes de la administración de la vacuna.
Evento no clasificable	Ocurren en instancias donde el revisor puede iniciar una evaluación, pero durante el proceso se descubre que algunos elementos no están disponibles para permitir una clasificación lógica. Se definen operativamente cuando, dada la falta de información, el evento no se puede clasificar en ninguna otra categoría.

Fuente: Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification second edition, 2019 update.

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

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

Se entiende por "alergia grave" e Inmediata: urticaria, angioedema, distrés respiratorio o anafilaxia que ocurren dentro de las primeras 4 h. y Tardía: DRESS, AGEP, síndrome de eritema multiforme (síndrome de Steven Johnson, necrólisis epidérmica tóxica) y vasculitis.

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

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

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

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

Diagnóstico de anafilaxia

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

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

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

Manejo de Anafilaxia

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

Tratamiento de la anafilaxia

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

Medicación

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

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

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

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

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

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

Prevención

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

Precauciones

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

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

Errores más comunes en el tratamiento y la prevención de la anafilaxia

- 1. Presumir que el cuadro anafiláctico mejorará en forma espontánea.
- 2. 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.
- 3. Considerar que la adrenalina se acompaña de efectos cardíacos importantes. Para el paciente es peor el estado de shock.
- 4. Confiarse, cuando existe una mejoría rápida del paciente. En numerosos casos, estas personas pueden presentar gravísimas reacciones de tipo tardío. Es un error muy frecuente no internar a estos pacientes para observación y monitorización después del episodio.
- 5. Todo personal de salud debe estar debidamente capacitado para utilizar adrenalina por vía intramuscular ante un cuadro de anafilaxia. El equipo para tratamiento del caso de anafilaxia debe estar disponible y ser conocido por el personal del vacunatorio que asiste al paciente.

Alergia al Látex

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