

2015

Departamento de
Desarrollo Biotecnológico

Instituto de Higiene · Facultad de Medicina



Ventajas de la vacunación contra el Virus del Papiloma Humano en varones de 9 a 26 años.

Metodología científica II

Grupo de trabajo:

Br. Alvarez Jorge

Br. Bozzolasco Fiorella

Br. Coviello Tatiana

Br. Fagundez Florencia

Br. Ugarte Juan

Tutor: Dr. Fernando Silveira.

❖ Índice

❖ Índice.....	2
1 Resumen.....	4
1.1 Metodología:	4
❖ Introducción	5
2 Inmunidad	5
2.1 Inmunidad innata.....	5
2.2 Inmunidad adaptativa o adquirida	5
2.3 Respuesta inmune.....	6
3 Características del Virus del Papiloma Humano	6
4 Tropismo epitelial del HPV y el desarrollo de la neoplasia	7
4.1 Estructura epitelial local y Sitios de Infección del HPV	8
5 Epidemiología del HPV	8
6 Vacunas	10
6.1 Mecanismo de acción.....	10
7 Adyuvantes.....	10
7.1 Adyuvantes utilizados en la vacuna del HPV	10
7.1.1 Alúmina.....	11
7.1.2 MPL.....	11
7.1.3 VLP	11
7.1.4 AS04.....	11
8 Inmunización frente al HPV.....	12
8.1 Vacunas contra el HPV autorizadas por la FDA (Federación de drogas y alimentos Americana).....	12
8.2 Administración.....	13
9 Eficacia de la vacuna contra el HPV	13
10 Justificación de la inmunización	14
11 Beneficio directo de la vacunación de los varones y mujeres contra el virus del papiloma humano oncogénico	14
12 Recomendaciones de la vacunación contra el HPV en otros países.....	15
13 HPV en hombres	16
14 Objetivo.....	16
❖ Discusión.....	16

15	Importancia de la recomendación mundial de la vacuna contra el HPV.....	16
16	¿Qué saben los varones sobre la vacuna del HPV?.....	17
17	Epidemiología del HPV en Uruguay.....	18
18	Análisis costo efectividad en la vacunación de varones.....	20
19	Vacunación del HPV en hombres	21
19.1	Eficacia.....	21
19.2	Beneficios de la vacuna.....	21
19.3	Economía.....	21
20	Conclusiones	23
21	Bibliografía	25
22	Anexos.....	28
22.1	Tabla 1: Características de las vacunas de VLP contra el HPV	28
22.2	Anexo 1: Plan actual de abordaje del MSP de Uruguay	29
22.3	Información necesaria para vacunarse	30
22.4	¿A quienes se recomienda la vacuna en Uruguay?	35
22.5	Anexo 2: Plan nacional de prevención del cáncer de cuello uterino	36

1 Resumen

El virus del papiloma humano (HPV) es un virus ácido desoxirribonucleico (ADN) de doble cadena, y tiene un gran tropismo por las células epiteliales de piel y mucosas. Su mecanismo de infección es principalmente por transmisión sexual, causando diferentes lesiones, desde verrugas vulvares y genitales, hasta cáncer de cuello de útero, ano, genitales externos, papilomatosis respiratoria recurrente, entre otras.

En la actualidad existen tres vacunas recombinantes contra HPV. En Uruguay, se recomienda la administración de la vacuna comercial Gardasil que se caracteriza por poseer en su formulación una proteína recombinante (L1) de la cápside viral de 4 serotipos diferentes de HPV (6, 11, 16, 18) y sulfato de magnesio como adyuvante. Estos antígenos han sido seleccionados ya que son los que promueven el mayor porcentaje de casos de verrugas genitales o cáncer. Si bien la vacuna ha demostrado generar protección contra los antígenos utilizados en la formulación, no conocemos evidencia de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que hayan evaluado la protección de esta frente al cáncer de cuello uterino debido al tiempo que transcurre entre la lesión pre maligna y el cáncer, y la reciente incorporación de la vacuna en la sociedad.

Se considera que el HPV es frecuente tanto en varones como en mujeres y que la transmisión se produce en todos los tipos de prácticas sexuales, el varón actúa como reservorio por lo que su vacunación tiene efectos beneficiosos bajando la infección en la población y por tanto la transmisibilidad del mismo. Médicos en distintas partes del mundo aconsejan vacunar tanto a mujeres como varones con el fin de prevenir la infección. Es de administración intramuscular (i/m) recomendándose 3 dosis: 0, 2 y 6 meses respectivamente.

En este trabajo haremos una descripción detallada de los componentes de su formulación así como también analizaremos los beneficios y desventajas de la vacunación en varones; siendo éste un tema de gran importancia tanto a nivel social como de salud pública.

Palabras clave: HPV, vacunas, adyuvantes, varones, ventajas, desventajas

1.1 Metodología:

Se realizó una búsqueda bibliográfica, identificando los componentes de su formulación. También se analizaron los beneficios como las desventajas de la vacunación contra el HPV en varones comprendidos entre 9 y 26 años. Se trabajó en un estudio del tipo observacional descriptivo. No se necesitó aprobación por el Comité de Ética de Investigación.

❖ Introducción

2 Inmunidad

La función principal del sistema inmune (SI) es proteger al organismo de la agresión de agentes extraños de cualquier índole, como virus, bacterias o moléculas no reconocidas como propias (que no integren su estructura biológica) así como también mantener la homeostasis del mismo. El SI es extraordinariamente complejo y está integrado por diferentes órganos, tejidos, células y moléculas que tienen relaciones interdependientes muy estrechas para poder responder adecuadamente a los agentes extraños. De manera comprensible y esquemática se puede clasificar históricamente en dos grandes partes: la inmunidad innata (con la que nacemos,) y la adaptativa (que se adquiere a lo largo de la vida y la adaptación al medio) (1).

2.1 Inmunidad innata

Filogenéticamente este tipo de inmunidad es considerado el más antiguo dentro de la escala evolutiva, por lo que está presente en el organismo de forma natural y antes del nacimiento, constituyendo la primera línea de defensa contra la infección. Hasta no hace mucho se pensaba que el sistema inmune innato tenía una función no específica e independiente del sistema inmunitario adquirido. Hoy se sabe que la respuesta inmune innata reconoce y responde específicamente a los distintos tipos y clases de patógenos. El mecanismo primario de unión entre la inmunidad innata y la adquirida, es la capacidad que presenta el sistema inmune innato de reconocer patrones moleculares específicos de patógenos (PAMPs, del inglés Pathogen-associated molecular patterns). El reconocimiento lo realizan a través de receptores específicos de reconocimientos (PRR). Algunos de sus componentes son las barreras epiteliales, las células fagocíticas (neutrófilos y macrófagos), células natural killer (NK), células dendríticas (CD) y proteínas plasmáticas como el sistema de complemento y citoquinas.

2.2 Inmunidad adaptativa o adquirida

Es la inmunidad que se desarrolla con la exposición a diversos antígenos en el transcurso de la vida. El sistema inmunitario construye una defensa antigénica específica, es decir las células efectoras reconocen a través de receptores específicos estructuras únicas y diferentes del patógeno. En el primer contacto con el antígeno se genera una respuesta efectora y de memoria, haciendo que ante una nueva exposición a este se desencadene una respuesta más rápida y de mayor avidez.

A nivel general, los mecanismos efectores de la inmunidad adquirida o adaptativa se pueden dividir en respuesta celular (la que es liderada por linfocitos) y respuesta humoral (mediada por anticuerpos)

2.3 Respuesta inmune

Para proteger al individuo con eficacia frente a un determinado patógeno como también frente a antígenos propios, el SI desencadena diferentes acciones. Es necesario que el sistema, reconozca por ejemplo procesos de colonización e infección, para lo cual las células han desarrollado receptores capaces de reconocer y diferenciar motivos propios y de patógenos. Como ejemplo los PAMPs son reconocidos por receptores tipo Toll o TLR (TLR, del inglés Toll-like receptor). Los TLR localizados en la superficie celular o a nivel intracelular detectan diferentes motivos de patógenos promoviendo una respuesta inmune apropiada contra este. Como ejemplo de TLR contra infecciones bacterianas localizados en las células presentadoras de antígeno (CPA) tenemos el TLR-4, que señala la presencia de lipopolisacárido bacteriano (LPS) y el TLR-5, que responde frente la presencia de flagelina (estructura proteica que compone el flagelo bacteriano). Luego de activadas las CPA, migran a los ganglios linfáticos de drenaje local para estimular células T y B antígeno específicas. Las células T promueven la diferenciación de las células B no sólo en células plasmáticas, sino también en las células B de memoria.

Las células de la inmunidad innata a través de los TLR reconocen los PAMPs patógeno y promueven la secreción de diferentes “citocinas proinflamatorias” como la interleucina-1 β (IL-1 β), la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), capaces de iniciar y reclutar células del sistema inmune desde el torrente sanguíneo al tejido afectado (quimiotaxis). El sistema inmune trabaja para contener la infección y de ser posible eliminarla, por completo. Pone en marcha funciones efectoras inmunitarias, como el sistema de proteínas sanguíneas del complemento, los anticuerpos y las capacidades destructivas de los linfocitos y de otras células.

3 Características del Virus del Papiloma Humano

El virus del papiloma humano se asocia sin ninguna duda a carcinoma de cérvix y también a otros procesos malignos del aparato genital masculino y femenino. Es un virus pequeño con doble cadena de ADN que pertenece a la familia Papovaviridae. El genoma es muy complejo, y se distinguen dos regiones distintas de lectura abiertas (open reading frames), regiones de expresión temprana y regiones de expresión tardía. Entre estas últimas, las más importantes son las secuencias que codifican las proteínas E6 y E7, ya que se ha comprobado

que son proteínas oncogénicas que controlan la proliferación y transformación y se expresan en la mayoría de los procesos malignos asociados al HPV. Además posee la proteína L1 que constituye el 80% de la cápside viral. Las vacunas profilácticas contra el HPV son sintetizadas a partir de una proteína recombinante L1 ensamblada en partículas similares al virus (VLP del inglés Virus Like Particles), las cuales son altamente inmunogénicas generando anticuerpos específicos y en algunos casos pueden presentar reacción cruzada entre tipos de HPV filogenéticamente próximos. La estructura de la proteína L1 del HPV es importante porque confiere estabilidad a la cápside mediante el establecimiento de interacciones lo que asegura la integridad viral y antigénica porque contiene los epítopes que inducen la respuesta inmune protectora (2).

4 Tropismo epitelial del HPV y el desarrollo de la neoplasia

Sabiendo que dentro de la filogenia de los HPV se encuentran tres familias: alfa, beta y gama papiloma virus, la alfa es capaz de infectar a seres humanos, ya que han evolucionado adquiriendo evasión de la inmunidad pudiendo infectar incluso a inmunocompetentes. El entorno celular y el sitio de la infección son determinantes importantes de la expresión génica viral y la actividad del virus. Es probable que tales diferencias de tropismo reflejen diferencias en la función del gen viral, los patrones de la expresión génica y la regulación epitelial en diferentes sitios del cuerpo. Es evidente que la patogenicidad viral depende de múltiples factores, incluyendo el genotipo del virus, la naturaleza de la célula infectada (tropismo) y el estado de inmunidad del huésped.

El tropismo se controla principalmente a nivel de la expresión génica viral y no importando el lugar en el que accede el virus a la célula, los elementos reguladores son de vital importancia en la determinación de la gama de tejidos de diferentes tipos de HPV. Diferencias en la infectividad es un factor contribuyente, y se ha sugerido que esto puede correlacionarse con diferencias en la distribución de carga de viriones entre las superficies cutáneas y mucosas. Se ha informado que varios factores tales como el tipo de hormonas sexuales, células locales expuestas al virus y citoquinas inflamatorias controlan la expresión génica viral.

El pensamiento actual sugiere que el desarrollo de la enfermedad asociada a virus del papiloma requiere la infección no sólo de una célula basal epitelial, sino más específicamente una célula madre de un tejido epitelial cutáneo o mucoso del sitio. Ejemplo de esto son el serotipo HPV6 que muestra una marcada predilección por los sitios genitales, en comparación con el HPV11, que es el tipo más prominente en los sitios orales. El ejemplo final se centra en HPV6 y 11, que comparten 85% de identidad de secuencia y pertenecen a misma especie HPV.

Tienen una distribución epitelial más limitada desarrollan lesiones preferentemente en ano genital o sitios orales (3).

4.1 Estructura epitelial local y Sitios de Infección del HPV

El tejido epitelial se compone de tres componentes, epidermis, dermis y tejido subepidérmico (tejido subcutáneo en los sitios de la piel). La epidermis se compone de múltiples capas de queratinocitos, y es el componente objetivo que los virus del papiloma. Además sitios especializados que contienen apéndices, tales como las glándulas salivales de la cavidad oral y las criptas amigdalinas de la orofaringe. Para el papiloma virus, estas estructuras "especialistas" representan sitios especialmente vulnerables, ya que carecen de la función de barrera altamente estructurada asociada generalmente con el epitelio. Un nivel adicional de complejidad reside en las regiones de la zona de transición, donde epitelio estratificado plano linda con el epitelio cilíndrico simple, y en general se acepta que las neoplasias asociadas al HPV de alto riesgo se desarrollan principalmente en estos sitios.

Los tipos de HPV de alto riesgo están asociados con la gran mayoría de los cánceres de cuello uterino (> 99%), la mayoría de los cuales surgen en la zona de transformación cervical, así como los más de 90% de los cánceres que se presentan en la zona de transición anal. Ciertamente, el modelo actual sugiere que la neoplasia cervical se desarrolla principalmente en la unión escamocolumnar porque estas células no pueden regular adecuadamente la expresión génica viral, lo que lleva a una no productiva o abortiva infección en lugar de una infección productiva. En esta situación, la expresión génica desregulada viral facilita la acumulación de errores genéticos en la célula infectada que ya no es compatible con una infección productiva (como se describe anteriormente), lo que lleva eventualmente al desarrollo de cáncer.

5 Epidemiología del HPV

Existen más de 100 serotipos de HPV, de éstos, 30 se asocian con un mayor riesgo de padecer cáncer, el resto se consideran inofensivos. Se adquiere a través del contacto sexual con una pareja infectada. Las cepas de HPV que pueden producir cáncer se clasifican en bajo o alto riesgo. Los de bajo riesgo (HPV-BR ejemplo 6 y 11) pueden causar verrugas genitales, que pueden o no producir síntomas y papilomatosis respiratoria recurrente, en cambio los de alto riesgo (HPV-AR, 16 y 18 los más frecuentes) pueden conducir a cáncer de cuello uterino (CCU), vulva, vagina, pene, ano y orofaríngea en mujeres y varones.

La vacuna del HPV se realizó con el fin de disminuir la incidencia de cáncer de cuello uterino ya que la infección por el HPV corresponde a la más común de las infecciones virales

transmitidas sexualmente, con una prevalencia mundial estimada del 20 al 40% en la población de mujeres sexualmente activas mayores de 20 años. Los serotipos oncogénicos son responsables de más del 80% del total de casos de cáncer cervical, el cual corresponde a la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer a nivel mundial. Aproximadamente 79 millones de personas están infectadas actualmente con el HPV en los Estados Unidos (EE. UU.). Cerca de 14 millones de personas se infectan cada año. El HPV es tan común que la mayoría de los adultos que tienen relaciones sexuales lo contraen en algún momento de sus vidas.

La carga clínica y económica asociada con cáncer de cuello uterino ha disminuido notablemente en los últimos años, y es probable que disminuya aún más en las próximas décadas debido a la introducción de las vacunas bivalente y tetravalente contra el HPV. Datos epidemiológicos del Reino Unido ha sugerido que la incidencia estandarizada por edad de cáncer vulvar y vaginal y cáncer de pene se ha mantenido relativamente sin cambios desde la década de 1960, pero la incidencia de cáncer anal se ha incrementado sustancialmente, tanto en hombres y mujeres en el mismo período de tiempo. Anualmente en los Estados Unidos cerca de 12,000 mujeres reciben un diagnóstico de cáncer de cuello uterino y aproximadamente 4,000 mueren por causa de esta enfermedad. Además los serotipos 6 y 11 son responsables del 90 % de los casos de verrugas genitales, que ocupan a su vez del 9 al 10% de las consultas clínicas de salud sexual.

Casi el 1% de los hombres y mujeres que tienen relaciones sexuales en los Estados Unidos tienen verrugas genitales en algún momento de sus vidas. Por otra parte, se estima que aproximadamente el 30% de todo los cánceres relacionados con el HPV en Europa ocurren en hombres, lo que corresponde a aproximadamente 17.000 casos por año, de los cuales más de 15.000 son atribuibles al HPV 16. Adicionalmente, una serie de estudios europeos han demostrado que la incidencia de cáncer de la esfera orofaríngea relacionados con el HPV ha venido en aumento en las últimas décadas. Al igual que la incidencia de nuevos casos de verrugas genitales que ha aumentado sustancialmente en las últimas décadas, de manera que en Europa se estima que 287.000 a 326.000 casos por año de verrugas genitales relacionadas con el HPV 6-11 se presentan en varones. En Australia en un estudio realizado en 2011 en más de 4.000 varones de 16 a 26 años, la eficacia de la vacuna tetravalente contra el HPV 6, 11, 16 y 18 relacionada con lesiones genitales externas fue 92,4% entre los heterosexuales hombres y 79% entre los hombres que tenían relaciones sexuales con hombres .

6 Vacunas

Son preparados de antígenos inmunizantes activos capaces de estimular al SI, produciendo una respuesta que resulta protectora frente al encuentro posterior con el patógeno contra el que se desea inmunizar (4).

6.1 Mecanismo de acción

El SI reconoce los antígenos de la vacuna como extraños, los fagocita y procesa para luego generar mecanismos efectores, preparando al organismo para ejercer defensa frente a una posterior exposición del mismo antígeno. En la próxima exposición el SI neutraliza al agente infeccioso o reconoce y degrada las células que hayan sido infectadas, previo a que el agente se pueda reproducir en gran número.

Los preparados antigénicos de la vacuna pueden estar compuestos de microorganismos enteros inactivados o atenuados, o subunidades de los mismos (ejemplo proteínas recombinantes), ésto las hace idóneas para ser aplicadas en pacientes inmunodeprimidos y embarazadas. Hay que tener en cuenta que vacunas con patógenos atenuados, bacterias o virus inactivados son a menudo inmunogénicas sin adición de adyuvantes; en contra posición de las que son en base a proteínas recombinantes que si requieren adición de adyuvantes para inducir una respuesta inmune protectora.

7 Adyuvantes

Los adyuvantes son moléculas, compuestos o complejos macromoleculares que su adición en las vacunas mejora, mantiene y dirige la inmunogenicidad de los antígenos, modulando efectivamente la respuesta inmune, reduciendo la cantidad del antígeno o el número de dosis vacúnales requeridas y mejorando la eficacia de las mismas. En este sentido, la formulación de las dos vacunas contra el HPV se formulan con adyuvantes para aumentar su inmunogenicidad (5, 6).

7.1 Adyuvantes utilizados en la vacuna del HPV

Las vacunas comerciales contra el HPV actualmente en el mercado son Gardasil® que contiene como adyuvante sales de aluminio (Alúmina) y Cervarix® que posee en su formulación un sistema adyuvante más complejo denominado AS04 (del inglés Adjuvant System 04), que consiste en alúmina y monofosforil lípido A (MPL). MPL es una forma destoxificada de LPS agonista de TLR4 (7).

7.1.1 Alúmina

Aunque se usa hace muchas décadas en la formulación de las vacunas en humanos, los mecanismos moleculares implicados en la activación inducida por alúmina en la inmunidad innata fueron recientemente descritos. Además de su capacidad para inducir varias citoquinas pro inflamatoria entre ellas la interleucina 1 beta (IL-1 β), se sabe que la alúmina genera un efecto de depósito mejorando la disponibilidad del antígeno. Esta persistencia del antígeno en el sitio de inoculación favorece por más tiempo las respuestas efectoras del SI como la fagocitosis de antígenos por las CPA así como su presentación y posterior activación de células T y B generando anticuerpos por periodos prolongados de tiempo. Por otro lado, al ser una suspensión particulada favorece la fagocitosis por las células del SI en relación a los antígenos solubles (6, 8, 9).

7.1.2 MPL

El adyuvante MPL o monofosforil lípido A preparado a partir de LPS de *Salmonella minnesota*, se diferencia del LPS original por carecer de la porción del lípido A. Esta molécula activa las CPA a través de su unión a los TLR 4, lo que promueve la activación de una cascada de citocinas inmunorreguladoras, entre ellas IL-12, IL-1, IFN α (interferón alfa) y GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos, del inglés Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor). La interacción de las CPA aumenta la fagocitosis y la expresión de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad o MHC (MHC, del inglés. major histocompatibility complex) (9).

7.1.3 VLP

Las vacunas contra el HPV disponibles actualmente, Cervarix[®] y Gardasil[®] son formuladas con una proteína viral similar a la encontrada en la cápside del virus, sin embargo éstas vacunas no contiene el ADN, ni genes virales específicos requeridos para ser infecciosas u oncogénicas. Las vacunas de VLP se basan en el concepto de formar una estructura semejante a la capa exterior del virus, y de esta forma generar inmunidad (2).

7.1.4 AS04

Es un compuesto formulado con alúmina y MPL que mejora la respuesta de linfocitos T y B. Post vacunación estimula el sistema inmune a través de los siguientes pasos secuenciales: inducción de quimiocinas y citoquinas pro inflamatorias, posteriormente ésta secreción permite el reclutamiento y la activación de las CPA tales como células dendríticas (CD) y monocitos, entre otras.

8 Inmunización frente al HPV

El conocimiento de los adyuvantes y sus mecanismos de acción es importante ya que es fundamental para generar inmunidad protectora contra diversos patógenos causantes de enfermedades y cumplir con el objetivo de la vacunación.

La vacunación contra el HPV representa un hito en la historia tanto de la vacunación como de la prevención del cáncer. La inmunización de las adolescentes tiene el potencial de disminuir dramáticamente el cáncer cervical, la incidencia y mortalidad, tanto en el mundo industrializado como en el mundo en vías de desarrollo. Donde los programas de cribado para la detección precoz de las lesiones pre-cancerosas son a menudo imposibles de establecer. Sin embargo, incluso en el mundo occidental, hay amplios sectores de la población femenina, donde la detección periódica para el cáncer cervical no se realiza regularmente (10).

Recientes reportes utilizando estudios clínicos controlados mostraron que las vacunas resultan bien toleradas, y son de adecuada seguridad. Los efectos adversos más comunes que éstas producen a nivel local son dolor transitorio de intensidad moderada y eritema e inflamación en el lugar de la inyección. Los síntomas sistémicos son fiebre, fatiga, dolor muscular y cefalea. Hay que tener en cuenta que ninguno de estos dos tipos de síntomas aumenta con las siguientes dosis. No son recomendadas en las embarazadas ya que el perfil de seguridad sigue en estudio post comercialización fase IV por la presencia de posibles efectos secundarios. Los tres tipos de vacunas tienen elevada inmunogenicidad y seroconversión casi perfecta. Al estabilizarse los títulos de anticuerpos luego de 18 meses aproximadamente llegan a un nivel superior al obtenido en comparación con la infección natural (7).

8.1 Vacunas contra el HPV autorizadas por la FDA (Federación de drogas y alimentos Americana)

La vacuna bivalente contra el HPV (Cervarix[®]) previene dos serotipos de HPV 16 y 18, los cuales causan el 70% de los cánceres cervicales. La vacuna cuadrivalente del HPV (Gardasil[®]): previene cuatro serotipos de HPV 6, 11, 16 y 18, también ha mostrado que protege contra los cánceres de ano, vagina y vulva. Hasta el presente, solo hay reportes que autorizan a la vacuna cuadrivalente para su administración en hombres. La vacuna nonavalente (Gardasil 9[®]) ayuda a prevenir la infección de los 4 tipos del HPV de la vacuna anteriormente mencionada de Gardasil más 5 nuevos serotipos del virus considerados de alto riesgo 31, 33, 45, 52 y 58 (7, 11) (tabla 1).

8.2 Administración

Las vacunas se administran en una serie de 3 dosis y se recomiendan como parte de la rutina en mujeres y varones de 11 y 12 años de edad. La serie de vacunación puede comenzar a administrarse a partir de los 9 años. También se recomienda la vacunación a las mujeres entre 13 a 26 años y a los varones de 13 a 21 años que no hayan completado la serie de vacunación. Los hombres entre 22 y 26 años también pueden recibir la vacuna y se recomienda la vacunación contra el HPV a cualquier hombre que tenga relaciones con hombres y personas con sistema inmunitario debilitado hasta los 26 años de edad, si no completaron el sistema de vacunación cuando eran más jóvenes(12).

9 Eficacia de la vacuna contra el HPV

La eficacia y duración de la protección, mediante la respuesta inmune generada por la formulación en base a adyuvantes induce memoria inmunitaria efectiva, responsable de la protección a largo plazo por aumento de anticuerpos específicos del tipo de vacuna. Al producirse la exposición al antígeno, la serie de vacunas genera memoria de células B para un efecto duradero, además puede causar protección cruzada frente a otros serotipos. En cambio la infección natural no protege en su totalidad ante una posible re infección como si lo hacen los anticuerpos que son inducidos por la vacunación, ya que estos adquieren mayores títulos. Por lo tanto tiene buena eficacia en mujeres adultas pese a que esta sea menor comparada con la población más joven (7).

El estudio principal sobre la eficacia de la vacuna bivalente se realizó en mujeres jóvenes de 15 a 25 años, que no habían sido previamente expuestas a un tipo de HPV para el cual existe protección. Los ensayos clínicos demostraron una eficacia del 93% de la vacuna en la prevención de los pre-cánceres cervicales causados por el HPV 16 y 18. En la mayoría de los estudios de la vacuna bivalente contra el HPV, más del 99% de las mujeres presentaron una respuesta de los anticuerpos 16 y 18 del HPV al mes de completar las 3 dosis.

Los estudios de eficacia principales de la vacuna cuadrivalente se llevaron a cabo en mujeres y hombres jóvenes. En mujeres ya infectadas con un tipo de HPV para el cual la vacuna ofrece protección, las vacunas no previenen la enfermedad de ese HPV pero protege contra los demás. Se realizaron estudios de inmunogenicidad de ambas vacunas en mujeres de 9 a 15 años de edad. Más del 99% de las vacunadas en estos estudios generaron anticuerpos después de haber recibido la vacuna. Entre las personas que no han sido previamente expuestas a un tipo de HPV para el que existe protección, los estudios clínicos indicaron casi un 100% de eficacia en la

prevención de los pre-cánceres de cuello uterino, cervicales, vulvares y las verrugas genitales en las mujeres vacunadas (7).

10 Justificación de la inmunización

En estudios clínicos aleatorizados de Fase II y III de tipo doble ciego, realizados en una población representativa de mujeres jóvenes de edad media 20 años se evaluó la eficacia de ambas vacunas autorizadas en Uruguay por la FDA. Se vio que Gardasil® demostró una fuerte protección contra las verrugas genitales y neoplasia vaginal ó vulvar asociadas con los subtipos presentes en la vacuna. También protegió a mujeres adultas de la infección y CIN (traducción del inglés lesión intraepitelial escamosa) causada por los subtipos de las vacunas. A hombres los protegió de la infección, verrugas genitales y de la neoplasia intraepitelial anal por parte de los HPV en las vacunas. En el caso de Cervarix® protegió de manera específica infecciones anales en mujeres pero no a hombres. Por otro lado no se pudo evaluar la prevención de cáncer de cuello uterino u otros cánceres ano genitales, ya que el tamaño del ensayo y la duración sería inmanejable, debido a que el cáncer es un resultado de la infección persistente por un HPV oncogénico, y por lo general lleva más de una década para desarrollar la infección incidente. Las mujeres sometidas a seguimiento activo en los ensayos clínicos fueron monitorizadas de cerca para el desarrollo de lesiones pre malignas de alto grado, las que deben ser removidas antes de que progresen a cáncer. En conjunto, el ensayo clínico aportó excelentes resultados para apoyar el alto potencial de las vacunas, la realización de intervenciones de salud pública y justificar su generalizada aplicación para evitar las infecciones por HPV ano genital y su neoplasia asociada (13).

11 Beneficio directo de la vacunación de los varones y mujeres contra el virus del papiloma humano oncogénico

Se destaca una reducción beneficiosa de cáncer en los hombres si los varones son vacunados al unísono con las niñas contra el HPV; mediante la inclusión de varones de 12 años en los programas de vacunación contra el virus además de las niñas. La transmisión reducida a partir de la vacunación de las niñas fue asumida como hecho para disminuir el riesgo de cáncer asociado HPV en hombres, pero no afecta el exceso de riesgo de cáncer de HPV asociados entre hombres que tienen sexo con hombres (HSH).

Las autoridades de salud deben vacunar tantas niñas como sea posible, la idea es el 100% de ellas, sin embargo, podría no ser realista para muchos países, donde la absorción de las niñas preadolescentes es bastante más baja de lo mencionado. La inclusión de los varones preadolescentes en los programas de vacunación contra el HPV se justifica una vez que los

costos incrementales de la vacunación se ajustan a la voluntad de la sociedad a pagar en comparación con los efectos de salud adicionales, y los no deseados de las patologías neoplásica mencionadas a mediano y largo plazo.

El predominio de cáncer anal en la enfermedad por HPV relacionado con la alta cobertura de vacunación de las niñas hace hincapié en la necesidad de una mejor comprensión de la epidemiología de la infección por HPV en HSH en países que tienen alta tasa de vacunación en niñas. Siendo esto un ítem de investigación y preocupación social.

Las investigaciones futuras deberían delinear las formas de promover la prevención de las enfermedades inducidas por HPV en las poblaciones que son difíciles de alcanzar, incluyendo pero no limitado a los hombres que tienen sexo con hombres. Al vacunar a los varones las niñas se beneficiarán indirectamente y así de forma inversa.

Cabe la pena mencionar que el beneficio adicional de vacunar a los varones cuando la captación de la vacuna entre las niñas es alta se debe a la prevención de carcinomas anales, lo que destaca la importancia de los esfuerzos de prevención del HPV en HSH. En cualquiera de los casos, la protección de las mujeres ya no debe ser el único objetivo de salud pública de cualquier programa de vacunación contra HPV.

12 Recomendaciones de la vacunación contra el HPV en otros países

Se han emitido en casi todos los países de Europa occidental, como a nivel nacional programas de vacunación contra el HPV financiados por fondos públicos. La mayoría de estos son países desarrollados, pero teniendo en cuenta que la carga mundial del CCU es elevada en países en vías de desarrollo aún existe una gran necesidad de introducir la vacuna contra el HPV en más países, como parte de una estrategia nacional de salud pública que incluye un enfoque integral para la prevención y el control del cáncer de cuello uterino.

En 2013, una baja del precio de la vacuna contra el HPV (USD 4, 50) fue negociado por la Alianza Mundial para Vacunas e Inmunización (de sus siglas en inglés GAVI- the Global Alliance for Vaccines and Immunizations), abriendo la puerta para millones de niñas en los países más pobres del mundo. El apoyo de GAVI permitió un puente entre países ricos y pobres, once países africanos, principalmente subsaharianos fueron aprobados en 2013 para introducir la vacunación contra el HPV con el apoyo de GAVI: Ghana, Kenya, Laos, Madagascar, Malawi, Mozambique, Níger, Sierra Leona, Tanzania y Zimbabue, con Ruanda siendo el primer país en desplegar vacunas contra el HPV a nivel nacional en 2014 (10).

13 HPV en hombres

Las vacunas contra el HPV también demostraron un 90% de eficacia en la prevención de verrugas genitales y un 75% en la prevención de pre-cánceres anales en varones. En un estudio con varones de edad promedio de 20.5 años, realizado durante 3 años, se vio la eficacia terapéutica de la vacuna Gardasil®. Este estudio llevó a la inclusión de esta vacuna en el esquema de vacunación en adolescentes varones de Estados Unidos, Canadá y Australia, pudiendo ser este el comienzo de la vacunación de la población masculina, dándoles un papel no menos importante como reservorio y trasmisor de HPV.(11).

En resumen, las vacunas contra el HPV ofrecen un enfoque nuevo y prometedor para la prevención de las afecciones asociadas a este virus. No obstante, no remplazan otras estrategias de prevención como la detección del cáncer de cuello uterino de manera habitual mediante la prueba de colpocitología oncológica debido a que las vacunas no protegen contra todos los tipos del HPV. El consenso entre los pocos estudios que se han realizado es que los programas de vacunación pueden reducir aún más la incidencia de las enfermedades relacionadas con el HPV tanto en hombres como en mujeres, por eso la importancia de aplicarlas en ambos sexos (7).

14 Objetivo

El objetivo de esta revisión bibliográfica será ampliar conocimientos sobre la vacunación contra el HPV analizando las ventajas y desventajas de vacunar a varones entre 9 a 26 años de edad.

❖ Discusión

15 Importancia de la recomendación mundial de la vacuna contra el HPV

En Uruguay no existen estudios que recomienden la vacunación de varones sin embargo a nivel mundial, un creciente número de países ha comenzado a permitir la vacunación contra el HPV en los hombres de 9 a 26 años de edad. Debido a que la naturaleza del HPV es altamente transmisible a través de la actividad sexual, la alta cobertura de vacunación entre los varones preadolescentes puede proporcionar un alto nivel de beneficio indirecto para mujeres y hombres que tienen sexo con hombres, reduciendo efectivamente la carga de enfermedad relacionada con el HPV en ambos sexos. Datos de Australia y los EE.UU. apoyan este hallazgo.

Al analizar la evaluación de la introducción de la vacuna contra el HPV en varios países en particular se vio que en Noruega no era beneficioso económicamente. Uno de los más

influyentes parámetros en este tipo de análisis es el precio de la vacuna. En Noruega, el precio en el mercado es de USD150 por dosis; sin embargo, la licitación negociada puede ser a la mitad del precio. Esto parece atractivo y puede justificar un cambio en la corriente política de sólo vacunar mujeres y comenzar a vacunar varones. Es concebible que en el futuro las negociaciones pueden continuar presionando el precio de la vacuna hacia la baja. A la luz de la disminución de precios de las vacunas y la creciente evidencia de impacto de la misma en la reducción de varias condiciones relacionadas con el HPV en varones y mujeres, en varones resulta aún más atractiva debido al aumento de la prevalencia e incidencia de infecciones reportadas de HPV-16 y 18 atribuibles a los cánceres orofaríngeos en éstos, y no en mujeres. Como ambos géneros son responsables de la transmisión del HPV, uno puede argumentar por razones de equidad que ambos deben obtener la vacunación y compartir la reducción del riesgo de HPV así como tener el mismo acceso a los beneficios directos de la vacuna (14).

16 ¿Qué saben los varones sobre la vacuna del HPV?

En 2009, los Estados Unidos aprobaron la vacuna tetravalente contra el HPV para los hombres entre 9 a 26 años de edad, pero se carece de datos sobre la aceptación de la vacuna. En un estudio basado en interrogar a padres e hijos varones sobre el HPV y la vacunación se obtuvieron éstos resultados: la mayoría de los padres e hijos desconocían que los varones pueden infectarse por HPV, tampoco sabían que la vacuna contra el virus puede prevenir cáncer, y que puede ser administrada a los varones, sin embargo los padres con hijos no vacunados estarían moderadamente dispuestos a vacunarlos. La aceptabilidad de la vacuna es moderada entre los padres y los hijos (15-17).

Las estimaciones de prevalencia de infección entre varones asintomáticos fueron de 20% hasta 73%. La infección es generalmente menos común entre los varones adolescentes y jóvenes en comparación con los adultos. A menudo la infección se produce poco después de la iniciación sexual o la introducción de nuevas parejas sexuales, encontrándose altos niveles de concordancia entre éstas últimas. La FDA ha aprobado la vacuna contra el HPV para prevenir las verrugas genitales y el cáncer anal en varones. Además de estos beneficios para la salud individual, también es considerable el beneficio para la salud pública y los beneficios económicos. Sólo el 2% de los varones estaban vacunados de los cuáles menos del 1% habían recibido las tres dosis. La razón principal en los vacunados fue la recomendación por parte del médico. De los padres que no vacunaron a sus hijos el 80% desconocían que la vacuna podía darse a los varones. Al igual que los padres, los hijos perciben una baja probabilidad de infectarse, pero indicaron que aceptan moderadamente la vacunación. También indicaron una

potencial vergüenza de vacunarse. Se reportaron niveles bastante altos de arrepentimiento si no se vacunan y posteriormente desarrollan la enfermedad. Los factores que determinan la aceptabilidad son varios, si se vacuna con la intención de prevenir el cáncer, si es una recomendación médica, si se brinda información y si los padres e hijos tienen familiares mujeres vacunadas, aumentan la voluntad de vacunarse. La aceptación de la vacuna contra el HPV fue gradual en los varones respecto a la que se esperaba ya que la vacuna ha estado en uso en las adolescentes desde el 2006, tiene un buen perfil de seguridad, y tiene efectos secundarios mínimos (18).

17 Epidemiología del HPV en Uruguay

Como se mencionó anteriormente el cáncer cervical invasivo es el tipo más común de cáncer en mujeres en todo el mundo, con una tasa de incidencia estimada de unos 500.000 casos al año y una tasa de mortalidad de aproximadamente el 50%. Las mujeres que viven en América del Sur presentan una alta prevalencia de cáncer cervical invasivo, con tasas que van desde 19 por 100.000 en Uruguay a 55 por 100.000 en Bolivia. La mortalidad por este cáncer en América Latina es al menos cuatro veces mayor que en los Estados Unidos. Uruguay tiene una de las tasas más bajas de cáncer invasor en la región, sin embargo, estas tasas son muy superiores a las que se encuentran en los Estados Unidos (aproximadamente 4 por 100.000) (19).

En Uruguay el Cáncer de Cuello Uterino ocupa el 3º lugar como enfermedad neoplásica más frecuente en mujeres. Se producen alrededor de 350 nuevos casos cada año y con ellos 140 fallecimientos. Estas muertes se consideran evitables y son un indicador de que en el sistema de salud no se han instrumentado todas las estrategias tendientes a erradicar esta enfermedad. Las mujeres más afectadas corresponden principalmente a las mayores de 40 a 65 años. Hay iniciativa por parte del Ministerio de Salud Pública (MSP) establecida por una ordenanza, que se adjunta como anexo junto con la información que éste brinda y el consentimiento informado que se debe firmar al recibir la vacuna (ver anexo1).

En la actualidad, a través del Plan Nacional de prevención integral de la lucha contra el cáncer de cuello uterino (PNPICCU) (ver anexo 2), en conjunto con Nora Berois, et al. se realizó un estudio transversal de cribado con colpocitología oncológica y serología de virus de HPV en la población femenina de Uruguay en 2011(20) Los resultados de este trabajo incluyeron una muestra de mujeres de Montevideo (52.7%) y del interior del país (47.2%), viéndose que la presencia de serotipos de alto riesgo pasaba de un 16.5 % en citologías normales a un 93,3 % en lesiones de alto grado del epitelio escamoso. También se encontraban distribuidos de forma desigual dependiendo de la franja etaria, ya que la incidencia de los

mismos fue disminuyendo con el aumento de la edad; 26,6 % en mujeres de 30-34 años a un 12,7 % en el grupo de 45-49 años de edad. Se encontró un pico de prevalencia entre los 50-54 años, siendo de un 20.9 %. Repunte que podría explicarse por nuevos contactos sexuales o por el envejecimiento del sistema inmune que permite la expresión de infecciones latentes indetectables hasta entonces. El serotipo más encontrado fue el 16, con un 5.6 % en la población general, que llega a ser el 23.3 % de las muestras positivas para HPV. Sigue en frecuencia el serotipo 31 que presentó una prevalencia global de un 2.9% y un 12% en las muestras positivas. El serotipo 18 tiene una prevalencia de 0.7%. La infección por HPV 16 ó 18 representa un 6,3% de prevalencia a nivel poblacional. Los autores infirieron que al menos un 32,9 % de las citologías anómalas son potencialmente prevenibles por vacunas contra el HPV.

Según Luis Rodríguez Gutiérrez et al. en su artículo frecuencia y localización del virus del papiloma humano en el área genital de la pareja masculina de mujeres con infección por papiloma virus del año 2014(21) se encontró, a través de biopsias de piel de pene y escroto de 34 hombres cuyas parejas mujeres están infectadas por HPV, ADN viral en todos ellos, además de compartir los HPV-AR. En cuanto a la población masculina portadora de HPV existen escasos datos sobre su prevalencia e historia natural de la infección. Su incidencia media acumulada a lo largo de la vida se encuentra influenciada por las prácticas sexuales, siendo para heterosexuales entre 18 y 44 años entre el 56 y el 65%, con un 26 a 50% para los HPV-AR. Los homosexuales y bisexuales tienen prevalencias más altas, los más prevalentes son 16, 31, 51, 84. La duración media de la infección es de 4 a 5 meses, no habiendo diferencias temporales para los de AR o BR. La piel del pene, al no poseer zonas de conflicto epitelial (transición de tipos celulares) como en el cuello uterino, es menos receptiva a la infección. La infección múltiple y la localización en surco balano/prepucial son variables ligadas positivamente a la persistencia.

En cuanto a HSH el 74.8% eran HPV positivos, de los cuáles un 56.2% tenían tipos de alto riesgo. En el 65.3% se detectó una múltiple infección con hasta 10 tipos de HPV diferentes en la misma muestra. El más prevalente de alto riesgo fue el HPV 16 y de bajo riesgo el HPV 42. Se vio que la prevalencia de HPV anal no disminuye con la edad, sino que sigue siendo alta durante toda la vida en contraposición a lo que pasa con las mujeres que va aumentando paulatinamente con la edad. El número de parejas sexuales en el curso de la vida y tener sexo anal receptivo se asocian significativamente con la infección anal por HPV, lo que confirma el papel de la conducta sexual en el riesgo de infección. De estos datos, se desprende la necesidad de crear conciencia más significativa haciéndose énfasis en las dos asociaciones encontradas entre la infección viral anal y el posterior cáncer anal, y la historia de verrugas ano-genitales con

la infección por los HPV de bajo riesgo. La prevalencia de HPV aumenta a medida que desciende la edad de la primera relación sexual homosexual. Los HSH sexualmente activos tienen una mayor tasa de infección por HPV (22, 23).

18 Análisis costo efectividad en la vacunación de varones

Con respecto a la vacunación en varones, ha sido demostrado que la vacuna es capaz de prevenir lesiones genitales externas (en particular, las verrugas genitales) con más de 90% de eficacia. El impacto y relevancia de la vacunación masculina es extremadamente alta en los varones homosexuales. La eficacia frente a lesiones intraepiteliales anales fue del 92% luego de la asignación de la vacuna y por tanto la oferta de la inmunización contra el HPV para hombres homosexuales es una prioridad. Sin embargo, dada la dificultad en la identificación de la orientación sexual en la adolescencia(24), parece que sólo a través de un enfoque universal, es decir, vacunando tanto varones como mujeres será posible conferir protección sustancial a una categoría de tan alto riesgo.

Respecto al varón adolescente y la vacunación universal las evaluaciones económicas realizadas hace algunos años sugirieron que, en comparación con la inmunización de mujeres adolescente, la vacunación de varones sería económicamente poco atractiva, sin embargo los costos de vacunación han disminuido drásticamente, por lo que la vacuna contra el HPV es una herramienta más de amplia aplicación. Actualmente, con ésta reducción de costos y la creciente evidencia de enfermedades relacionadas con el HPV en los hombres, la probabilidad de impacto en las lesiones pre-cancerosas y la actual aplicación de una alternativa diagnóstica precoz en los hombres (PAP anal) hace una aceptación potencialmente más fácil de un programa de inmunización neutral (25).

En un estudio de Europa, se realizó el análisis de los beneficios clínicos de la vacunación contra el HPV, de mujeres y varones de 12 años de edad con una cobertura del 70%. La vacunación sólo para mujeres llevo a la reducción de un 84% en la incidencia de HPV 16/18 en éstas y una reducción de 61% en los hombres. La vacunación de mujeres y varones condujo a una reducción del 90% y 86% en la incidencia del HPV 16/18 respectivamente. La vacunación de ambos condujo a una reducción en los carcinomas relacionados con el HPV de un 40% y 65%, respectivamente, y una reducción en la incidencia de HPV 6/11 relacionada con verrugas genitales de 58% para las mujeres y 71% para los varones frente a la vacunación sólo para mujeres. Por lo tanto en Europa, la vacunación de mujeres y varones de 12 años de edad contra el HPV 6, 11, 16 y 18 serían asociados con beneficios clínicos adicionales en términos de reducción de la incidencia de las verrugas genitales relacionadas con el HPV y carcinomas en

comparación con la vacunación sólo para mujeres. Los beneficios incrementales de la adición de la vacunación de varones son altamente dependientes de la cobertura en mujeres. Además de los beneficios clínicos, se anticipan importantes beneficios económicos y justifican la inclusión de varones en los programas de vacunación (12).

19 Vacunación del HPV en hombres

Actualmente en Canadá, la vacuna del HPV es aprobada y recomendada para ambos sexos. Sin embargo, la vacunación en varones no está financiada con fondos públicos, salvo en Isla del Príncipe Eduardo y Alberta lo que implica una limitación importante.

La prevención de cáncer anal en la población de varones y mujeres se añadió al Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización que recomienda el uso rutinario de la vacuna HPV en los varones de 11 a 12 años de edad, así como la vacunación en los varones adolescentes y adultos de 13 años a 21 años.

19.1 Eficacia

En los ensayos clínicos la vacunación tetravalente de HPV es segura y de 90% a 100% eficaz, frente a la infección persistente por HPV en población de varones.

19.2 Beneficios de la vacuna

La disminución de la incidencia observada en los hombres fue posiblemente por la reducción de la exposición a la infección por el HPV ya que las mujeres jóvenes habían sido vacunadas, lo cual implicaría inmunidad de rebaño. Esta se produce cuando al vacunar a una parte de la población se protege a los individuos no vacunados de forma indirecta.

19.3 Economía

Estudios económicos con respecto a la vacunación van desde la evaluación de la carga económica de la enfermedad a un examen de los efectos en salud pública de la vacunación. En Estados Unidos se aproximaron los costos médicos de la vacunación y se evaluó con esto los efectos de salud pública y el valor de la vacunación de los varones portadores de HPV, se encontró que las tasas de incidencia y prevalencia entre la población tendría más disminuciones con la adición de la vacunación en varones. En Canadá al considerar la inclusión de varones en los programas de vacunación, se prevé que sea rentable o costo efectiva.

Finalmente refiriéndonos a las poblaciones especiales siendo este concepto el que abarca a HSH y mujeres inmunocomprometidas, se cree que tienen un mayor riesgo de padecer

verrugas genitales y cánceres asociados al virus, por lo cual podrían tener un mayor beneficio de vacunación contra HPV si se administrase antes de que comience la primera actividad sexual. Los hombres que tienen sexo con hombres no podrían beneficiarse si no tienen acceso a la vacuna y se exponen a los varones no vacunados, un motivo más para vacunar a toda la población independientemente de su sexo y de sus deseos sexuales y proteger a estos como posible población de mayor riesgo(14, 26). La vacunación se ha recomendado en los EE.UU., Canadá, Austria y Australia. Los modelos para evaluar su aplicación se obtienen de la carga de la enfermedad en los hombres, incluidos en los modelos dependiendo de la cobertura existente, costo de la vacuna, ente otros aspectos considerados de relevancia.

Si bien existe cribado para cáncer anal, las afecciones por HPV tienden a ocurrir en edades más jóvenes. Teniendo en cuenta la morbimortalidad asociada al tratamiento y el deterioro que implica en su calidad de vida, todos los hombres, independientemente de su orientación y deseo sexual tienen asociada una alta carga de enfermedad por HPV además de que la misma está aumentando, pero podría reducirse si los varones fuesen inmunizados. Esto daría lugar a la verdadera inmunidad de grupo con un rápido descenso de la carga de HPV en la población.(22).

20 Conclusiones

Según los datos extraídos de esta revisión, se observó una alta incidencia y prevalencia de HPV tanto en hombres como en mujeres a nivel mundial. Se asocia que los cánceres por HPV-AR ocurren predominantemente en las zonas de transición cervical y anal, así como en las criptas de la orofaringe, que se cree que son sitios en donde la expresión del gen viral está mal controlada. Es alarmante el desconocimiento que existe a nivel poblacional de las consecuencias que causan el virus de papiloma humano tanto los de HPV-AR, HPV-BR y sobre cómo prevenir la enfermedad; siendo ambos aspectos pasibles de abordaje mediante campañas de vacunación, uso de preservativo en cada relación sexual y screening mediante la realización de colpocitología oncológica.

Según estudios realizados en Europa se vio que la vacunación sólo para niñas llevaron a la reducción de un 84% en la incidencia de HPV 16/18 en las mujeres y una reducción de 61% en los hombres. Sin embargo la vacunación conjuntamente de niñas y varones condujo a una reducción del 90% en la incidencia del HPV 16/18 en las mujeres y la reducción de 86% en los hombres lo cual es de gran significancia. La vacunación de las niñas y los varones condujo a una reducción de la incidencia de HPV 6/11 relacionada con verrugas genitales de 58% para las mujeres y 71% para los hombres frente a la vacunación sólo para chicas.

La eficacia frente a lesiones intraepiteliales anales se calculó del 92% después de la asignación de la vacuna y por tanto la oferta de la inmunización contra el HPV para hombres homosexuales y bisexuales es una prioridad. Sin embargo, dada la dificultad en la identificación de la orientación sexual en la adolescencia parece que sólo a través de un enfoque universal la vacunación contra el HPV en varones será posible, protegiendo ésta categoría de alto riesgo(24).

Si bien la mayoría de los estudios y campañas de vacunación se realizan en países desarrollados, esto es extrapolable a Uruguay ya que la epidemiología es similar. Por lo tanto sería aplicable una campaña de vacunación a varones y mujeres en países más pobres o en vías de desarrollo, ejemplo de esto es el apoyo de GAVI que permite un puente entre países ricos y pobres, por lo que las vacunas contra el HPV estarán disponibles.

A través de datos extrapolados a Uruguay los hombres que tienen solo sexo con hombres no obtienen protección si no se vacunan y se exponen a varones que pueden estar infectados, siendo un factor de riesgo para adquirir HPV, por lo que es beneficioso vacunar a la población de forma general y proteger a estos como población de mayor riesgo.

La alta frecuencia de HPV en el hombre, y su asociación con CCU y con otros cánceres, sugiere prevenir esta infección primero en varones que en mujeres. Esto permitiría disminuir la tasa de mortalidad por CCU, que es la segunda neoplasia más prevalente en mujeres a nivel mundial y la tercera causa de muerte por cáncer en Uruguay.

Como ambos géneros son responsables de la transmisión del HPV, uno puede argumentar por razones de equidad que ambos géneros deben obtener la vacunación y a compartir la carga en la reducción del riesgo de HPV, y tener el mismo acceso directo a los beneficios de la vacuna.

Se están acumulando pruebas que el CCU no es el único potencial objetivo de la inmunización contra el HPV. Por lo tanto, las autoridades de salud pública se enfrentan con el desafío de invertir en un objetivo más grande para los programas de vacunación.

De esta revisión bibliográfica podemos concluir que es recomendable y beneficioso vacunar a los varones contra el HPV dado los múltiples beneficios antes mencionados, y que la única desventaja que se puede encontrar sería económica. Característica que revierte si pensamos en el ahorro de costos a largo plazo por atención médica, quirúrgica, estadía hospitalaria y los diferentes perjuicios personales que padecen los pacientes portadores de esta infección

21 Bibliografía

1. Murphy Kenneth TP, Walport Mark. *Inmunobiología de Janeway* 2009:3-39.
2. Venegas Víctor Andrés RAI, Bedoya Astrid Milena, Sánchez Gloria Inés. Antigenic and Molecular Structure of Human Papillomavirus (HPV) 16 Vaccine. *Acta biológica Colombiana. [Revista Científica]*. 2008;13 No. 3:37-48.
3. Egawa N, Egawa K, Griffin H, Doorbar J. Human Papillomaviruses; Epithelial Tropisms, and the Development of Neoplasia. *Viruses*. 2015 Jul;7(7):3863-90.
4. Algorta Gabriela ABea. *Temas de Bacteriología y Virología Médica Libro del Departamento de Bacteriología y Virología Médica del Instituto de Higiene*. 2006:593-609.
5. Awate S, Babiuk LA, Mutwiri G. Mechanisms of action of adjuvants. *Front Immunol*. 2013;4:114.
6. Ghimire TR. The mechanisms of action of vaccines containing aluminum adjuvants: an in vitro vs in vivo paradigm. *Springerplus*. 2015;4:181.
7. Bruni Laia SB, Bosch Xavier, Castellsagué Xavier. Vacuna frente al virus del papiloma humano. Eficacia y seguridad. *ELSEVIER [Artículo Científico]*. 2015;33, 5:342-54.
8. Reed SG, Bertholet S, Coler RN, Friede M. New horizons in adjuvants for vaccine development. *Trends Immunol*. 2009 Jan;30(1):23-32.
9. Sivakumar SM, Safhi MM, Kannadasan M, Sukumaran N. Vaccine adjuvants - Current status and prospects on controlled release adjuvancity. *Saudi Pharm J*. 2011 Oct;19(4):197-206.
10. Bonanni P, Bechini A, Donato R, Capei R, Sacco C, Levi M, et al. Human papilloma virus vaccination: impact and recommendations across the world. *Ther Adv Vaccines*. 2015 Jan;3(1):3-12.
11. Stanley M. HPV vaccination in boys and men. *Hum Vaccin Immunother*. 2014 Jul;10(7):2106-8.
12. Marty R, Roze S, Bresse X, Largeron N, Smith-Palmer J. Estimating the clinical benefits of vaccinating boys and girls against HPV-related diseases in Europe. *BMC Cancer*. 2013;13:10.
13. Schiller JT, Castellsague X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine*. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F123-38.

14. Burger EA, Sy S, Nygard M, Kristiansen IS, Kim JJ. Prevention of HPV-related cancers in Norway: cost-effectiveness of expanding the HPV vaccination program to include pre-adolescent boys. *PLoS One*. 2014;9(3):e89974.
15. Quinn S, Goldman RD. Human papillomavirus vaccination for boys. *Can Fam Physician*. 2015 Jan;61(1):43-6.
16. Shao SJ, Nurse C, Michel L, Joseph MA, Suss AL. Attitudes and Perceptions of the Human Papillomavirus Vaccine in Caribbean and African American Adolescent boys and Their Parents. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015 Oct;28(5):373-7.
17. Dempsey AF, Butchart A, Singer D, Clark S, Davis M. Factors associated with parental intentions for male human papillomavirus vaccination: results of a national survey. *Sex Transm Dis*. 2011 Aug;38(8):769-76.
18. Thomas TL, Stephens DP, Johnson-Mallard V, Higgins M. Young Hispanic Men and Human Papillomavirus Vaccination Choices. *J Transcult Nurs*. 2014 May 19.
19. Berois N, Heard I, Fort Z, Alonso R, Sica A, Moerzinger P, et al. Prevalence of type-specific HPV infection in Uruguay. *J Med Virol*. 2014 Apr;86(4):647-52.
20. Ramas V, Mirazo S, Bonilla S, Mendoza L, Lago O, Basiletti J, et al. Human papillomavirus genotypes distribution in cervical samples from Uruguayan women. *J Med Virol*. 2013 May;85(5):845-51.
21. Luis Rodríguez Gutiérrez FPP, Vladimir Abdel Espinosa de los Monteros Franco, Adán Gómez Ramírez, Miguel Humberto Palafox Rodríguez, Sergio Alberto Rodríguez, López LSRM. Frecuencia y localización del virus del papiloma humano en el área genital de la pareja masculina de mujeres con infección por papilomavirus. *Boletín del Colegio Mexicano de Urología*. 2014 Octubre 2013:11.
22. King EM, Gilson R, Beddows S, Soldan K, Panwar K, Young C, et al. Human papillomavirus DNA in men who have sex with men: type-specific prevalence, risk factors and implications for vaccination strategies. *Br J Cancer*. 2015 Apr 28;112(9):1585-93.
23. King EM, Gilson R, Beddows S, Soldan K, Panwar K, Young C, et al. Oral human papillomavirus (HPV) infection in men who have sex with men: prevalence and lack of anogenital concordance. *Sex Transm Infect*. 2015 Jun;91(4):284-6.
24. Bogaards JA, Wallinga J, Brakenhoff RH, Meijer CJ, Berkhof J. Direct benefit of vaccinating boys along with girls against oncogenic human papillomavirus: bayesian evidence synthesis. *BMJ*. 2015;350:h2016.
25. Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, Dunne EF, Markowitz LE. The cost-effectiveness of male HPV vaccination in the United States. *Vaccine*. 2011 Oct 26;29(46):8443-50.

26. Kim JJ, Goldie SJ. Cost effectiveness analysis of including boys in a human papillomavirus vaccination programme in the United States. *BMJ*. 2009;339:b3884.

22.1 Tabla 1: Características de las vacunas de VLP contra el HPV

Tabla 1

Características de las vacunas VLP del VPH

	Gardasil®	Cervarix™	Gardasil®9
Fabricante	Merck & Co., Inc.	GlaxoSmithKline	Merck & Co., Inc.
Tipos de VLP	6/11/16/18	16/18	6/11/16/18/31/33/45/52/58
Dosis de proteína L1	20/40/40/20 µg	20/20 µg	30/40/60/40/20/20/20/20 µg
Células productoras	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (levadura del pan) que expresa L1	Línea celular del insecto <i>Trichophtsia ni</i> (Hi-5) infectada con baculovirus recombinante que expresa L1	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (levadura del pan) que expresa L1
Adyuvante	225 µg de hidroxifosfato sulfato de aluminio	AS04 (500 µg de hidróxido de aluminio, 50 µg de 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A)	500 µg de hidroxifosfato sulfato de aluminio
Pauta de administración	0, 2, 6 meses ^a Intramuscular en deltoides	0, 1, 6 meses ^b Intramuscular en deltoides	0, 2, 6 meses Intramuscular en deltoides

VLP: partícula similar a virus; VPH: virus del papiloma humano.

Fuentes: Inglis et al.⁵ y fichas técnicas de Gardasil®, Gardasil® y Cervarix®.^a Pauta alternativa de 2 dosis en niñas de 9-13 años (0, 6 meses).^b Pauta alternativa de 2 dosis en niñas de 9-14 años (separadas entre 5 y 13 meses).

Gardasil® (Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, Estados Unidos); Cervarix™ (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Bélgica).

Extraída del artículo: Vacuna frente al virus del papiloma humano. Eficacia y seguridad(7).

22.2 Anexo 1: Plan actual de abordaje del MSP de Uruguay

Ministerio de Salud Pública

Montevideo, **29 ENE. 2014**

VISTO: el Programa de Prevención de Cáncer de Cuello Uterino, llevado a cabo por esta Secretaría de Estado;

RESULTANDO: que dicho Programa cuenta con la información necesaria para vacunarse contra el virus "Papiloma Humano (VPH)", mediante el formulario de consentimiento informado;

CONSIDERANDO: I) que la Unidad de Inmunizaciones y la División Epidemiología entienden necesario introducir cambios en el formulario de consentimiento informado "vacuna anti-VPH", para que sea mas comprensible para las adolescentes y sus familiares, mejorando la comunicación para la toma de decisión, el cual se adjunta y forma parte integral de la presente Ordenanza;

II) que los cambios mas relevantes son: jerarquización de los efectos adversos según frecuencia y gravedad; eliminación de los aspectos operativos de la vacunación; agregado al pie de página sobre el marco legal del consentimiento; separación de la información sobre las vías de comunicación con el Ministerio de Salud Pública ante cualquier consulta o notificación de evento inesperado que ocurra tras la vacunación; redacción de frases mas cortas y claras, con formato de preguntas y respuestas; resaltando en negrita algunos conceptos importantes; sustitución por un lenguaje mas amigable para la comprensión de las adolescentes y sus familias;

III) que la Dirección General de la Salud no formula objeciones al respecto;

ATENCIÓN: a lo expuesto precedentemente;

LA MINISTRA DE SALUD PÚBLICA

RESUELVE:

- 1º) Apruébanse las modificaciones realizadas en el "**Formulario de consentimiento informado para la vacunación contra el virus Papiloma Humano (VPH)**", que se adjunta y forma parte integral de la presente Ordenanza.
- 2º) Comuníquese. Tome nota la Dirección General de la Salud. Publíquese en la página Web de esta Secretaría de Estado. Cumplido, archívese.

Ord. Nº *23*
Ref. Nº 12/001/3/8722/2013
NM



Dra. SUSANA MUÑIZ
MINISTRA DE SALUD PÚBLICA

ES COPIA FIEL DEL ORIGINAL
archivado en el Dpto. de
Secretaría General y Acuerdos



Ma. CRISTINA ROCA
Directora Dpto.
Secretaría General y Acuerdos
M.E.S.

22.3 Información necesaria para vacunarse



INFORMACIÓN NECESARIA PARA VACUNARSE CONTRA EL VIRUS PAPILOMA HUMANO (VPH)
FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Esta vacuna forma parte del Programa de Prevención de Cáncer de Cuello Uterino desarrollado por el Ministerio de Salud Pública.

Se ofrece en forma gratuita a las adolescentes de 12 años de edad.

¿Cuáles son los beneficios esperados?

Existen más de 100 tipos VPH. Aproximadamente 40 se transmiten sexualmente y de estos últimos 15 pueden vincularse con el desarrollo de Cáncer de Cuello Uterino.
La vacuna utilizada protege contra 4 serotipos de VPH (6, 11, 16 y 18).

Puede prevenir el cáncer de cuello uterino causado por los serotipos 16 y 18 pero no por otros serotipos.
Ha demostrado ser eficaz en prevenir lesiones pre-cancerosas de cuello uterino (lesiones pre-malignas).
El máximo beneficio se espera siempre y cuando:

1. se completen las 3 dosis de vacuna y
2. se administran antes de que comience las relaciones sexuales.

Es importante recordar que:

- Puede prevenir pero no cura el cáncer de cuello uterino. Tampoco cura las infecciones por VPH ya existentes.
- No sustituye el uso del preservativo o condón en las relaciones sexuales y no previene otras enfermedades de transmisión sexual.
- El control ginecológico regular y la realización periódica del Papanicolaou (PAP) son fundamentales. Con el PAP se detecta tempranamente cualquier tipo de lesión en el cuello uterino. La vacuna y el PAP son medidas preventivas complementarias, que se realizan en diferentes etapas de la vida de una mujer.
- Se espera que la protección sea duradera.

¿Cuáles son los posibles riesgos de esta vacuna?

Es una vacuna comercializada desde el año 2006 en todo el mundo, con un adecuado perfil de seguridad.

Los efectos adversos frecuentes (más de 1 en 100 vacunadas) son de **leve a moderada intensidad**:

- reacciones en sitio de inyección: dolor, enrojecimiento, hinchazón (edema) endurecimiento, y adormecimiento en la zona de la vacunación,
- dolor de cabeza, fatiga, fiebre, síntomas digestivos, picazón, erupción cutánea, dolores musculares y articulares, resfriado, tos y mareos.
- Todos estos efectos generalmente son de breve duración y autolimitados.

Entre los efectos adversos **poco frecuentes** se destacan las reacciones alérgicas, incluidas las reacciones anafilácticas que son excepcionales. Ocurren dentro de los primeros minutos a horas luego de la vacunación.

Otros efectos adversos que se han identificado son:

- agrandamiento de los ganglios,
- convulsiones,
- desmayos (síncope o respuestas vasovagales) frente a la inyección, con o sin movimientos anormales.

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
18 de Julio 1892. Teléfono: 24000101/04



Se han descrito algunos otros efectos adversos graves excepcionales y no se ha establecido aún su relación causal con la vacuna.

Las **contraindicaciones** para la vacunación son: hipersensibilidad (alergia) a algún componente de la vacuna y embarazo.

Se recomienda:

- Posponer la vacunación si está cursando una enfermedad febril.
- Permanecer en observación 15 minutos luego de la administración de la vacuna y recibirla en posición sentada o acostada. De esta manera se puede vigilar mejor la aparición de desmayos.

Declaración:

Se nos ha informado verbalmente sobre la vacuna contra el VPH y sobre las otras medidas preventivas del cáncer de cuello uterino.

Se nos explicó la importancia de los controles ginecológicos regulares y la realización periódica del PAP en el futuro.

A través de la información que me ha dado el Doctor/Doctora¹ _____, hemos entendido los beneficios y los riesgos de la vacunación contra el VPH. También hemos entendido las condiciones de realización de esta vacuna en tres dosis, tomando la responsabilidad de realizarlas, sabiendo además que podrá recibir un recordatorio de parte del MSP antes de realizar la segunda y tercera dosis.

Yo _____, CI _____, acepto recibir esta vacuna en las condiciones indicadas.

Firma y aclaración

Como adulto referente y responsable de la adolescente declaro que he entendido y acepto la información que nos han brindado respecto a las características y condiciones de realización de la vacuna contra el VPH.

CI _____

Firma y aclaración

Es importante y necesario para el control y la información general, notificar (al igual que se realiza con otras vacunas) todo efecto adverso conocido de la vacuna contra el VPH o cualquier problema de salud o evento inesperado que ocurra tras la vacunación al Sistema Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud Pública (Unidad de Farmacovigilancia, por teléfono: 24028032 interno 116, fax: 24028032 interno 106, por correo electrónico: farmacovigilancia@msp.gub.uy o a la Unidad de Inmunizaciones, telefax 24080280).

1. En caso contrario de haber sido de acuerdo a lo previsto en el artículo 24 del decreto 2740918, ARTICULO 24.- El consentimiento informado será otorgado personalmente por el paciente, salvo en los siguientes casos: a) Tratamiento de niños, niñas y adolescentes no emancipados ni habilitados de edad, será otorgado por sus representantes legales. De acuerdo a la edad del niño, niña o adolescente, se proporcione a que las decisiones sobre la atención de su salud.



DIRECCIÓN GENERAL DE LA SALUD
DIVISIÓN EPIDEMIOLOGÍA
Unidad de Inmunizaciones

Preguntas frecuentes sobre la vacunación contra el Virus del Papiloma Humano (VPH).

¿A quiénes está dirigida la vacunación contra el VPH que ofrece el Ministerio de Salud Pública (MSP)?

A las adolescentes que nacieron a partir del año 2001 al cumplir 12 años de edad. En este grupo la vacunación es gratuita y está disponible en todos los centros de vacunación del país.

Desde 15 de enero al 30 de abril del 2014 se realizará una nivelación (catch-up) ofreciendo la vacuna de forma gratuita a todas las adolescentes nacidas en el año 2000.

¿Qué vacuna es la que ofrece el MSP?

Es una vacuna cuadrivalente que protege contra los serotipos 6, 11, 16 y 18.

¿Es obligatorio vacunarse?

No. Es una vacuna ofrecida por el MSP pero no obligatoria.

¿Cómo acceden estas adolescentes a la vacuna?

Deben consultar a su médico tratante quien debe asesorar y responder las posibles dudas. Deberá informar sobre los contenidos del formulario del consentimiento informado de modo de poder tomar la decisión de vacunarse.

Luego de otorgar el consentimiento, el formulario quedará firmado en la historia clínica y una copia será entregada a la adolescente y su familia.

Debe concurrir al vacunatorio con una receta médica con la indicación correspondiente.

¿Cuántas dosis de vacuna se deben administrar?

Deben administrarse 3 dosis, la segunda a los dos meses y la tercera a los seis meses de la primera dosis. La adolescente debe concurrir con el carné de vacunación que se le entregó al administrarle la primera dosis.



DIRECCIÓN GENERAL DE LA SALUD
DIVISIÓN EPIDEMIOLOGÍA
Unidad de Inmunizaciones

Entre los efectos adversos poco frecuentes se destacan las reacciones alérgicas, incluidas las reacciones anafilácticas que son muy raras. Ocurren dentro de los primeros minutos a horas luego de la vacunación.

Otros efectos adversos que se han identificado son: agrandamiento de los ganglios, convulsiones, desmayos (síncope o respuestas vasovagales) frente a la inyección, con o sin movimientos anormales.

Se han descrito algunos otros efectos adversos graves excepcionales y no se ha establecido aún su relación causal con la vacuna.

¿Qué precauciones se debe tener al momento de la vacunación?

Permanecer en observación 15 minutos luego de la administración de la vacuna y recibirla en posición sentada o acostada. De esta manera se puede vigilar mejor la aparición de desmayos.

¿Qué debo hacer si sospecho que ocurrió un efecto adverso por la vacunación?

Comunicarlo al Ministerio de Salud Pública. La notificación debe dirigirse al Sistema Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud Pública (Unidad de Farmacovigilancia, por teléfono: 24028032 interno 116, fax: 24028032 interno 106, por correo electrónico: farmacovigilancia@msp.gub.uy) o a la Unidad de Inmunizaciones (telefax 24080280).

¿Quiénes NO pueden recibir esta vacuna?

Las contraindicaciones para la vacunación son: hipersensibilidad (alergia) a algún componente de la vacuna.

No se recomienda su uso durante el embarazo.

En caso de estar cursando una enfermedad febril o de modera o severa entidad se recomienda posponer la vacunación.

¿Ante otras consultas, dónde se puede solicitar más información?

A la Unidad de Inmunizaciones del Ministerio de Salud Pública:

infovacunas@msp.gub.uy.

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
18 de Julio 1892, piso 4, Of. 403,
Montevideo, CP 11200, R.D.U.
Tel. (598) 2 408 29 98 – 480 62 57, Fax. (598) 2 408 55 78
epidem@msp.gub.uy



DIRECCIÓN GENERAL DE LA SALUD
DIVISIÓN EPIDEMIOLOGÍA
Unidad de Inmunizaciones

¿En qué otras personas está indicada la vacunación?

La vacuna contra el VPH se puede utilizar a partir de los 9 años de edad. Su máximo beneficio se logra al completar las 3 dosis y administrada antes de comenzar las relaciones sexuales. Cada indicación deberá ser individualizada con el médico tratante.

En el mercado existen dos vacunas contra el VPH, una cuadrivalente (que protege contra 4 serotipos, 6, 11, 16 y 18) y otra bivalente (que protege contra 2 serotipos, 16 y 18)

¿Cuáles son los beneficios esperados con la vacunación?

Se espera que la vacuna ofrecida por el MSP prevenga el cáncer de cuello uterino causado por los serotipos 16 y 18 pero no por otros serotipos. Se ha demostrado que es eficaz en prevenir las infecciones por VPH y las lesiones pre-cancerosas de cuello uterino (lesiones pre-malignas) causados por estos serotipos. Además esta vacuna previene las infecciones causadas por los serotipos 6 y 11 que se asocian con el desarrollo de verrugas genitales.

¿Alcanza con vacunarse para estar protegido contra el cáncer de cuello?

No. La vacunación es sólo una estrategia más de prevención disponible. Es imprescindible el control periódico con el ginecólogo, la realización del Papanicolaou (PAP) en función de las recomendaciones vigentes, y la utilización de métodos de barrera (preservativos) en las relaciones sexuales.

Además es importante recordar que no previene otras enfermedades de transmisión sexual, por lo que no sustituye el uso de métodos de barrera.

¿Cuáles son los posibles riesgos de esta vacuna?

Es una vacuna comercializada desde el año 2006 en todo el mundo, con un adecuado perfil de seguridad.

Los efectos adversos frecuentes (más de 1 en 100 vacunadas) son de leve a moderada intensidad: reacciones en sitio de inyección: dolor, enrojecimiento, hinchazón (edema) endurecimiento, y adormecimiento en la zona de la vacunación, dolor de cabeza, fatiga, fiebre, síntomas digestivos, picazón, erupción cutánea, dolores musculares y articulares, resfriado, tos y mareos. Generalmente son de breve duración y autolimitados.

22.4 ¿A quienes se recomienda la vacuna en Uruguay?

13/04/2015

Vacuna HPV será recomendada

El ministro de Salud, Jorge Basso, anunció que la vacuna contra el HPV, pasará de ser "ofrecida" a ser en adelante "recomendada" en el esquema de vacunación del Ministerio de Salud Pública (MSP). En la exposición de las líneas estratégicas del MSP realizada ante la Comisión de Salud de Diputados, explicó que si bien la vacuna pertenece al grupo de las "no obligatorias", la política del MSP tendrá cambios en relación a esta prestación.

Esto implica algunas modificaciones concretas para acceder a la prestación: ya no se requiere que haya indicación médica, lo que hasta el momento era necesario, y tampoco necesita que exista consentimiento firmado por escrito, lo que, según el ministro "de alguna manera podía generar algún tipo de dificultad o trabo".

Eso no significa "que no se haga con consentimiento, en el sentido de que no se converse, ya que la población a la cual va dirigida hoy por hoy es la de las niñas, pero nos proponemos favorecer y estimular esta vacunación", explicó el jerarca.

La vacuna preventiva de HPV comenzó a aplicarse para la cohorte 2001 en el año 2013, y logró una cobertura de algo más de un 40%, que luego bajó. "Actualmente estamos por debajo del 30% de cobertura y no estamos conformes", dijo Basso. Sin embargo, detalló, "cuando comparemos las coberturas de vacunas no obligatorias en el mundo estos son los porcentajes que se aprecian, por lo que la nuestra no es una situación excepcional aunque reitero que eso no implica que nos conforme".

22.5 Anexo 2: Plan nacional de prevención del cáncer de cuello uterino

¿POR QUÉ SE CREÓ EL PLAN NACIONAL DE PREVENCIÓN INTEGRAL DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO?

Para abordar el problema de salud que constituye el Cáncer de Cuello Uterino (CCU), el Ministerio de Salud Pública (MSP) ha realizado desde el año 2010 un conjunto de acciones que nos permiten:

- Conocer lo que pasa con la enfermedad en nuestro país y detectar problemas relevantes vinculados a su diagnóstico y tratamiento.
- Analizar la prevalencia de los diferentes tipos de Virus del Papiloma Humano (VPH) en nuestro medio.
- Analizar la situación de la vacuna contra el VPH, mediante la creación de una comisión especial para el estudio de la pertinencia y seguridad de la incorporación de la vacuna; el desarrollo de un estudio costo-efectividad en cooperación con la Organización Panamericana de la Salud (OPS).
- El análisis de la prevalencia de los diferentes tipos de VPH en nuestro medio.
- El desarrollo de herramientas programáticas a través del Área de Salud Sexual y Reproductiva del Departamento de Programación Estratégica del MSP, mediante contenidos educativos en coordinación con la Administración Nacional de Educación Pública (ANEP). En base a todo lo anterior, el MSP resolvió como una prioridad en su gestión la implementación del Plan Nacional de Prevención Integral del Cáncer de Cuello Uterino (PNPICCU).

CARACTERÍSTICAS DEL PLAN NACIONAL DE PREVENCIÓN INTEGRAL DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO (PNPICCU)

OBJETIVO: Desarrollar un Plan Nacional de Prevención Integral en los tres niveles de atención, articulando medidas de promoción de salud, diagnóstico oportuno, tratamiento, rehabilitación y cuidados paliativos, en lo que respecta al Cáncer de Cuello Uterino. El plan se desarrolla desde una visión de promoción de los derechos sexuales con perspectiva de género.

ACTIVIDADES:

1. Prevención primaria:

- Educación: Incluir la prevención del CCU a los programas de educación sexual y reproductiva de educación primaria, media y formación docente.

- Campañas masivas de comunicación con mensajes claros sobre los beneficios de la utilización de métodos anticonceptivos de barrera, relaciones sexuales en el contexto de una sexualidad segura y placentera; papel de la vacunación contra el VPH e importancia del tamizaje y control regular en salud.

- Involucrar movimientos sociales y de usuarios/as.

- Incorporar el ofrecimiento de la vacuna contra VPH a partir del año 2013.

2. Prevención secundaria:

- Desarrollar una pauta nacional de tamizaje con colpocitología oncológica según técnica de Papanicolaou (PAP).

- Aumentar la cobertura del tamizaje mediante: > la auditoría permanente de los controles en salud de las mujeres; > el análisis e implementación de la necesidad del tamizaje para la obtención de contraprestaciones.

- Mejorar la calidad de los laboratorios de citología y anatomía patológica con control de calidad sistematizados a cargo de la CHLCC.

- Controlar el tiempo entre la toma de la citología y el resultado.

3. Prevención terciaria:

- Controlar el tiempo desde el diagnóstico al tratamiento.

- Desarrollar guías de manejo clínico del MSP de los diferentes estadios de la enfermedad.

VACUNAS CONTRA EL VPH

Las vacunas contra VPH constituyen un avance importante en el desarrollo científico y tecnológico en la lucha contra el CCU. Lo recomendable es implementar su uso en el contexto de planes de sustentabilidad de la medida e incorporarla como una estrategia más dentro de un plan integral donde no se desatienda el tamizaje. En esta línea se han desarrollado las actividades de prevención primaria por vacunas desde el MSP. En nuestro país, están registradas para su uso las dos vacunas disponibles contra el VPH a nivel mundial (Vacuna cuadrivalente, Gardasil y vacuna bivalente, Cervarix). A partir del año 2013, y en el marco del conjunto de actividades del PNPICCU, la vacuna cuadrivalente pasa a ser ofrecida, es decir una prestación gratuita y asegurada por el MSP.

Características de las vacunas contra VPH:

Beneficios para la prevención del CCU:

- Las vacunas anti-VPH han demostrado ser eficaces en prevenir lesiones premalignas de cuello uterino.
- Las vacunas han sido eficaces en prevenir las infecciones causadas por algunos de los tipos del virus VPH oncogénicos (serotipos 16 y 18). Existen más de 100 tipos VPH. Aproximadamente 40 se transmiten sexualmente y de estos últimos, 15 pueden vincularse con el desarrollo de CCU.
- Al prevenir las infecciones de VPH por los serotipos 16 y 18 se acepta que puedan prevenir el CCU causado por esos serotipos.
- El máximo beneficio se ve en la población adolescente, y en mujeres que no hayan comenzado su actividad sexual.

Efectos adversos: El perfil de seguridad conocido es adecuado, y los efectos adversos frecuentes son similares a los observados con el resto de las vacunas.

Frecuentes:

Reacciones en sitio de inyección: reacción inflamatoria local con dolor, edema, eritema. Dolor de cabeza, fatiga, fiebre, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, prurito, rash, urticaria, artromialgias, síndrome de impregnación viral.

Menos frecuentes: Adenomegalia. Reacciones alérgicas Síncope o respuestas vasovagales frente a la inyección, con o sin movimientos anormales (tónico-clónicos). Lesiones por caídas vinculadas a los síncope. Para poder vigilar mejor la aparición de síncope se recomienda permanecer en observación 15 minutos tras la administración de la vacuna.

Eventos graves, poco frecuentes, cuyos vínculos con la vacunación se encuentran en análisis son: Riesgo de trombosis y complicaciones de las mismas. Si bien éste es un riesgo que no se ha podido confirmar ni demostrar su relación con esta vacuna, se ve más frecuentemente que en el resto de las personas. Riesgo de aumento de algunas enfermedades neurológicas, si bien, por el momento, no se pudo demostrar un aumento del riesgo comparado con la población general. Se recomienda consultar a un médico/a si hay antecedentes personales o familiares de trombosis o enfermedades neurológicas. Si bien no hay estudios concluyentes en mujeres embarazadas, no se recomienda su utilización en las mismas. Su uso está contraindicado en casos de hipersensibilidad a la vacuna o cualquiera de sus excipientes.

Vacuna ofrecida por el MSP: La vacuna seleccionada, en esta primera etapa de ofrecimiento, es la vacuna cuadrivalente cuya cobertura abarca los VPH 16, 18 (vinculados con el 75% de los CCU), 6 y 11 (vinculados con el desarrollo del 90% de las verrugas genitales). Se deben aplicar 3 dosis, cuyo esquema es 0-2-6 meses. Es fundamental para asegurar los efectos beneficiosos esperados la realización de las 3 dosis. En cuanto a los intervalos, si los mismos no se cumplen de forma recomendada, no se consideran intervalos máximos. Es decir que si una adolescente se excedió en tiempo entre dosis, no es necesario reiniciar la pauta completa, sino que se completarán las 3 dosis. Por otro lado, es importante mantener los intervalos mínimos entre dosis. En caso de dudas o consultas se recomienda comunicarse con la Unidad de Inmunizaciones del MSP (teléfono 2408 0280).

Condiciones para el ofrecimiento de la vacuna contra VPH:

- La vacuna contra VPH será ofrecida sin costo a partir del 2013, a las adolescentes que cumplan 12 años a partir del 1º de enero del 2013. Su uso continúa habilitado para el resto de la población según las indicaciones para las que han sido registradas en nuestro país las vacunas disponibles.
- El o la médico/a debe asesorar sobre los beneficios esperados de la vacunación y los posibles efectos adversos. La información sobre esta medida de prevención primaria debe ser complementada con información sobre: educación sexual, métodos de anticoncepción de barrera para la prevención de infecciones de transmisión sexual, la importancia de los controles en salud periódicos y la realización del tamizaje para el CCU según las recomendaciones nacionales.
- El control de salud anual de las adolescentes, momento en el cual se les entrega el carné del adolescente, es una excelente oportunidad para que el o la médico/a brinden información sobre la vacunación y el resto de las medidas para prevenir las infecciones y lesiones por VPH. En caso que la adolescente decida vacunarse, se podrá completar el consentimiento informado y utilizar la hoja del carné de adolescentes “para no olvidarme” de constatar que se firmó el consentimiento y para en posteriores consultas, anotar las fechas de las dosis posteriores, con el objetivo de favorecer el cumplimiento de las 3 dosis.
- En caso de aceptar la indicación, la prescripción la debe realizar un/a médico/a, mediante el llenado de una receta.
- El o la médico/a será responsable de informar los contenidos especificados en el consentimiento informado desarrollado específicamente para este fin por el PNPICCU y la Unidad de Inmunizaciones del MSP a la adolescente y/o la persona a cargo (valorando la capacidad individual de consentir). El proceso del consentimiento informado apunta al

desarrollo de una comunicación asertiva entre el equipo técnico de Salud y la adolescente-familia, con contenidos dirigidos a fomentar la educación en derechos sexuales, fomentando el acercamiento de la adolescente y su entorno a las conductas preventivas y al control en salud. • Quedará una copia del consentimiento informado en la historia clínica de la usuaria.

Operativa para la vacunación:

- La vacuna contra el VPH se administrará gratuitamente a todas las adolescentes de 12 años en todos los Centros de Salud, públicos y privados del país.
- En el puesto de vacunación se administrará la primera dosis de la vacuna con la presentación de la receta con la indicación médica, entregándose el carné correspondiente. Para la realización de las siguientes dosis bastará con la presentación del carné de vacunación. El o la vacunador/a registra la administración de la vacuna en la boleta de vacunación con nombre, cédula de identidad y teléfono de contacto (de línea y/o celular), adjuntándose la receta con la indicación. Se envía esta información, como habitualmente se realiza, a la Comisión Honoraria de Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes (CHLA-EP).
- Existirá la posibilidad de realizar un recordatorio a la adolescente mediante un mensaje previo a la realización de la segunda y tercera dosis.
- De aparecer eventos adversos, los mismos se reportarán al Sistema Nacional de Farmacovigilancia del MSP, o a la Unidad del Inmunizaciones (Unidad de farmacovigilancia, teléfono: 2402 8032 int 116, fax: 2402 8032 int 106, mail: farmacovigilancia@msp.gub.uy o a la Unidad de Inmunizaciones, telefax 2408 0280). Además se realizarán actividades de farmacovigilancia intensiva, de ahí la importancia de contar con los datos completos de la adolescente vacunada.