

Vacunas contra el virus de papiloma humano en Argentina: promociones, evidencias, regulaciones y controversias

Introducción

En Argentina se comercializan dos vacunas como profilaxis de la infección contra algunos tipos del virus del papiloma humano, una vacuna tetravalente (Gardasil) y una vacuna bivalente (Cervarix).^{1,2}

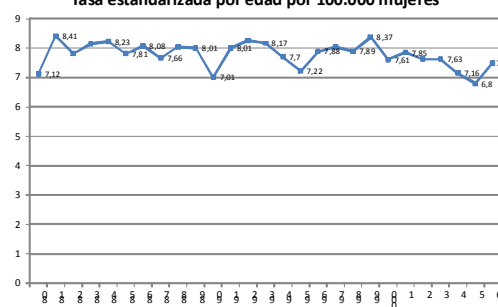
Hacia fines de 2008 se produjo en el país una intensa campaña publicitaria en diversos medios sobre la vacuna tetravalente. Si bien con otras modalidades, la promoción y la presión previa a su reciente incorporación en el calendario nacional de vacunación continuó en 2011, esto fue con menor intensidad. El 9 de febrero de este año se anunció la incorporación de la vacuna contra el VPH al calendario de vacunación³. Hasta la fecha no se publicó la noticia con carácter oficial desde el Ministerio de Salud de la Nación.

El cáncer cervical es el segundo cáncer más común en las mujeres en todo el mundo y es especialmente prevalente en los países en desarrollo, donde las medidas de screening o test cervical (Papanicolau y colposcopia) son menos frecuentes que lo indicado, a diferencia de los países desarrollados.⁴

En Argentina, el cáncer de cuello uterino (CCU) es el segundo cáncer más diagnosticado en mujeres, representa aproximadamente el 10% de mortalidad femenina por cáncer y se ubica en el sexto lugar como causa de muerte.^{5,6}

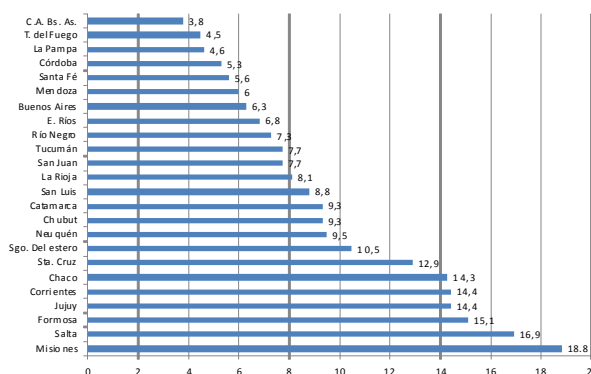
El cáncer de cuello uterino es una causa de mortalidad importante en el mundo, con una incidencia de 530.000 casos anuales y una mortalidad de 275.000⁷. Como se puede observar en el gráfico 1, la tasa de mortalidad en Argentina ((expresada en el número de casos por 100.000/año), se ha mantenido estable en los últimos 20 años, reflejando que las medidas preventivas no muestran ningún

Gráfico 1. Argentina. Mortalidad por cáncer de cuello de útero (1980 – 2006)
Tasa estandarizada por edad por 100.000 mujeres



Fuente: Elaboración Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cérvico – uterino en base a datos proporcionados por la DEIS

Gráfico 2. Argentina. Tasa de mortalidad por cáncer de cuello de útero estandarizada por edad, por jurisdicción (por 100.000 mujeres) – 2004-2006



Fuente: Elaboración Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cérvico – uterino en base a datos proporcionados por la DEIS

impacto en la salud. Por otra parte, en nuestro país, la tasa media de mortalidad por CCU es de 8 por 100.000, y oscila desde un 3,8 para la ciudad autónoma de Buenos Aires a un 18,8 para la provincia de Misiones⁹ (ver gráfico 2). Según el Instituto Internacional de Investigación sobre el cáncer (IARC) de la Organización Mundial de la Salud, la Argentina se sitúa en el mismo grupo que Francia respecto de la incidencia del cáncer de cuello de útero⁸. Las diferencias observadas pueden atribuirse a variaciones en la prevalencia de infección especialmente con los virus del papiloma humano 16 y 18 de alto riesgo, que llega al 25% solamente entre las indias guaraníes de la Provincia de Misiones, que además posee las mas altas tasas de cáncer cervical de toda la Argentina⁹. La mayoría de las mujeres que tienen un cáncer están o estuvieron expuestas a factores de riesgo como precocidad en las relaciones sexuales, número de parejas y comportamiento sexual (sexo oral y/o anal). Se ha observado que las meretrices (prostitutas) mostraban tener entre un 10 a 14 veces más posibilidades de estar infectadas con varios tipos de virus del papiloma humano en comparación con otras mujeres¹⁰. El uso de anticonceptivos orales y la multiplicidad de embarazos, también eran factores importantes a considerar.

Infección por VPH y cáncer de cuello uterino

La infección por virus de papiloma humano (VPH) resulta una causa necesaria pero no suficiente para el desarrollo de cáncer de cuello uterino.^{11, 12, 13}

La mayoría de las veces esta infección no presenta síntomas clínicos y se resuelve espontáneamente en uno o dos años. Solo en un 10 % de los casos, la infección persistente puede progresar a cáncer de cuello uterino invasivo, un proceso que generalmente se prolonga de 10 a 20 años.^{11, 14}

La infección genital por VPH es altamente transmisible y se contagia desde la primera relación sexual

El VPH es un virus que infecta piel y mucosas. De los más de 100 genotipos existentes, solo entre 13 a 18 cepas de virus son altamente oncogénicas o de alto riesgo^{11, 15}: pueden causar cáncer de cuello uterino (CCU), de otros órganos ano genitales, cabeza y cuello. Otros tipos de VPH, de bajo potencial oncogénico pueden ser causa de verrugas ano genitales. Un reciente trabajo sobre prevalencia de VPH en Estados Unidos¹⁶ demostró que la prevalencia global en mujeres de 14 a 59 años fue 26,8 % (95% IC de 23,3%-30,9%). En edades de 14 a 19 años la prevalencia fue de 24,5 % (95 % IC de 19,6-30,5) y en edades de 20 a 24 años, la prevalencia fue de 44,8% (95% IC 36,3-55,3) para ir declinando paulatinamente con la edad a valores de 19,6 % (95% IC 14,3-26,8%) entre mujeres de 50 a 59 años. Por lo tanto se observó una tendencia significativa de aumento de la infección por VPH entre 14 y 24 años (P<0,001)

Los genotipos VPH 16 y 18, aparecen aproximadamente en el 70% de los casos de neoplasia intraepitelial cervical de alto grado (CIN grado 2 o 3) y adenocarcinoma in situ.^{11, 14}

Prevención del cáncer de cuello uterino

Desde el advenimiento de la citología cervico-vaginal (Test de Papanicolaou) en la década del 40, la prevención secundaria del cáncer cervical, centrada en la detección de las lesiones pre-neoplásicas, permitió reducir la incidencia y la mortalidad de esta patología en todo el mundo. El desarrollo de la mayoría de los CCU, y la mortalidad asociada a los mismos, pueden prevenirse mediante la detección de lesiones en el epitelio cervical. Existen dos pruebas que pueden ayudar a la detección temprana de lesiones precancerosas^{15, 17} :

- La prueba de Papanicolaou (PAP) que identifica los cambios en las células del cuello uterino que pueden convertirse en cáncer si no se tratan en forma adecuada. Se ha comprobado que el PAP realizado dentro de un programa de prevención organizado reduce hasta un 80% la incidencia y mortalidad del CCU.¹⁸
- La prueba del VPH: es una técnica nueva que puede identificar al menos 13 de los tipos de VPH de alto riesgo que están relacionados con la formación de CCU.

Estas son estrategias que hay que fortalecer en nuestro país, especialmente en algunas provincias, y más aún una vez que se implemente la campaña de prevención primaria con la vacuna VPH.

Según la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo del año 2005, el 51,6% de las mujeres mayores de 18 años, se realizaron el PAP en los últimos dos años. El número fue más elevado en la Ciudad de Buenos Aires (69%) y menor en Tucumán (30,3%) y Santiago del Estero (31,4%).¹⁹ Las mujeres de mayor ingreso y mayor nivel educativo reportaron mayor realización del PAP, hecho que demuestra que las poblaciones más vulnerables tienen menor acceso.¹⁹

Composición de las Vacuna para el VPH disponibles

Gardasil (Merck Lab) es una vacuna recombinante tetravalente desarrollada en contra de los tipos de virus: 6, 11, 16 y 18 del papiloma humano. La vacuna está compuesta por proteínas de la cápside L1, integrantes de los tipos de virus mencionados. Estas proteínas pueden espontáneamente autoensamblarse en partículas similares virales (virus like particles VLP) que recuerdan el virión VPH completo. Sin embargo el virión VPH formado carece de DNA, pero es capaz de disparar una reacción inmunológica y producción de anticuerpos, e incapaz de producir la infección. Gardasil fue aprobada por FDA en el año 2006^{20, 21} con las siguientes indicaciones: 1)- Prevención del cáncer cervical causados por los virus del papiloma humano 16 y 18 .2)- Prevención de lesiones genitales precancerosas causadas por los tipos 16 y 18 de VPH y 3)- Prevención de verrugas genitales producidas por los tipos 6 y 11 del VPH.

Gardasil fue aprobado en 2008 por FDA para la prevención de cáncer vulvar y vaginal causado por los virus 16 y 18 y a ser utilizada en niñas y mujeres de 9 a 26 años²².

En octubre del 2009 la FDA aprobó la vacuna para prevenir verrugas genitales por VPH 6 y 11 en niños y jóvenes varones de 9 a 26 años. Efectivamente el Gardasil previno en un 90 % las verrugas genitales ,en un estudio aleatorizado de 4055 varones de 16 a 26 años²³, sin embargo desde un punto de vista beneficio costo ,la vacunación en varones sigue siendo controversial²⁴

Gardasil debe ser administrada en tres inyecciones en un período de seis meses : a los 0, 2 y 6 meses.

En Octubre del 2009 la FDA aprobó la vacuna bivalente Cervarix (GlaxoSmith-Kline Lab) para la prevención del cáncer cervical²⁵ provocado por los tipos de virus 16 y 18, la vacuna es derivada de proteínas de la cápside L1 no infectivas, de VPH 16 y 18, utilizando DNA por tecnología recombinante Cervarix debe ser administrada en tres inyecciones a los 0,1 y 6 meses.

Información sobre eficacia

De acuerdo con un grupo de trabajo de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los ensayos clínicos deberían medir la eficacia de la vacuna del VPH según su impacto para disminuir el número de casos de neoplasia intraepitelial cervical (NIC grados 2 ó 3) y de carcinoma in situ (CIS) documentado histológicamente. El grado 3 de neoplasia intraepitelial posee un grado muy bajo de regresión, igualmente al adenocarcinoma in "situ" y deben ser considerados verdaderos precursores de cáncer. El grado 1 no requiere tratamiento, sólo observación y no es considerado lesión precancerosa, mientras que las lesiones de grado 2 , en el 40% de los casos retrogradan Por este motivo , en los estudios realizados para la evaluación de las vacunas tetra o bivalente, se consideran como variables primarias , el desarrollo de lesiones histológicas NIC 2-3 y adenocarcinoma in situ. Por otra parte, la duración del ensayo clínico tendría que ser de varios años para incluir el tiempo necesario entre la infección y el desarrollo de la displasia o las observaciones de seguimiento aproximadamente de 20 a 30 años.^{12, 13}

Eficacia de la vacuna tetravalente

La vacuna tetravalente previene el cáncer de cuello de útero producido especialmente por los VPH 16 y 18 y las verrugas anogenitales y lesiones vulvares y vaginales producidas por los VPH 6 y 11. La principal evidencia de eficacia de la vacuna tetravalente proviene de 2 ensayos clínicos doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo (FUTURE I para prevenir enfermedad anogenital, vaginal y vulvar y FUTURE II para prevenir lesiones cervicales de alto grado). En ellos, las participantes (mujeres de 15 a 26 años) recibieron 3 dosis de la vacuna, con un período medio de seguimiento de 3 años. Ambos estudios excluyeron a mujeres que habían tenido 5 o más parejas sexuales en su vida.^{26, 27} Con la finalidad de tener una muestra representativa de la población general ,se incluyeron en ambos estudios 73% de mujeres no infectadas con ninguno de los 4 serotipos incluidos en la vacuna y 27% de

mujeres infectadas con alguno de los serotipos incluidos en la vacuna.^{12, 13} La elaboración de los resultados fue compleja y se llevaron a cabo análisis por “intención a tratar” y análisis “por protocolo”^{26, 27}

Tabla 1: estudios clínicos de la vacuna tetravalente

Variables de estudio	Estudio	Eficacia % (95% IC)	
		Mujeres sin exposición previa a VPH-16 o 18. (PP*)	Todas las mujeres aleatorizadas con o sin infección previa (ITT**)
Prevención de NIC 2/3, adenocarcinoma in situ o lesiones cervicales de alto grado producidas por los tipos de VHP incluidos en la vacuna	FUTURE II	98%(86-100)	44%(26-58)
Lesiones anogenitales externas, vaginales y vulvares con los tipos de VPH de la vacuna	FUTURE I	100%(94-100)	73% (58-83)
Lesiones cervicales asociadas con los tipos de VPH de la vacuna		100%(94-100)	55%(40-66)
Lesiones anogenitales externas, vaginales y vulvares asociadas con cualquier tipo de VPH	FUTURE I	-	34%(15-49)
Lesiones cervicales asociadas con cualquier tipo de VPH			20%(8-31)

***PP:** análisis por protocolo: eficacia medida en la población sin exposición previa a VPH-16 o 18 (PCR negativa y seronegativa) para los tipos vacunales,) que recibieron las tres dosis de la vacuna tetravalente, sin ninguna desviación mayor del protocolo.

**** ITT:** análisis por intención de tratar: eficacia medida en la población total aleatorizada, con el objeto de valorar la eficacia de la vacuna en mujeres que ya tuvieron lesiones por los VPH de la vacuna o cualquier tipo de VPH

La vacuna tetravalente es efectiva **solo en mujeres no infectadas** con VPH y solo contra los genotipos 16 y 18.^{12,13, 25, 26} Cuando existe infección previa, la protección baja significativamente al 20% con el agravante que lo hace por disminución de las lesiones de grado 1 consideradas no pre cancerosas,

Eficacia de la vacuna bivalente

La principal evidencia de la eficacia proviene de un ensayo clínico grande (18.644 mujeres de 15-25 años) de fase III, internacional, doble ciego, aleatorizado y controlado con vacuna de la hepatitis A (estudio PATRICIA). Luego de un período de 15 meses se efectuó un análisis interino.²⁸ El seguimiento medio total fue de 34,9 meses etapa en la que se volvieron a analizar los resultados.²⁹

Tabla 2: estudios clínicos de la vacuna bivalente

Variable de estudio	Estudio	Eficacia % (98% IC)	
		Mujeres sin exposición previa a VPH-16 o 18 (naïve)	Todas las mujeres aleatorizadas que recibieron la vacuna (cualquiera sea su estado de VPH basal)
Prevención de NIC 2/3, adenocarcinoma in situ o cáncer cervical producido por los tipos de VPH 16 y 18	PATRICIA	98,1 (88,4-100)	
Prevención de CIN 2/3, adenocarcinoma in situ o cáncer cervical producido por cualquier tipo de VHP	PATRICIA	70,2 (54,7-80,9)	30,4 (16,4-42,1)%

La eficacia de la vacuna contra NIC 2 – 3 y adenocarcinoma “in situ” asociado con VPH 16 – 18 fue del 93% en el análisis primario y del 98% en el análisis final (tabla 3), bajando al 30% cuando cualquier tipo de VPH era detectado en la lesión; datos similares a la vacuna tetravalente. Sin embargo, la vacuna demostró ser protectora en contra de otros virus oncogénicos (datos aquí no presentados), especialmente cuando se considera los virus VPH 31 y 45, llevando a una eficacia entre 37% y 54% en contra de doce tipos de virus oncogénicos no incluidos en la vacuna.²⁹

Información sobre efectos adversos

Los efectos adversos más frecuentes observados con ambas vacunas durante los ensayos clínicos fueron reacciones locales en el sitio de inyección (82,9%) y fiebre (13%).^{2, 12, 13, 30, 31}

En junio del 2006 la FDA licenció la vacuna tetravalente (Gardasil, de Merck) para ser utilizada en niñas y mujeres de 9 a 26 años, a fin de prevenir el cáncer cervical, producto de infecciones con virus del papiloma humano 16 y 18, y evitar verrugas ano-genitales producidas por los virus 6 y 11 de VPH. Los estudios de inmunogenicidad y seguridad que siguieron post vacunación demostraron alta seropositividad y títulos de anticuerpos elevados de 1,7 a 2,7 más altos en el séptimo mes, después de la iniciación de la vacunación.³² En los ensayos clínicos, los eventos adversos reportados, fueron del 59% en el grupo vacunado vs 60% en los controles no vacunados; dolor de cabeza el fenómeno más reportado, 28,2% en vacunados vs 28,4% en placebo, fiebre 13% vs 11,2% en placebo, náuseas 6,7% vs 6,5%. Las tasas de efectos adversos serios fue comparable en ambos grupos (<0,1%), reacciones severas en el lugar de la inyección: 2,2% (n=10,) vs 0,9% (n=4), durante los primeros 5 días de iniciada la vacunación³².

Tabla 3. Tasa de notificaciones de efectos adversos, diferencaidos por su gravedad.
(Notificaciones en EE UU desde 1ro de Junio de 2006 hasta 31 de diciembre de 2008).

Grupo etáreo	Muerte	No fatales	No graves	Total	Tasa*
<9	0	0	41	41	0,2
9-10	0	11	160	171	0,7
11-12	2	60	950	1012	4,4
13-17	9	332	4009	4350	18,9
18-26	9	262	3687	3958	17,2
>26	0	16	258	274	9,9
desconocido	12	59	2547	2618	
Total	32	740	11652	12424	53,9

*Tasa de notificaciones por 100.000 dosis

El 68% de las notificaciones fueron suministradas por el fabricante, de las cuales el 89% fueron considerados insuficientes que permitan un seguimiento clínico. Entre las 12.424 notificaciones, 772 fueron consideradas graves (6,2%). Los síntomas más frecuentemente informados fueron: dolor de cabeza el 21%; náuseas 16%; mareos 15%; vómitos 13%; fiebre 13%; fatiga 13%; síncope 13%. Los eventos clínicos más importantes incluían 8 reportes de anafilaxia (1%); 9 casos de trombosis venosa profunda (1,2%); 31 casos de síndrome de Guillain-Barré (4%); 25 casos de hipersensibilidad (2,5%), 10 de mielitis transversa (1,3%); 6 pancreatitis (0,8%), 14 casos de tromboembolismo pulmonar (1,8%), 23 muertes (3% - con reportes médicos), 68 casos de convulsiones (8,8%); 30 de urticaria (3,9%) y 9 de trastornos autoinmunes (1,2%)³²

Si bien se observa una correlación de efectos adversos enunciados en los ensayos clínicos y en los reportes post comercialización, es importante remarcar para seguir con atención, los casos de mortalidad, ya que recientemente³³ se informó que de mayo 2009 a febrero de 2011 se notificaron 19 casos de muerte post vacunación, que se suman a las 32 muertes antes mencionadas, aunque no es seguro que estos efectos adversos estén relacionados con la vacuna. Debemos estar atentos a algunos de los efectos descritos, por tratarse algunos de ser graves (síncope, convulsiones, Guillain-Barré, muerte). Por lo tanto, es importante considerar el análisis beneficio- riesgo, (previamente a tener en cuenta el costo en el análisis) ya que los beneficios podrán ser observados dentro de 20-40 años.

El costo

Tabla 4: Vacunas disponibles, fabricantes y costos^{1, 2, 34}

Vacuna	Tipo VPH	Nombre comercial	Laboratorio	Presentación	Certificado de ANMAT	Costo unitario	Costo total (3 dosis)
Tetavalente	6, 11, 16 y 18	Gardasil	Merck Sharp & Dohme	Iny Susp. Estéril x 0.5ml x 1	Nº 53353	US\$129,0	US\$387,0
Bivalente	16 y 18	Cervarix	GlaxoSmithKline	Iny. Susp. x 0.5ml.x1	Nº 54166	US\$ 95,15	US\$ 285,45

Como se observa en la tabla 4, los valores de mercado de ambas vacunas, para el tratamiento completo, alcanza U\$S 387,0 para la vacuna tetavalente, y U\$S 285,45 para la bivalente. Es importante recordar que la vacuna aprobada por el Ministerio de salud de la Nación, para la Argentina es Gardasil.

A través del fondo rotatorio de OPS, el costo de la vacuna tetavalente, ofrecida al Ministerio de Salud de la Nación, sería de U\$S18.90 por dosis (Informe personal OPS- Washington, Area de compras y suministros).

El precio de las vacuna Gardasil para su venta al público en Argentina, ha sufrido una estrepitosa caída durante el mes de abril 2011 ya que paso de ser el mayor en el mundo con 808 dólares (ver tabla 5) a 387 dólares en mayo 2011. Esto podría ser explicado como consecuencia del anuncio oficial de la campaña de vacunación y de hecho ser un indicador del impacto indirecto de la misma. Por otra parte queda claro que el precio de las vacunas y medicamentos evidentemente no obedecen a razones científicas, máxime cuando consideramos que el costo conseguido por el Ministerio (18,9 dólares), de exactamente la misma vacuna, representa solo el 5% de su costo a público y debemos suponer que aún así están ganando dinero. En los países en vías de desarrollo, como el nuestro, el mayor número de casos de cáncer cervical se produce en mujeres que no tienen acceso a programas de prevención o atención médica adecuada. Considerando los valores de la vacuna, de no establecerse un plan de provisión pública, sólo podrán vacunarse precisamente aquellas personas que si pueden acceder al sistema de salud.

Tabla 5: Costo en dólares en diferentes países (costo de 3 dosis)³⁵

País	U\$S	País	U\$S	País	U\$S
Argentina	387 (808*)	Canadá	310	Filipinas	318
Alemania	620	España	604	Italia	371
Australia	354	Estados Unidos	360	Nicaragua	200
Bélgica	489	Francia	529		

* Nota: entre paréntesis figura el precio que estuvo vigente durante más de dos años hasta el 4 de abril de 2011 cuando fue actualizado.

Teniendo en cuenta que el Test del Papanicolaou y extendido cervical realizados correctamente, han dado resultados muy buenos de protección de cáncer cervical, la introducción de las vacunas contra el VPH participante en el 70% de CCU, llevarían a competir por los presupuestos existentes, especialmente en países de bajos ingresos, en desmedro de los programas de prevención del cáncer, con el agravante que no sabemos si será necesario adicionar una dosis de refuerzo de la vacuna, después de 10 años³⁶ Frente a esta disyuntiva todavía no sabemos cuál es la mejor conducta a seguir en nuestro país.

La promoción

La principal campaña en Argentina fue promovida a fines del año 2008, por una conocida ONG (LALCEC) y auspiciada por el fabricante de la vacuna.

Un cartel callejero de propaganda estimulaba a la vacunación masiva a jóvenes en una supuesta prevención del cáncer de útero. Pero como hemos visto, la vacuna no previene esta patología maligna, ya que sólo induce inmunidad frente a los virus 16-18, incluidos en la vacuna y causantes de un porcentaje en la posible producción del cáncer cervical. Por otro lado, como lo sentenció un tribunal de faltas "la vacunación no exime de continuar con los programas de test de Papanicolaou", que es la única herramienta en prevenir el cáncer cervical, en aquellas mujeres ya infectadas y en donde se demostró que la vacuna no posee eficacia.. Tampoco conocemos el tiempo de inmunización y por lo tanto el tiempo real de protección contra los virus 16 y 18 causantes del cáncer cervical y contra los virus 6 y 11, causantes de verrugas ano – genitales.

Es indispensable mantener e intensificar en el país los test de Papanicolaou y la detección de infecciones VPH únicas herramientas hasta ahora válidas en la prevención del cáncer cervical.

CONCLUSIONES

Como hemos detallado, quedan dudas sobre la real eficacia de la vacunación. Sin embargo hay algo bien claro, la vacuna bivalente o tetravalente es eficaz en prevenir las lesiones intra epiteliales de grado 2 y 3 , y adenocarcinoma "in situ" cervicales, en aquellas mujeres no infectadas previamente con los virus 6, 11, 16 y 18. Después de la infección la vacuna pierde notablemente eficacia. La otra duda es hasta cuánto dura la inmunidad: 10 años? Toda la vida? Se desconoce cuál será el comportamiento de otros virus de alto riesgo y su potencial cancerígeno y que no son protegidos por las dos vacunas existentes. Como ha quedado demostrado, los test de extendido cervical y tinción de Papanicolaou siguen siendo las herramientas más eficaces para la prevención del cáncer cervical para todas las mujeres y en todas sus edades; es cierto que la vacuna viene a completar un interesante espacio en la prevención del cáncer cervical. Sería muy recomendable intensificar los programas con el test de Papanicolaou, especialmente en las regiones del país más afectadas. Es interesante mencionar que países como Austria³⁷ han descartado la vacunación masiva, ya que han considerado que los beneficios posibles en el mejor escenario, 95% de vacunación a todas las niñas de 12 años y una eficacia del 100%, a los 52 años se obtendrá una disminución del cáncer uterino del 10%. Por lo tanto, nuevamente deberíamos preguntarnos qué puede agregar la vacuna en términos de muertes inevitables, frente a los programas de detección del test de Papanicolaou.

Bibliografía

1. ANMAT Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. www.anmat.gov.ar/especmed/especmed_asociaciones06.asp
2. ANMAT Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. www.anmat.gov.ar/especmed/especmed_monofarmaco08.asp
3. Anuncio de la presidenta C. Kirchner en la inauguración Instituto Nacional de Medicina Tropical. <http://www.tn.com.ar/salud/132442/incorporan-la-vacuna-contra-el-hpv-al-cronograma-oficial> (09/02/2011)
4. Polania L. Cervical Cancer prevention in Latin America: are pap tests enough?. International Health Central American Institute Foundation Coopesiba Barva Cliniuc. Weiss Cornell School of medicine. http://www.ihcai.org/Laura Polania Cornell 2001_cervical cancer San Pablo.pdf
5. Ministerio de Salud de la Nación. Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cérvico-uterino. Junio 2008. www.msal.gov.ar/cancer-cervico-uterino/
6. Giraudio N., Discacciati V, Bakalar K; Basualdo N Y Dreyer C. Barreras para el rastreo de cáncer de cuello uterino en la ciudad de Buenos Aires. Archivos de Medicina Familiar General. 2006; 3 (2): 7-21. www.revista.famfyg.org.ar/index.php/Archivos/article/viewFile/43/45

7. Cervical Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008 Summary. GLOBOCAN 2008 <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/cervix.asp>
8. IARC Handbooks of Cancer Prevention Volume 10: Cervix cancer screening. Chapter 1. Cervical cancer and screening. <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/prev/handbook10/handbook10-chap1.pdf>
9. Tonon S, Picconi M., Zinovich J. et al. Human papillomavirus cervical infection in Guaraní Indians from the rainforest of Misiones, Argentina. International Journal of Infectious Diseases 2004, 8: 13-19
10. C. Teitelbaum. Qué se puede esperar de una vacunación obligatoria preventiva del cáncer de cuello de útero?. Conocimientos, riesgos, dudas y alternativas. <http://es.sott.net/articles/show/4637-Que-se-puede-esperar-de-una-vacunacion-obligatoria-preventiva-del-cancer-de-cuello-de-utero-Conocimientos-riesgos-dudas-y-alternativas>
11. Vacuna frente al virus del papiloma humano. Centro Andaluz de Información de Medicamentos CADIME. Boletín Terapéutico Andaluz , 2007; 23 (4)
12. Vacuna del virus del papiloma humano para los genotipos 6, 11, 16 y 18 (Gardasil). Rev Prescrire 2007; 27 (280):89-93. Traducido por Boletín Fármacos 2007; 10 (5): 15
13. WHO. Human Papillomavirus (HPV) Vaccine. Background Paper. September 2008. <http://www.who.int/inmunization/documents/HumanPapillomavirusVaccineBackgroundPaper2008.pdf>
14. Notas Farmacoterapéuticas. Vacunas frente al virus del papiloma humano. Servicio Madrileño de Salud. 2008; 15 (5): 17-18 <http://www.infodoc.org/notas/NF-2008-5%20VirusPapilomaHumano.pdf>
15. Información básica sobre el cáncer de cuello uterino EEUU. CDC. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. 21/10/09. http://www.cdc.gov/spanish/cancer/cervical/basic_info/
16. Dunne E, Unger E, Stenberg M, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. Jama 2007; 297: 813-819
17. Los virus del papiloma humano y el cáncer. National Cancer Institute. 21/10/09 <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/hojas-informativas/VPHrespuestas>
18. Anttila A, Ronco G, Clifford G et al Cervical cancer screening programmes and policies in 18 european countries. Brit. J. Cancer 2004;91:937-941
19. Proyecto de ley: Creación del Programa Nacional de detección temprana, diagnóstico y tratamiento del cáncer de cuello uterino. Argentina. 28/05/2007 <http://www1.hcdn.gov.ar/proyxml/expediente.asp?fundamentos=si&numexp=2534-D-2007>
20. Gardasil (human papillomavirus quadrivalent [types 6, 11, 16, 18] vaccine, recombinant): product information and supporting documents. Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm094042.htm>. Accessed July 27, 2009
21. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C. Postlicensure Safety Surveillance for Quadrivalent Human Papillomavirus Recombinant Vaccine. JAMA 2009; 302: 750-757
22. Laucirica, R Tambouret R and Schwartz MR. New FDA approvals of HPV vaccines. PAP/NGC.R Programs Review. Cap today. January 2010. <http://www.cap.org/apps/>
23. FDA approves new indication for Gardasil to prevent genital warts in men and boys. 2009. Disponible en: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM094042>
24. Cuschieri K Should boys receive the human papillomavirus vaccine? BMJ 2009;339:b4921
25. FDA New Releases. FDA approves new vaccine for the prevention of cervical cancer. Oct 16, 2009. www.fda.gov
26. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et AL "Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. Engl J Med. 2007;356(19):1928-43
27. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions (FUTURE II) N Engl J Med. 2007 May 10;356 (19):1915-27.
28. Paavonen J, Jenkins D, Bosch X, Naud P, Salmeron J, et al for VPH PATRICIA study group. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind randomised controlled trial. Lancet.2007; 369: 2161-70.
29. Paavonen J, N. P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, et al Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women Lancet. 2009 Jul 25; 374 (9686):301-14.
30. EMEA The European Agency for the Evaluation of Medical Products. Gardasil: Ficha Técnica Disponible en: <http://www.emea.eu.int/>
31. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine JAMA 2009;302:750-7
32. Slade B, Leidel L, Vellozzi C et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. Jama 2009; 302: 750-757
33. Reports of Health Concerns Following HPV Vaccination. <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/hpv/gardasil.html>
34. Agenda Farmacéutica Kairos. Clyná S.A. Ciudad de Buenos Aires. Disponible en: <http://ar.kairosweb.com/> (accedido 3 de mayo)
35. PHARMA Israel Drug Bulletin. Human papillomavirus vaccines. Vol.15, Bulletin Nº 90. April-May 2009
36. Suba EJ, Raab SS, on behalf of the Viet/American Cervical Cancer Prevention Project. HPV vaccination: waiting for evidence of effectiveness. Lancet 2010; 375: 639-40
37. Mème une vaccination systématique par un Gardasil supposé efficace n'aurait qu'un faible impact sur l'incidence du cancer du col de l'utérus, selon une modélisation autrichienne. Pharmacritique 2008. <http://pharmacritique.20minutes-blogs.fr/archive/2008/07/02/meme-une-vaccination-systematique-par-un-gardasil-suppose-ef.html>

Folia Doc

Editores Responsables: Dr. Jorge R. Ochoa (Fundación FEMEBA) Prof. Dr. Héctor O. Buschiazzi (Fundación FEMEBA)

Directora: Prof. Dra Perla M. de Buschiazzi

Redacción y Coordinación: Dr. Martín Cañas, Prof. Dr. Héctor O. Buschiazzi. Parte de este Boletín fue elaborado en conjunto con Mariana Caffaratti y María Rosa Mazzieri, del CIME de la Universidad de Córdoba, como parte del trabajo presentado por Argentina en el "Taller Editorial de Boletines Independientes de Medicamentos" organizado por la International Society of Drug Bulletins (ISDB). 4 y 5 de noviembre de 2009. Bogotá, Colombia.