



6° Congreso Argentino de Pediatría General Ambulatoria

19, 20 y 21 de noviembre de 2014

Sedes: Sheraton Buenos Aires Hotel & Convention Center
Ciudad de Buenos Aires



ACTUALIZACIÓN EN INMUNIZACIONES

Vacuna para Virus de Papiloma Humano (VPH)

Dr. Alejandro Ellis

Jefe de Sección Infectología pediátrica. CEMIC-Hospital Universitario

Médico Infectólogo Infantil del Sanatorio Mater Dei

Miembro del Comité Nacional de Infectología de la Sociedad Argentina de
Pediatría

aellis@fibertel.com.ar

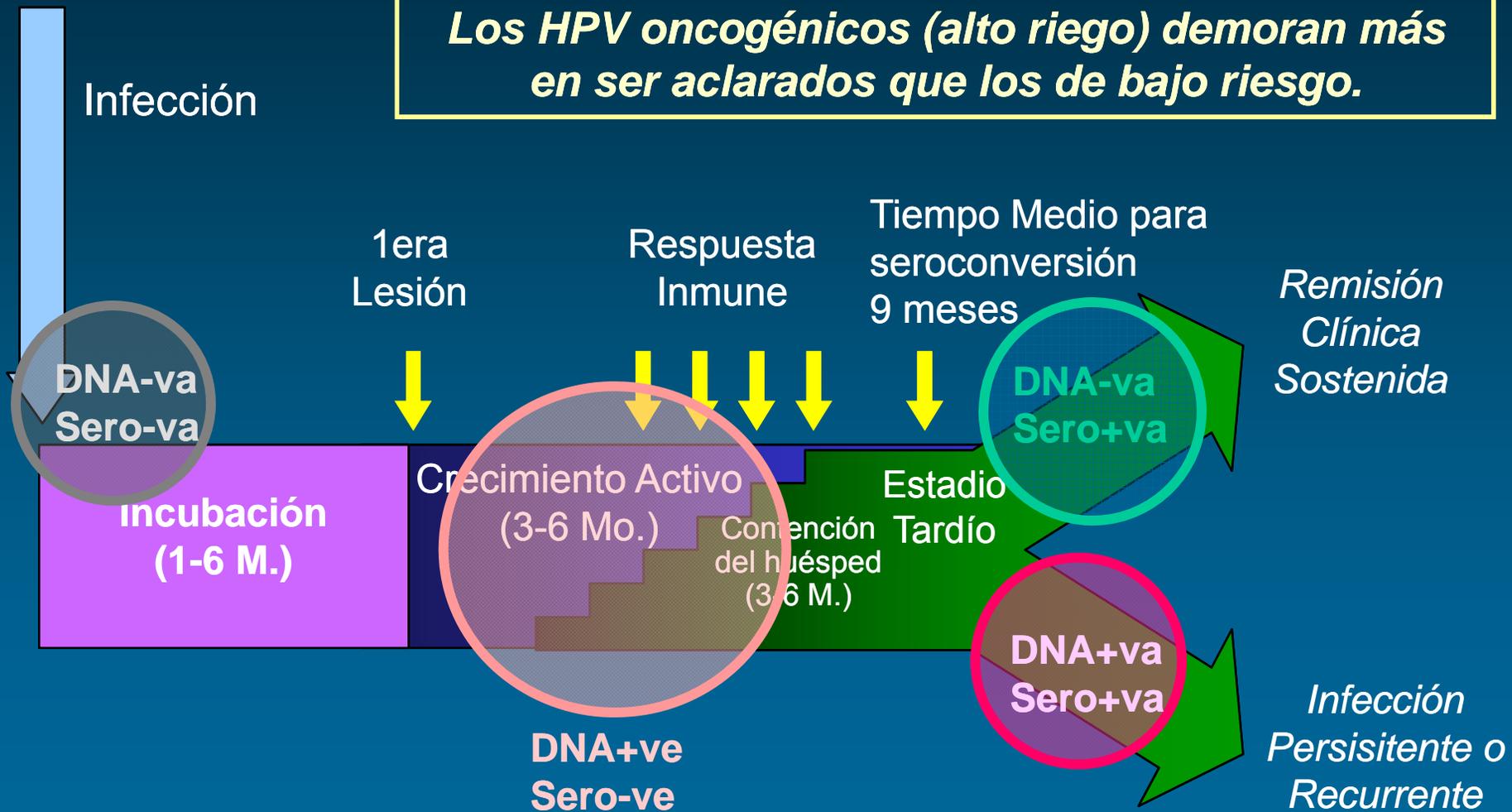
Adquisición de la Infección por VPH

- La infección genital con VPH oncogénicos es una de las infecciones mas fácilmente transmitidas.
- La adquisición de la infección es por el mero contacto piel–piel. (no requiere penetración).
- ~ 50% de las mujeres con vida sexual activa se infectarán con VPH oncogénico en algún momento de la vida, y generalmente, ocurre cerca del inicio de su vida sexual.
- Los preservativos reducen el riesgo pero no son totalmente efectivos.
- Cualquiera con una vida sexual activa tiene riesgo de infectarse con VPH oncogénico.



Historia Natural de la Infección por HPV Oncogénico

Los HPV oncogénicos (alto riesgo) demoran más en ser aclarados que los de bajo riesgo.

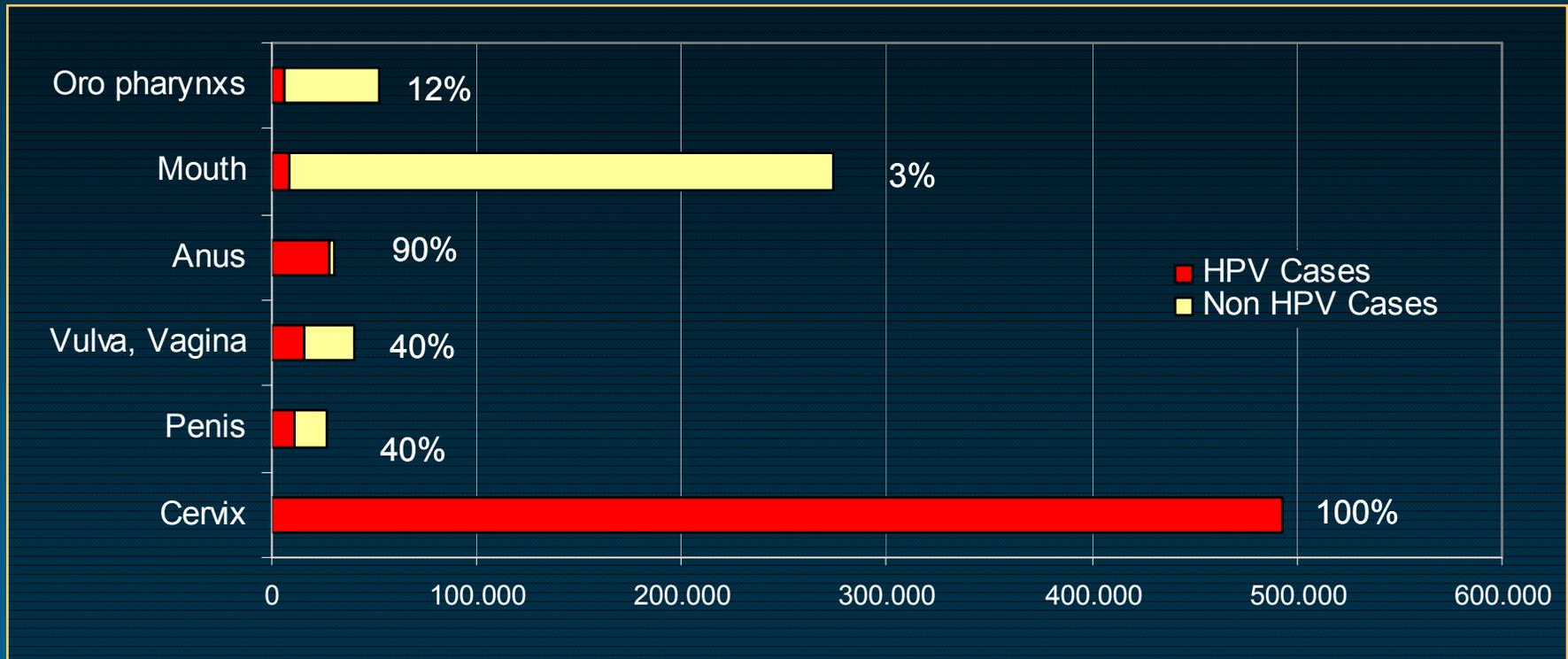


Adapted from Stanley M.

Mortalidad materna y mortalidad por cáncer de cérvix – Datos globales

	COMPLICACIONES RELACIONADAS CON EL EMBARAZO (MORTALIDAD MATERNA)	CÁNCER CERVICOUTERINO
DEFUNCIONES ANUALES	358.000 mujeres MUEREN ANUALMENTE	270.000 mujeres MUEREN ANUALMENTE
TENDENCIAS DE LA MORTALIDAD	↓ 34% DISMINUCIÓN DE LA MORTALIDAD 1990-2008	↑ 45% AUMENTO DE LA MORTALIDAD 1990-2008
¿ASIGNACIÓN DE PRIORIDADES EN EL OBJETIVO DE DESARROLLO DEL MILENIO (ODM)?	SI (ODM 5: MEJORAR LA SALUD MATERNA (PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES RELACIONADAS CON EL EMBARAZO)	NO
INVERSIÓN ANUAL ACTUAL EN EL MUNDO EN DESARROLLO	\$12.000 millones	??? NO SE CONOCEN LAS CIFRAS EXACTAS

Impacto Sanitario del Cáncer Asociado a VPH



Parkin DM, 2006, Int. J. Cancer



Harald zur Hausen

Premio compartido. Premio Nobel Fisiología y Medicina 2008.

German Cancer Research Centre
Heidelberg, Alemania.

Progresión desde la Infección por VPH al CCU

- Los VPH oncogénicos son necesarios pero no son suficientes para causar CCU^{1,2,3}
 - ✓ El ADN de VPH oncogénico se encontró en el 99.7% de las muestras de cáncer de cuello uterino^{4,5}
- Por cada **1 millón** de mujeres con infección por VPH:⁶
 - ✓ 100,000 desarrollarán lesiones precancerosas
 - ✓ **8,000** desarrollarán carcinoma in situ (CIS)
 - ✓ 1,600 desarrollarán Cáncer Cervical Invasor a no ser que las lesiones precancerosas y el CIS sean detectadas y tratadas
- El CCU es un resultado relativamente raro de las frecuentes infecciones por VPH oncogénicos⁷



Terminología citológica e histológica

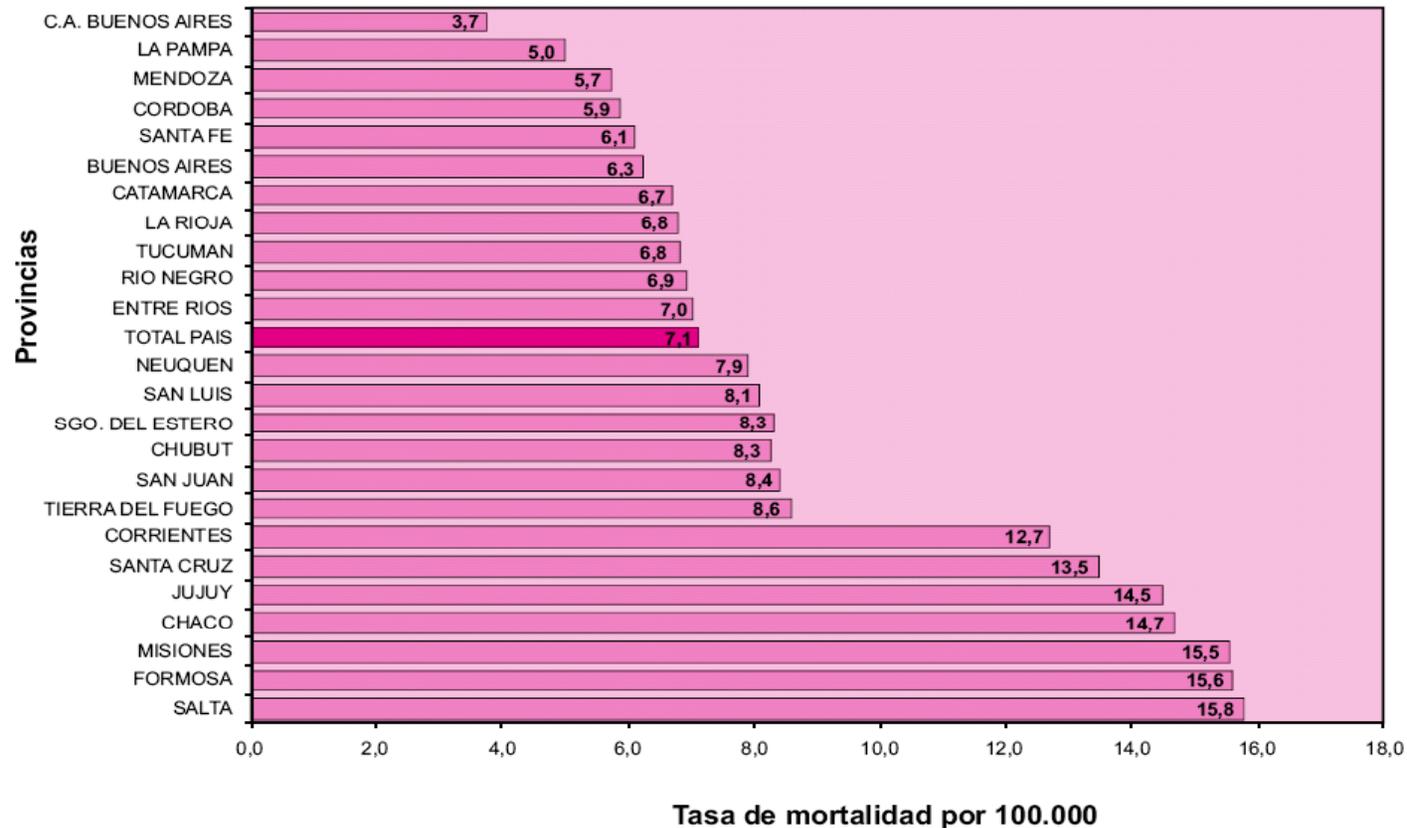
Términos citológicos (Papanicolau)	Términos histológicos (biopsia)	
	Sistema Bethesda	Clasificación CIN
Normal	Normal	Normal
ASC-US	Inflamatorio/ reacciones reparativas	Inflamatorio/ reacciones reparativas
LSIL	CIN1	Displasia leve
	CIN2	Displasia moderada
HSIL	CIN3	Displasia severa; carcinoma <i>in situ</i>
	Cáncer cervical invasivo	Cáncer cervical invasivo

ASCUS = Células escamosas atípicas de significado indeterminado
 LSIL o HSIL – lesión intraepitelial escamosa de bajo o alto grado

Solomon D y colab. JAMA 2002; 287: 2114-9.

Tasa de mortalidad por CCU en Argentina

Argentina. Tasa de mortalidad por cáncer de cuello de útero estandarizada por edad, por jurisdicción. 2003-2005



Fuente: elaboración propia en base a datos suministrados por la DEIS, Ministerio de Salud.

VPH - Infecciones de alto y bajo riesgo

ALTO RIESGO



- **16,18,31,33,35,39,45,** 51,52,56,58,59,68,73, 82.
- Lesiones genitales de bajo y alto grado.
- Ca cervical
- Ca anogenital

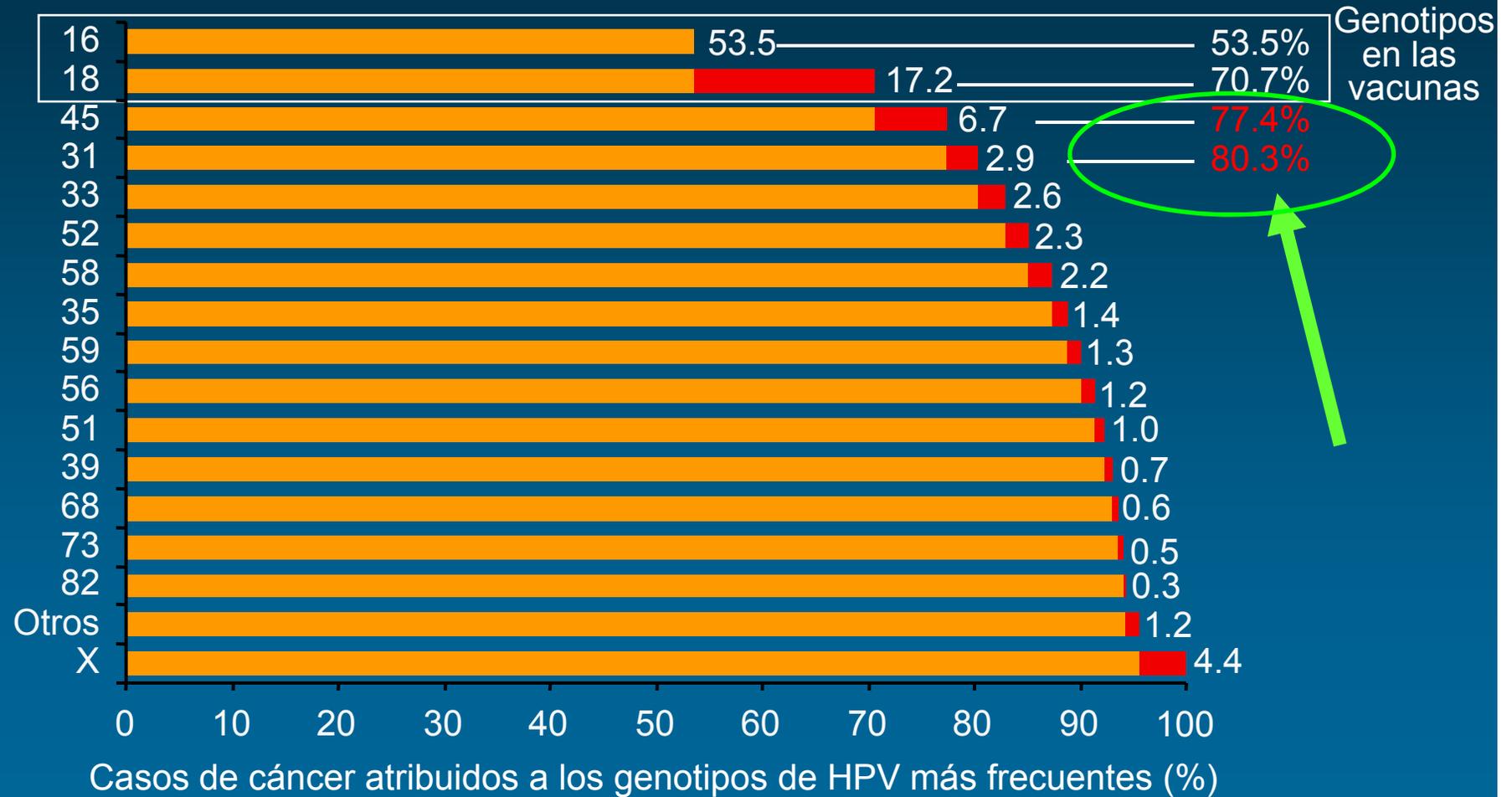
BAJO RIESGO



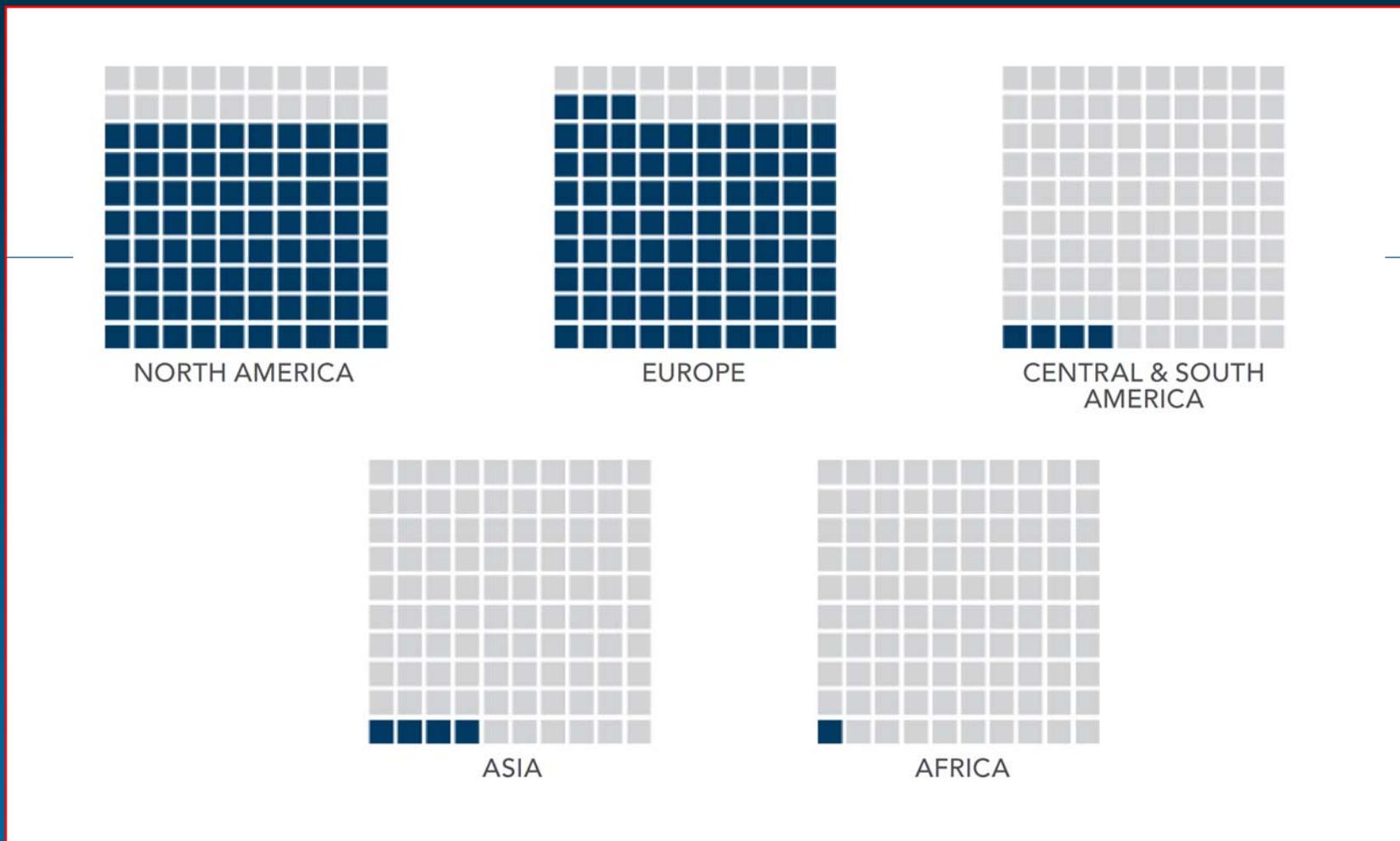
- **6,11,40,42,43,44,54,** 61,70,72,81,CP6108.
- Lesiones genitales de bajo grado
- Verrugas genitales
- Papilomatosis respiratorias recurrente (6,11)

Tipos de HPV en cáncer de cuello uterino

Genotipos de HPV



Porcentaje de la población cubierta por registros poblacionales de cáncer por región



Tratamiento de las lesiones intraepiteliales y sus consecuencias

- Los tratamientos usados en las LIE consisten en extraer o destruir las lesiones ya que no hay droga que elimine la infección viral. El cuello del útero tiene una función muy importante a nivel reproductivo para mantener y llevar adelante un embarazo. La incidencia de complicaciones de un cono quirúrgico son:
 - Parto prematuro: RR (riesgo relativo) 2,59
 - Recién nacido de bajo peso: RR 2,53
 - Mortalidad perinatal: RR 1,89

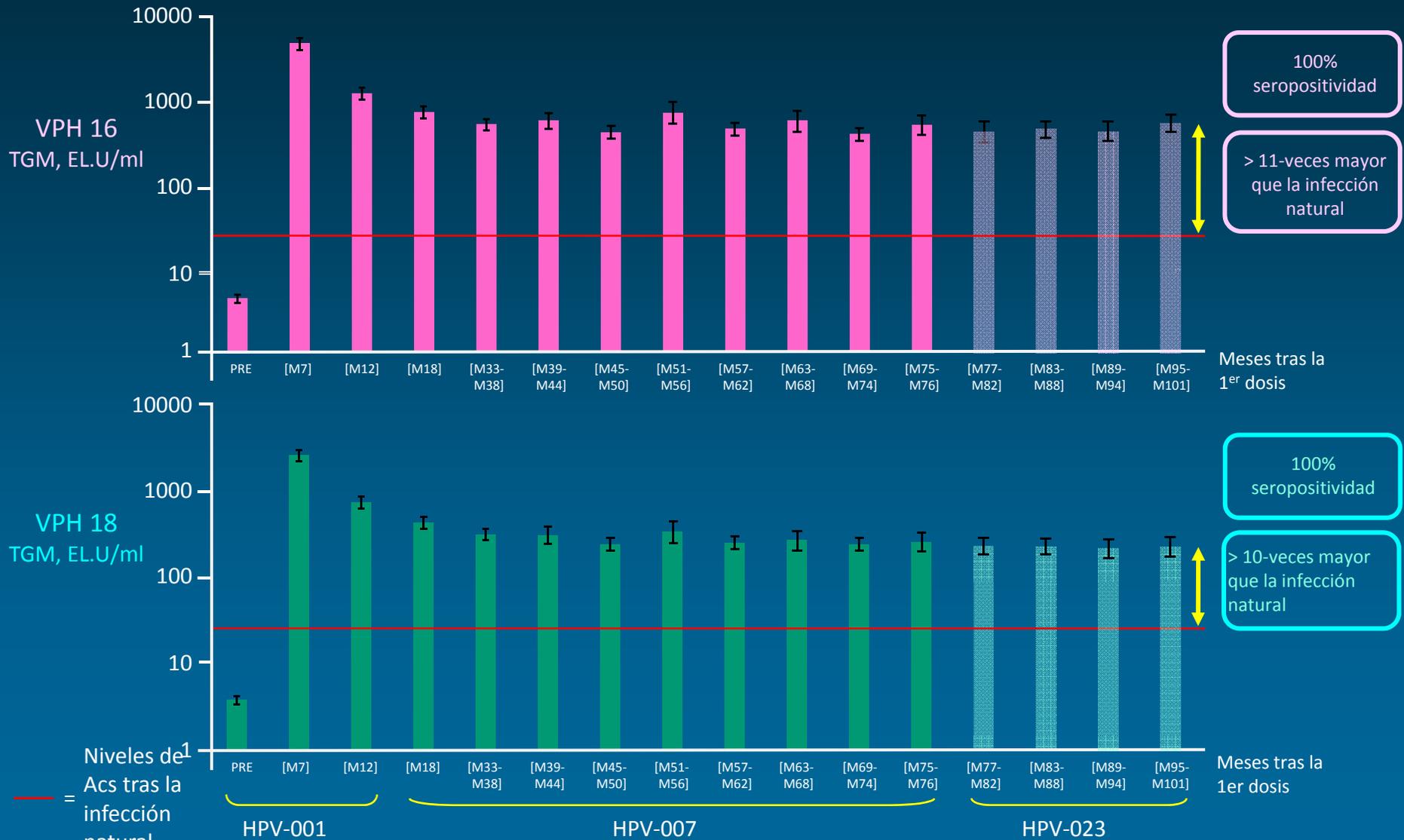


Las mujeres permanecen en riesgo: epidemiología



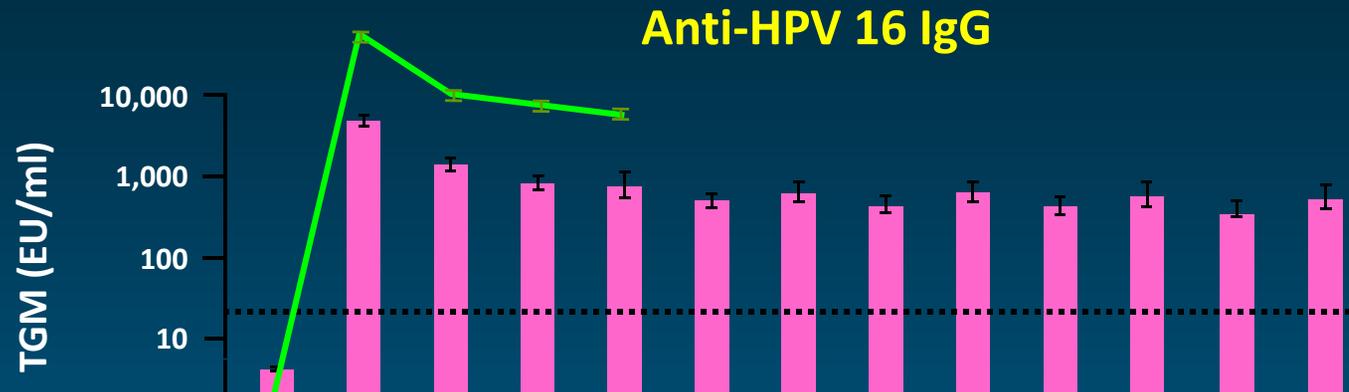
Adaptado de: M. Schiffman, S. K. Kjaer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 14 (2003)

Vacuna bivalente contra HPV: niveles altos y sostenidos de anticuerpos contra los VPH 16/18* hasta 8,4 años

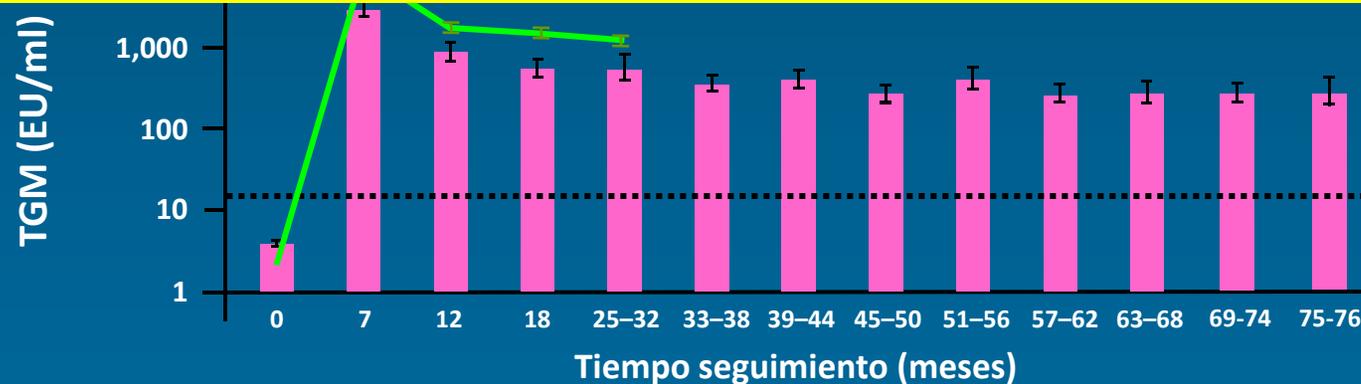


PRE = pre-vacunación; * Por ELISA. Adaptado de Roteli-Martins CM, et al. ESPID 2010; Presentación oral. Data on file: GSKBio_WWMA_DoF051_1_2010.

Cinética de la respuesta inmune en niñas de 10-14 años con respecto a las mujeres de 15 a 25 años



Los Títulos Geométricos Medios en ♀ de 10-14 años son al menos 2 veces mayores que los observados en el grupo de 15-25 años de edad



Harper D et al. Lancet 2006;367:1247-1255; Presentation Gall S, AACR, Los Angeles, April 14-18, 2007; Rombo L, ESPID, Porto, Portugal, May 2-4, 2007, Harper DM, Dubin G. ESGO, Berlin, Germany, October 28 - November 1, 2007, Late breaker Abstract, Wheeler CM, et al. ESPID, Graz, Austria, May 13-17, 2008; Poster Abstract 698; Schwarz TF, Descamps D. ESPID, Graz, Austria, May 13-17, 2008;

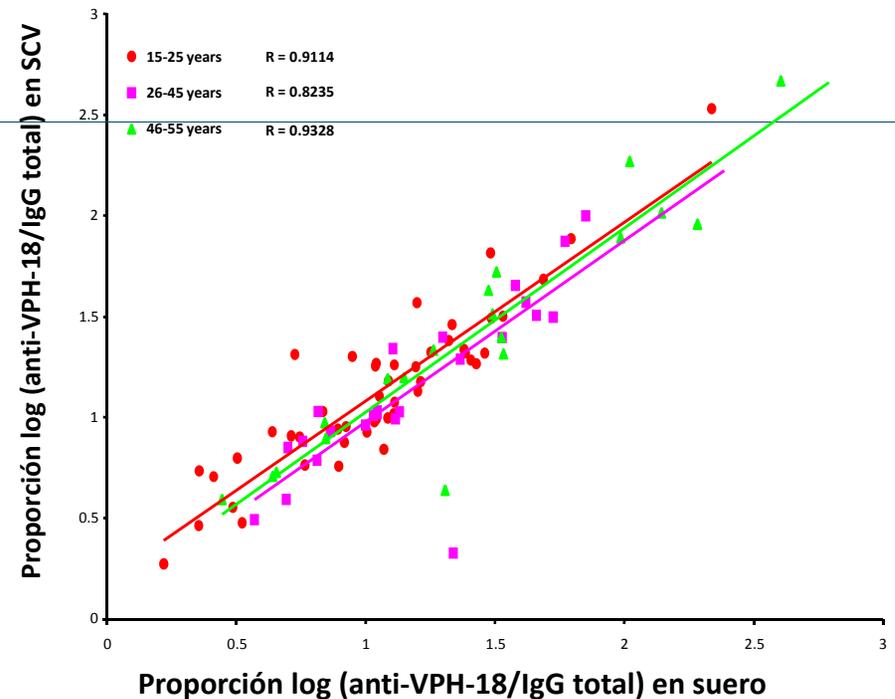
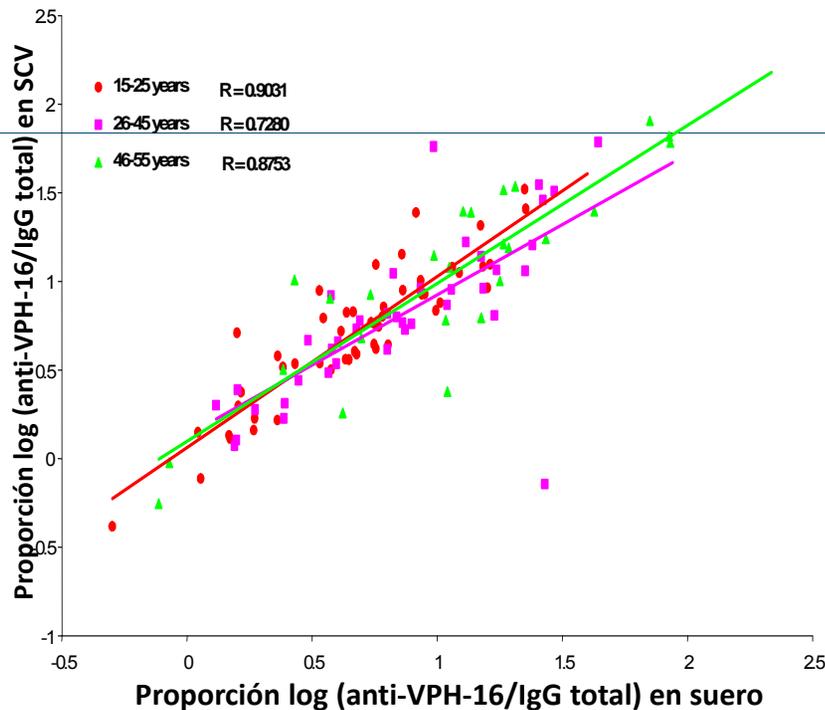
Correlación entre niveles de anticuerpos en suero y secreción cérvico-vaginal

VPH- 014 (mujeres de 15-55 años)

Anti-VPH 16

Mes 24

Anti-VPH 18

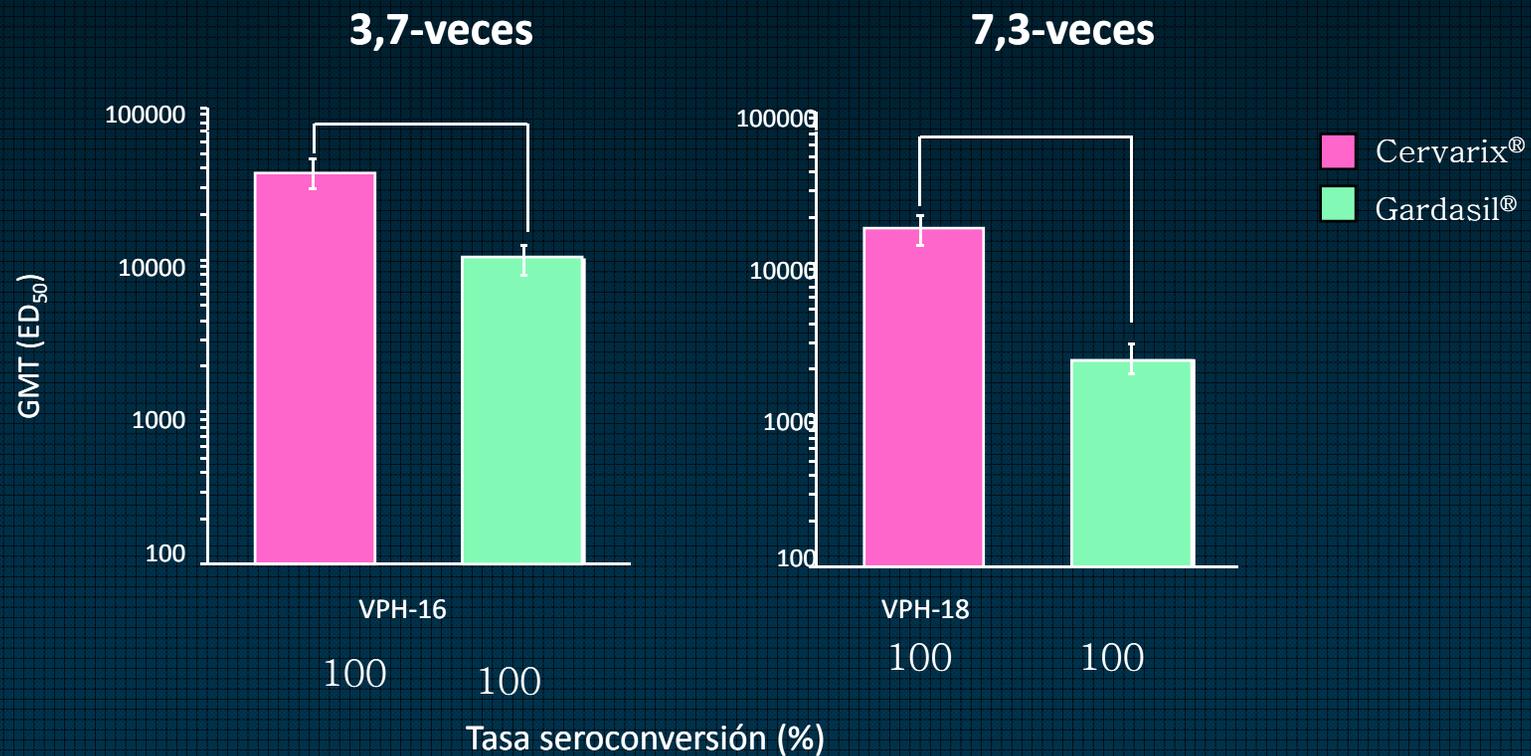


Mayores niveles Ab en suero → Mayores niveles Ab en mucosa – donde son más necesarios

Presentación de Schwarz TF at Eurogin 2007; Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Vaccine 2006;24(Suppl 3):S106; Giannini SL, et al. Vaccine 2006;24:5937; Schwarz TF, et al. Vaccine 2009;27:581-7

Respuestas de anticuerpos neutralizantes (mes 7) en mujeres de 18- 26 años

Cohortes ATP



Cervarix® es una marca del grupo de compañías GlaxoSmithKline.

Gardasil® es una marca registrada de Merck & Co. Inc.

Einstein MH, y cols. Human Vaccine 2009;5:705-19.

Perfil de seguridad de las vacunas contra VPH

Reacciones locales	Cervarix®	Gardasil®
Dolor	92% *	71,6% *
Dolor que impide la actividad	~ 6%	~ 6%
Eritema	44,3%	< 25%
Tumefacción	36,5%	25%
Reacciones sistémicas		
Fiebre	10%	10%
Mialgia	27,6%	19,6%
Fatiga	49,8%	39,8%

* Corta duración y resolución espontánea

GACVS concluyó en marzo del 2014 que ambas vacunas contra VPH continúan teniendo un excelente perfil de seguridad

WHO Global Advisory Committee for Vaccine Safety (GACVS)

Eficacia en el seguimiento a largo plazo de la vacuna bivalente contra VPH

	Análisis final del estudio (seguimiento a 39,4 meses)				
	CERVARIX®		Control		% Eficacia (IC 96,1%)
	N	n	N	n	
CIN 3+ ⁽¹⁾	5449	3	5436	23	87,0% (54,9; 97,7)

Paavonen J et al Lancet 2009;374:301-14

	Análisis de fin del estudio (seguimiento a 4 años)				
	CERVARIX®		Control		% Eficacia (IC 95%)
	N	n	N	n	
CIN 3+ ⁽¹⁾	5466	3	5452	44	93,2% (78,9; 98,7)

Lehtinen M et, Lancet Oncology 2012;13:89-99

(1) TVC no expuesta: Incluye todas las mujeres vacunadas (quienes recibieron al menos una dosis de la vacuna) quienes tengan citología normal, fueron ADN-HPV negativas para los 14 tipos de HPV oncogénicos y seronegativas para HPV-16 y HPV-18 en el nivel basal.

Datos básicos para los “inputs” de un modelo de costo-efectividad

Parámetros a incluir	Valores establecidos
Vacunación	
Duración de la protección de la vacuna	Toda la vida
Edad de vacunación en años	12
Cobertura de vacunación	100%
Eficacia: HPV-16/18 (ambas vacunas)	98.0%
HPV-16/18 vacuna adjuvantada-AS04	
Eficacia: genotipos oncogénicos no vaccinales	
CIN1	47.7% (95% CI: 28.9%, 61.9%)
CIN2+	68.4% (95% CI: 45.7%, 82.4%)
HPV-6/11/16/18	
Eficacia: genotipos oncogénicos no vaccinales	
CIN1	23.4% (95% CI: 7.8%, 36.4%)
CIN2+	32.5% (95% CI: 6.0%, 51.9%)
Eficacia de la vacuna cuadrivalente para 6/11	98.0%

Kohli et al. BMC Public Health 2012, 12:872-89

TVC-naïve independiente del genotipo 93,2% (IC 95% 78,9-98,7)

TVC-naïve independiente del genotipo 43,0% (IC 95% 13,0-63,2)

Resumen de diferentes estudios de eficacia de la vacuna VPH 6/11/16/18 en hombres

	Giuliano	Palefsky	Goldstone
Población	Por-protocolo (16-26 años)	Por-protocolo (16-26 años)	Por-protocolo* (16-26 años)
Lesiones genitales externas	90.4% (IC 95% 69.2-98.1)		
Neoplasia anal intraepitelial	77.5% (IC 95% 39.6-93.3)	91.7% (IC 95% 44.6-99.8)	
Condiloma acuminado	89.4% (IC 95% 65.5-97.9)		

* Post-hoc análisis

Crosignani et al. BMC Public Health 2013, 13:642-53



Recomendaciones de la vacuna VPH 6/11/16/18 en varones



- El 25 de Octubre de 2011 la ACIP – CDC establece la vacunación rutinaria en varones.
- En 2012 la Academia Americana de Pediatría avala esta recomendación.
- Los varones de 11-12 años deben ser inmunizados con 3 dosis de VPH4 administrada en esquema 0-1 a 2 y 6 meses (IM). Podría ser administrada a partir de los 9 años.
- Todos los niños y hombres de 13 a 21 años que no hayan sido inmunizados previamente o completado esquemas deben recibir la vacuna VPH4.
- Los varones de 22 a 26 años que no hayan sido inmunizados previamente o no hayan completado esquemas pueden recibir la vacuna VPH4. En este grupo no se justifica como costo-efectiva.
- Los varones VIH+ de 9-26 años deben vacunarse.

Eficacia de la vacuna adjuvantada VPH 16/18 AS04 contra los genotipos de VPH de bajo riesgo. Estudio randomizado PATRICIA: una observación inesperada

TVC-naïve	Casos	Tasa	Casos	Tasa	Eficacia (IC 95%)
HPV-6/11	74	0.37	112	0.57	34.5% (11.3 to 51.8)
HPV-6	61	0.31	93	0.47	34.9% (9.1 to 53.7)
HPV-11	14	0.07	20	0.10	30.3% (-45.0 to 67.5)
HPV-34	9	0.04	13	0.07	31.1% (-74.2 to 74.0)
HPV-40	14	0.07	12	0.06	-16.1% (-174.9 to 50.2)
HPV-42	20	0.10	12	0.06	-66.1% (-272.6 to 22.7)
HPV-43	22	0.11	22	0.11	0.4% (-88.5 to 47.4)
HPV-44	30	0.15	31	0.81	3.7% (-64.5 to 43.7)
HPV-53	137	0.69	185	0.25	26.7% (8.1 to 41.7)
HPV-54	76	0.38	65	0.33	-16.5% (-64.8 to 17.5)
HPV-70	34	0.17	46	0.23	26.5% (-17.0 to 54.3)
HPV-74	31	0.16	61	0.31	49.5% (21.0 to 68.3)

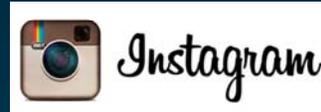
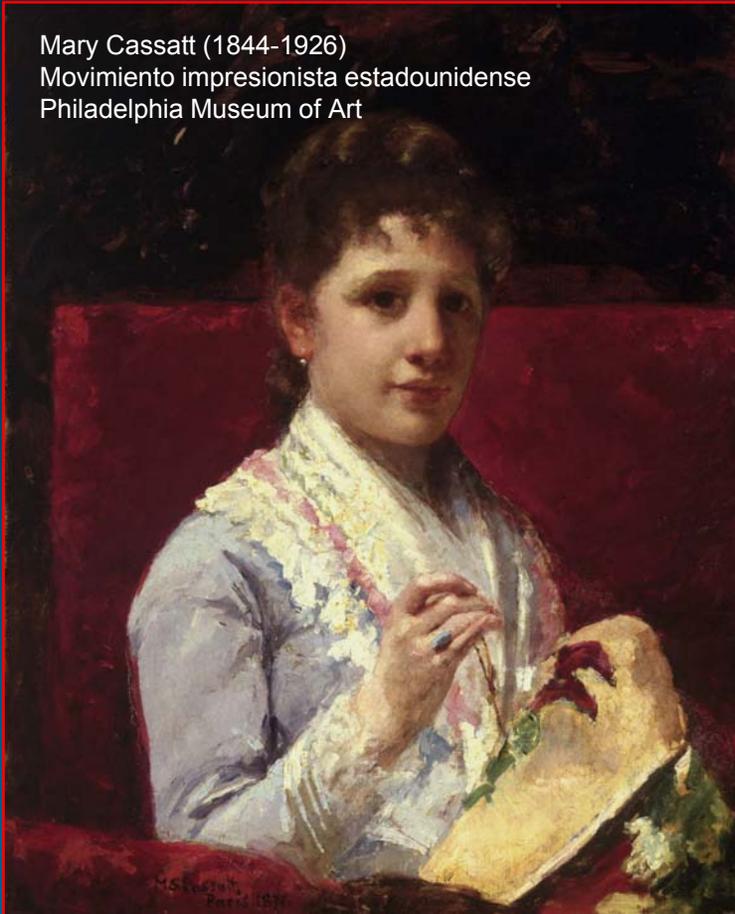
Szareweski A. et al. Efficacy of the HPV – 16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine Against Low-Risk HPV Types (PATRICIA Randomized Trial): An Unexpected Observation. *JID* 2013;208:1391-1396.

Mortalidad materna y mortalidad por cáncer de cérvix – Datos globales

	COMPLICACIONES RELACIONADAS CON EL EMBARAZO (MORTALIDAD MATERNA)	CÁNCER CERVICOUTERINO
DEFUNCIONES ANUALES	358.000 mujeres MUEREN ANUALMENTE	270.000 mujeres MUEREN ANUALMENTE
TENDENCIAS DE LA MORTALIDAD	↓ 34% DISMINUCIÓN DE LA MORTALIDAD 1990-2008	↑ 45% AUMENTO DE LA MORTALIDAD 1990-2008
¿ASIGNACIÓN DE PRIORIDADES EN EL OBJETIVO DE DESARROLLO DEL MILENIO (ODM)?	SI (ODM 5: MEJORAR LA SALUD MATERNA (PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES RELACIONADAS CON EL EMBARAZO))	NO
INVERSIÓN ANUAL ACTUAL EN EL MUNDO EN DESARROLLO	\$12.000 millones	??? NO SE CONOCEN LAS CIFRAS EXACTAS

¿Qué hacían las chicas los sábados por la noche?

Mary Cassatt (1844-1926)
Movimiento impresionista estadounidense
Philadelphia Museum of Art



Cocktail explosivo

Hay excepciones en este mundo moderno:

Mis 2 nenas

HPV FREE



Propósitos y objetivos de la introducción de la vacuna para VPH

PROPÓSITOS

- El propósito de la introducción de la vacuna contra VPH es la reducción de la incidencia y la mortalidad por CCU en las mujeres residentes en la Argentina.
- Esta vacuna se incorporó al Calendario Nacional de Vacunación, para su uso en todas las niñas a los 11 años de edad.
- La disminución de la incidencia de CCU será abordada de forma integral; por la **prevención primaria** a través de la vacunación, la **prevención secundaria** a través de la pesquisa poblacional (examen de Papanicolaou- PAP- test de VPH), que han de ser reforzadas por el Ministerio de Salud de La Nación, para maximizar su impacto.

Propósitos y objetivos de la introducción de la vacuna para VPH

OBJETIVOS

- Lograr coberturas mayores o iguales al 95% con tres dosis en las niñas de 11 años de edad residentes en Argentina.

POBLACIÓN OBJETIVO

- Niñas de 11 años de edad residentes en Argentina.

META

- Vacunar al 100% de la población objetivo.

Propósitos y objetivos de la introducción de la vacuna para VPH

ACCIONES

- El esquema completo de vacunación para VPH comprende la aplicación de tres dosis en un esquema 0, 1 y 6 meses.
- Serán incluidas todas las niñas que hayan cumplido 11 años de edad nacidas a partir del 1° de enero del año 2000.
- Si las niñas se **presentan a vacunar tardíamente** con más de 11 años, **pero pertenecen a la cohorte 2000**, deberán ser inmunizadas.
- La segunda dosis deberán recibirla al mes de la primera y la tercera, 6 meses después de la primer dosis.
- El intervalo mínimo entre 1° y 2° dosis es de 4 semanas (1 mes) y entre la 2° y 3° dosis de 5 meses.

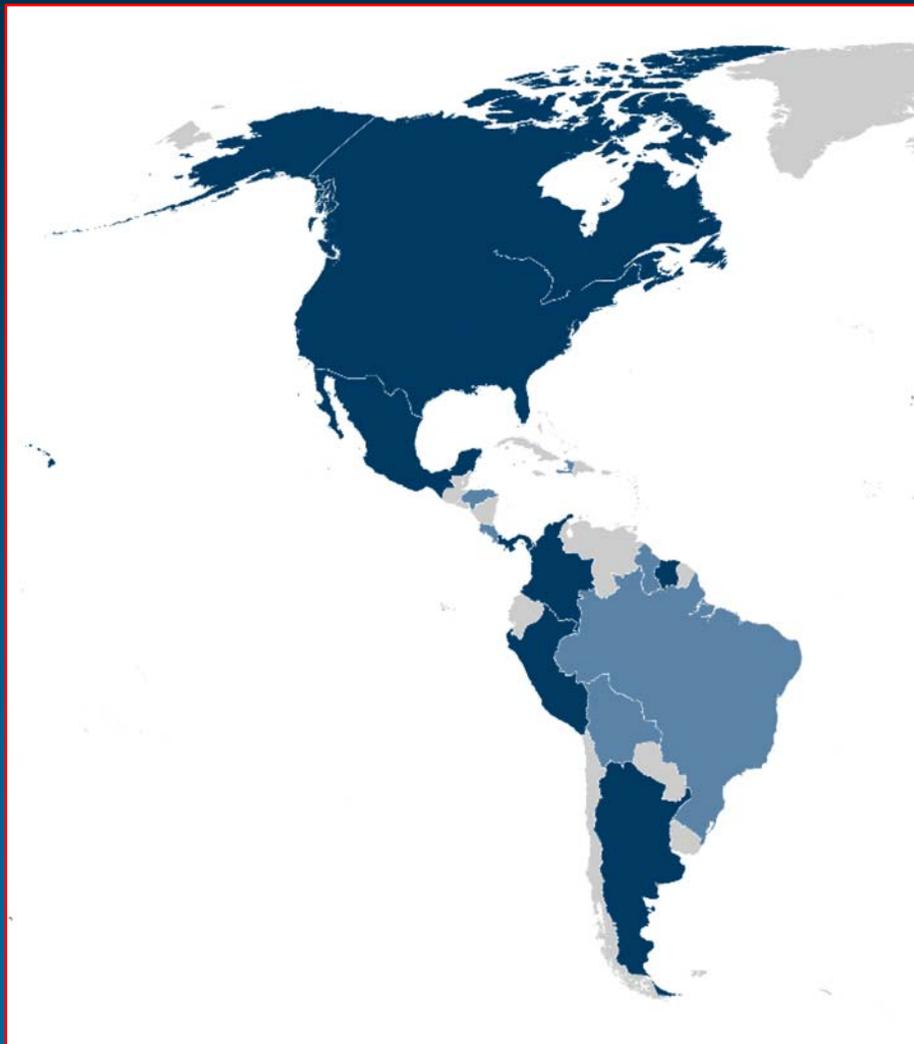
VACUNACIÓN CONTRA VPH (VIRUS PAPILOMA HUMANO)

Reporte acumulado según año de nacimiento

	POBLACIÓN	1° dosis	%	2° dosis	%	3° dosis	%
Niñas 2000	26740	23668	88,5	21780	81,5	18192	68,0
Niñas 2001	25025	19800	79,1	18205	72,7	15299	61,1
Niñas 2002	25526	20756	81,3	18861	73,9	14975	58,7
Niñas 2003	25612	3874	15,1	2620	10,2	1011	3,9

Fuente: Software SICAP. Santa Fe. 5 de Noviembre de 2014.

Introducción de la vacuna VPH según tipo de programa en América



Resolución N° 563/2011
Ministerio de Salud - Salud Pública
Buenos Aires, 10 de Mayo de 2011
Boletín Oficial: 13-05-2011

- Programas nacionales: Vacuna de VPH en las normas nacionales de vacunación y disponible para población limitada o universal del sector público.
- Programas piloto: vacuna de VPH disponible a través de programas o demostración de proyectos organizados por el Ministerio de salud o organizaciones no gubernamentales.
- Sin programa de vacuna para VPH.

Estrategias para mejorar la vacunación en el adolescente



- Utilizar toda visita del paciente como oportunidad para verificar el certificado de vacunación y ofrecer las vacunas (esencial para hepatitis B y VPH).
- Recomendaciones del proveedor de la vacuna para incrementar la aceptación por parte del adolescente.
- Utilizar registros electrónicos para establecer recordatorios de necesidad de vacunación.
- Comunicación a través de adolescentes amistosos.
- Utilizar tiempos de visita solo para el tema inmunizaciones.
- Estrategias entre el área de salud y escolar para incrementar las coberturas vaccinales.
- Estrategias del sistema de salud (vacuna como requerimiento escolar).
- Recursos públicos para la vacunación del adolescente.

El futuro depende de nosotros como comunidad y visión de país

- Hacia el 2030, se espera que el cáncer cervical provoque el fallecimiento de mas de 474.000 mujeres por año en el mundo y que el 95% de ellas ocurran en los países de bajos y medianos ingresos.



- Las acciones que hoy tomemos los pediatras argentinos con las herramientas con las cuales disponemos evitarán mas del 90% de esas muertes en las mujeres que hoy en día son niñas nacidas después del 1 de enero del 2000.

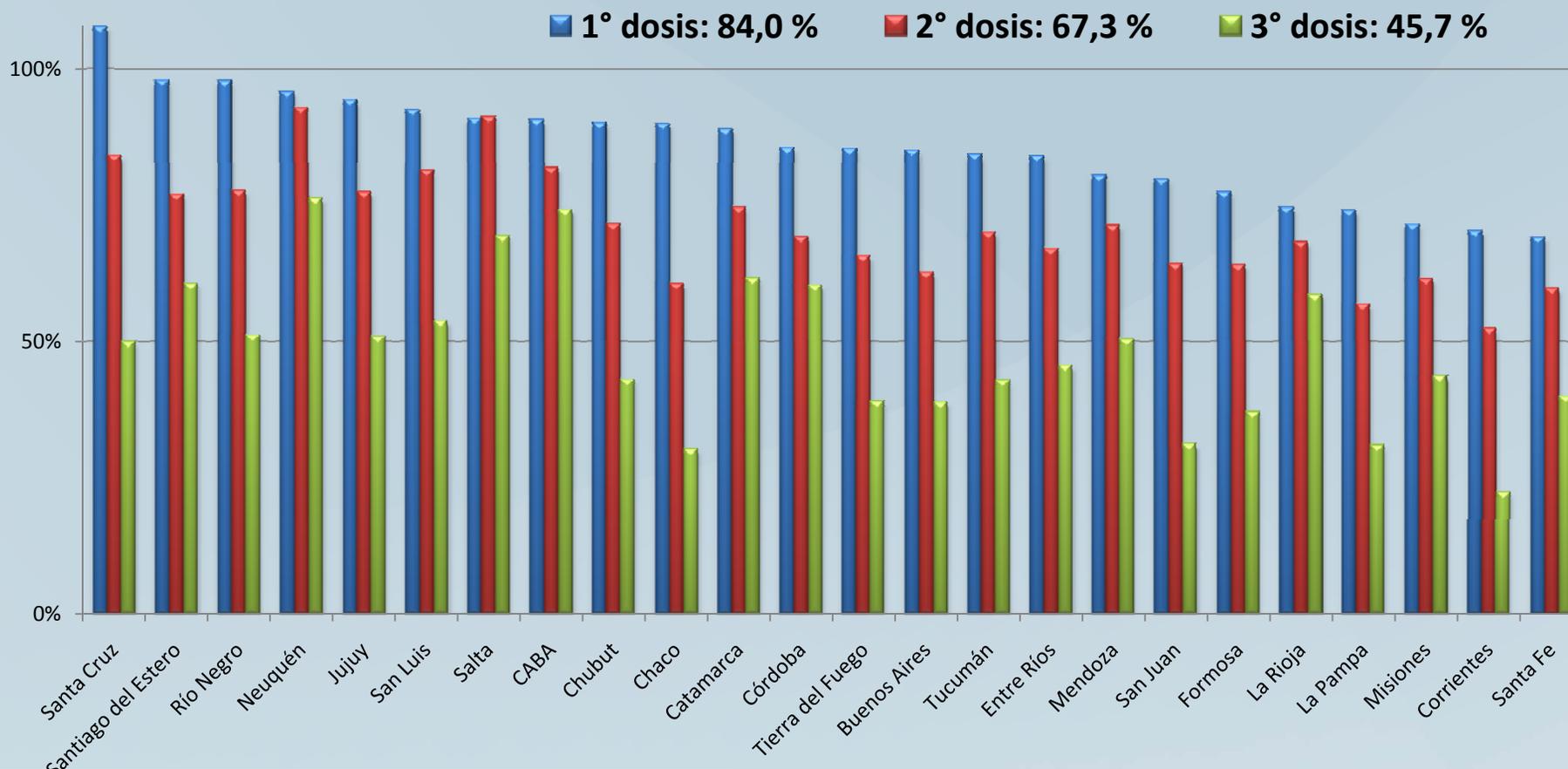


**Muchas gracias
por su atención!**



COBERTURA VPH COHORTE 2000 - 2001

DATOS ACTUALIZADOS AL 2 DE MAYO DE 2013



Estas niñas continúan completando esquemas

Fuente: ProNaCEI. Ministerio de Salud de la Nación



ARGENTINA
UN PAIS CON BUENA GENTE



Ministerio de
Salud
Presidencia de la Nación