

ACTA REUNION CAVEI

Fecha: JUEVES 03 JULIO 2014 Inicio: 12:00h Término: 15:30h

PARTICIPANTES

CAVEI

Dra. María Teresa Valenzuela
Dr. Luis Avendaño
Dr. Jaime Inostroza
Dr. Miguel O’Ryan
Dr. Carlos Pérez
Dr. Rodrigo Vergara
Dr. Gonzalo Valdivia
Dra. Jeannette Dabanch

ISP

QF. Ximena Silva

MINSAL

Dr. Fernando Muñoz (PNI)
Dra. Cecilia González (PNI).
Dr. Sergio Loayza (Epidemiología)

Asistente Ejecutiva

Magdalena Bastías

Se excusa: Luis Díaz

No asiste: Jorge Jiménez

ANEXOS

Esta acta cuenta con dos anexos.

- ANEXO 1 Recomendación del Comité de Expertos vacunación VPH
- ANEXO 2 Recomendación del Departamento de Inmunizaciones del MINSAL vacunación VPH.

I. Presentación “Vacunación contra la infección meningocócica. ¿Qué se puede proponer para la situación epidemiológica en Chile?” por Dr. Miguel O’Ryan.

Se presenta la evolución de la infección meningocócica en Chile en los últimos años, observándose el comportamiento oscilatorio característico de meningococo B y el aumento de la cepa W135 a partir del año 2009. Al año 2013 *N. meningitidis* del serotipo W casi duplica al serotipo B traduciendo en un aumento del número total de casos anuales en prácticamente un 100% en comparación con los casos ocurridos previo al año 2012 antes del inicio del incremento

W. Luego del inicio de la campaña de vacunación contra W-135 en el grupo etario 1-5 años (Octubre 2012) se observa abrupta caída de casos, con ausencia de evento por W-135 en este grupo el año 2013. No se aprecia efecto rebaño en el resto de la población. A partir de estimaciones de incidencia realizadas por Dr. O’Ryan, la mayor incidencia se concentra en el menor de 6 meses y menor de 1 año.

Entre las alternativas de vacunas disponibles para el serotipo W aprobadas para el niño menor de un año se analizan los estudios y evalúan los distintos esquemas de vacunación con Menveo® incluyendo 4, 3 y dos dosis dentro del primer año de vida. En base a dosis necesarias para prevenir un caso y estimaciones de reducción entre un 30% y 50%, la recomendación del Dr. O’Ryan sería el considerar un esquema vacunación para lactantes en esquema 2-6-12 meses y adolescentes a los 16 años incluyendo un catch up por una sola vez de adolescentes entre 17 y 21 años. Este esquema es el que tendría mayor probabilidad de reducir en forma rápida y significativa el número de casos en todos los grupos etarios. Lo anterior sin embargo está aún sujeto a la incertidumbre del posible efecto de rebaño que tendría la vacunación de adolescentes para el serotipo W. Por ello, la efectividad del esquema propuesto puede ser estimada pero no asegurada.

Discusión abierta

En consideración de los antecedentes epidemiológicos expuestos en la discusión (tendencia de la enfermedad meningocócica, portación, concentración de casos, letalidad por grupos etarios, efecto rebaño desconocido) CAVEI considera que:

- Técnicamente, es recomendable continuar con la estrategia actual de vacunación contra W-135.
- Estima prudente esperar el comportamiento de la infección meningocócica, especialmente en el menor de 1 durante el año 2014, antes de considerar la proposición de una ampliación del esquema de vacunación actual, decisión que debiera tomarse entre Noviembre 2014 y Enero 2015 para que pudiera incorporarse en las discusiones de presupuesto para el año 2016.

Ante la inquietud de un estudio de costo-efectividad para la vacunación contra W-135, Dr. Muñoz lo descarta como necesidad, sin embargo, señala la relevancia de realizar estudios para el evaluar el impacto en mortalidad y secuelas en menores de 1 año. En esta línea, menciona interés por contar con recomendaciones del CAVEI en áreas de estudio o vacíos de información que se detecten en esta materia y sugerencias para su abordaje. Destaca el problema del diagnóstico tardío y su impacto en la letalidad. Este antecedente motiva explorar trabajo conjunto con Sociedades Científicas, como la de pediatría, por ejemplo, en el diseño de estrategias de educación y refuerzo de definición de caso y detección clínica oportuna a todos los equipos de salud.

2) Enfermedad Neumocócica Invasora en Chile

Dra. Valenzuela presenta la situación actual de la Enfermedad Neumocócica Invasora (ENI) en Chile.

La reducción de las ENI en menores de un año ha sido de un 68%, en los niños de uno a dos años ha sido de 60,2% del año 2007 al año 2013. Sin embargo, en los adultos mayores no se

observa reducción del problema, por tanto no ha habido impacto generado por la inmunidad de rebaño.

Plantea la necesidad de conocer el impacto de la vacunación contra *Streptococcus pneumoniae* en la situación de neumonías adquiridas en la comunidad radiológicamente confirmadas evaluando al menos dos centros antes y después de la intervención. Dr. Valdivia sugiere la oportunidad de reunión con el Grupo de Enfermedades Respiratorias para conocer qué información en relación a neumonías estaría disponible.

- Dra. González aclara que el exento N°68 de Enero 2014 modifica el decreto supremo N° 6 2010 estableciendo que la población de prematuros a proteger contra enfermedades invasoras por *Streptococcus pneumoniae* corresponde a recién nacidos <37 semanas cuyo esquema de vacunación es tres dosis más un refuerzo.

Ideas preliminares y material para futuras discusiones

- Se discute la pertinencia y relevancia de implementar vigilancia centinela de neumonías en los centros ya existentes para IRA o IRA grave o bien podrían participar centros centinelas para ESAVI. Sin embargo, se llega a la barrera de las limitaciones en recursos humanos para registrar y extraer la información.

- Se plantea la necesidad de objetivar el denominador (hemocultivos totales tomados por año) de tal forma de descartar un sesgo de toma de muestras en la disminución de hemocultivos positivos detectado durante los últimos 5 años. Para ello, a través de Coordinación de Laboratorios del Instituto de Salud Pública, se puede solicitar la información a cada laboratorio clínico del país.

- Se sugiere evaluar las recomendaciones sobre la edad y las coberturas de vacunación a los 65 años con la vacuna neumocócica polisacárida.

-Se recomienda establecer los contactos con la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias para conocer si disponen de información sobre la evolución de las NAC.

- Dr. Muñoz reitera la necesidad del PNI de contar con recomendaciones por parte del Comité de Expertos, en tanto el MINSAL evaluará su aplicabilidad.

3) Otros

i. Desconfianza de la población a las vacunas.

El Dr. Muñoz expone que se está trabajando en comunicación educacional respecto de la contribución de las vacunas a la salud de la población, en un formato amigable y atractivo. Específicamente en el caso de la vacuna contra VPH, se está trabajando en la difusión de información en la misma línea comunicacional, especialmente a raíz de inquietudes en torno a efectos adversos y pertinencia clínica de su uso.

ii. Vacunación contra Virus Papiloma Humano (VPH)

El Dr. Muñoz comparte que la decisión del Ministerio de Salud respecto de la vacunación para proteger contra la infección causada por virus papiloma se tomó considerando la respuesta humoral y el espectro de protección de la vacuna. El análisis para la implementación de ésta en el programa nacional de inmunizaciones alcanzaría costo-efectividad cuando se considera intervenir sobre cáncer cérvico uterino y verrugas genitales (condilomas), resultados que se respaldan en la experiencia de Reino Unido. La decisión se inclinó hacia la vacuna trivalente.

La adquisición estaría en la toma de razón de la Contraloría General de la República para comenzar con la vacunación el segundo semestre del 2014. Finalmente, los diseños comunicacionales de la campaña se orientarán a la protección de la salud de niñas.

iii. Cobertura vacunación contra influenza

- En el grupo de trabajadores de la salud: Dirigir esfuerzos de comunicación personalizada a trabajadores que registran rechazar la vacuna.

- En consideración del volumen de atenciones pediátricas proporcionadas en el sector privado: Se presenta el problema de desconocimiento de la cantidad de niños que no se vacunan, a raíz de que no existe seguimiento de la indicación de vacunación por parte de médicos que tiene sus consultas en diversos lugares. Existe un vacío entre la indicación de la vacunación y la recepción de ella en el sector privado.

iv. Concurso público para integrar el CAVEI

La convocatoria culmina con una muestra con alta variabilidad en CV de postulantes. El Comité de Selección lo configuran: Ambos Subsecretarios de Salud, Superintendente de salud, representante de OPS. La resolución está por tomarse.

v. Declaración conflicto de interés por parte de los miembros de CAVEI

- Dra. Valenzuela sugiere estandarizar la declaración, es decir, que exista un formato único de declaración que se remita a los últimos tres años. Además, define que en casos particulares que algún miembro haya participado en un estudio o haya recibido honorarios por parte del laboratorio productor en el producto en discusión, debiese abstenerse de la toma de decisión relacionado a la recomendación del producto.

- Dra. Dabanch compartirá con los miembros del CAVEI el formulario de declaración de intereses propuesto por la Organización Mundial de la Salud.

MTV/MB.

ANEXO 1

Con relación a la decisión de incorporar la vacuna contra VPH en esquema de 2 dosis, el CAVEI manifiesta lo siguiente:

1. Las 2 vacunas existentes, Gardasil® (cuadrivalente) y Cervarix® (bivalente), han presentado estudios que demuestran que esquemas de 2 dosis en niñas de 9 a 14 años tienen respuesta de anticuerpos similares a los obtenidos en mujeres entre 15 y 26 años, grupo en que se demostró eficacia clínica para infecciones persistentes y alteraciones histológicas de cuello uterino > NIE 2 utilizando esquemas de 3 dosis¹⁻¹⁰, tanto desde el punto de vista cuantitativo como cualitativo (avidez).
2. En ambas vacunas y con cualquiera de los esquemas utilizados (2 ó 3 dosis), los títulos de anticuerpos presentan una caída en el tiempo, alcanzándose un plateau a partir de los 2 a 3 años. Este plateau se encuentra en niveles varias veces superiores a los alcanzados por la infección natural en recipientes de ambas vacunas, con excepción de los obtenidos como respuesta a Gardasil® para el genotipo 18, los que a partir de los 36 meses se encuentran en niveles semejantes a los alcanzados por la infección natural¹¹⁻¹⁴.
3. Según los resultados de dos estudios comparativos "head to head", uno financiado por GSK, los niveles de anticuerpos obtenidos en respuesta a Cervarix® son de dos a tres veces superiores a los obtenidos con Gardasil®, para los 2 genotipos de alto riesgo. Estas diferencias se mantienen a 5 años de seguimiento¹⁴⁻¹⁶.
4. A la fecha, en los estudios de seguimiento de las mujeres vacunadas con Gardasil®, no han ocurrido casos de lesiones genitales por genotipo 18, a pesar de la caída de anticuerpos, señalada en el punto 2.¹⁷
En un reciente estudio publicado, basado en los datos del Programa Nacional de Inmunizaciones de Australia que incorporó Gardasil® el año 2007, demostró efectividad en la prevención de lesiones cervicales > NIE2 al cabo de 4 años de seguimiento. Con dos dosis de vacuna el OR ajustado fue de 0.79 (IC 95% 0.64-0.98) comparado con el grupo control¹⁸.
5. El CAVEI entiende que existe incertidumbre sobre la duración de la inmunidad protectora a largo plazo, y que es posible que sea necesario aplicar dosis de refuerzo a futuro.¹⁹
6. Las maneras objetivas de evaluar la necesidad de dosis de refuerzos a futuro serán el seguimiento clínico de una cohorte de vacunadas y la medición de persistencia de anticuerpos en el tiempo. En el primer caso, la detección de casos en vacunados requeriría de una acción de vacunación rápida para sostener la confiabilidad de la población en las vacunas. El seguimiento serológico podría adelantar la indicación de refuerzo previo a la ocurrencia de casos clínicos.

Tomado en cuenta lo anterior, el CAVEI considera:

1. Reafirmamos nuestra recomendación del documento CAVEI 2012, de proponer el uso de un esquema de 2 dosis de vacunación para la vacuna VPH.
2. Dado de que aún existe incertidumbre sobre la necesidad de refuerzo futuro asociado al uso de esquema en dos dosis, el CAVEI expresa una preferencia hacia la vacuna bivalente para este esquema, sustentado en su mejor perfil de inmunogenicidad. El CAVEI expresa que este mejor perfil de inmunogenicidad no permite asegurar sin embargo, a la fecha, que la vacuna es más efectiva para la prevención de cáncer cérvicouterino.
3. Para los tomadores de decisiones es importante asumir los riesgos y beneficios de los esquemas de vacunación y ver la forma de implementar un sistema de vigilancia, mediante un seguimiento clínico y serológico de una cohorte de niñas vacunadas con 2 dosis.
4. Es perentorio evaluar la efectividad de la vacunación con dos dosis al mediano y largo plazo previa definición sobre el o los problemas de salud pública a impactar mediante la vacunación.
5. Todos los estudios hasta aquí, confirman que tanto la edad de inicio de la vacunación, así como el intervalo entre las dosis, son factores fundamentales en la respuesta inmune. Se recomienda el inicio del esquema en poblaciones entre 9 y 10 años de edad y un intervalo de al menos 6 meses entre la primera y la segunda dosis.

CAVEI/Santiago 24 de Abril, 2014.

*Dr Miguel O'Ryan Dr. Rodrigo
Vergara Dra. M Teresa
Valenzuela*

Aprobado por la unanimidad del Comité de Expertos CAVEI.

REFERENCIAS

1. Dobson S et al. Immunogenicity of 2 Doses of HPV Vaccine in Younger Adolescents vs 3 Doses in Young Women. A Randomized Clinical Trial. JAMA, 2013;309:1793 - 1802
2. Lamontagne DS et al. Immunogenicity of Quadrivalent HPV Vaccine Among Girls 11 to 13 Years of Age Vaccinated Using Alternative Dosing Schedules: Results 29 to 32 Months After Third Dose. J Infect Dis, 2013. 208(8): p. 1325-34.
3. Romanowski B et al. Immune response to the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose or 3-dose schedule up to 4 years after vaccination: Results from a randomized study. Human Vaccines & Immunotherapeutics; 2014; 10(5). Ahead of print. DOI:10.4161/hv.28022

4. Romanowski B et al. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule: Results from a randomized study. *Hum Vaccine*; 2011. 7(12): p. 1374-86.
5. Paavonen J et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet*. 2009 Jul 25;374(9686):301-14. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61248-4. Epub 2009 Jul 6.
6. Lehtinen M et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1):89-99. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70286-8. Epub 2011 Nov 8.
7. GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group1, Romanowski B, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet*. 2009 Dec 12;374(9706):1975-85. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61567-1.
8. Yoshikawa H et al. Efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) vaccine (GARDASIL®) in Japanese women aged 18-26 years. *Cancer Sci*. 2013 Apr;104(4):465-72. doi: 10.1111/cas.12106. Epub 2013 Mar 7.
9. Muñoz N et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2009 Jun 6;373(9679):1949-57. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60691-7. Epub 2009 Jun 1.
10. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*. 2007 May 10;356(19):1915-27.
11. David MP et al. Long-term persistence of anti-HPV-16 and -18 antibodies induced by vaccination with the AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: modeling of sustained antibody responses. *Gynecol Oncol*. 2009 Dec;115(3 Suppl):S1-6
12. Roteli-Martins CM et al. Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: up to 8.4 years of follow-up. *Hum Vaccin Immunother* 2012 Mar; 8(3):390-7. doi: 10.4161/hv.18865. Epub 2012 Feb 13.
13. Olsson S et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007 (25): 4931-4939
14. Einstein MH et al. Comparison of long-term immunogenicity of two prophylactic Human Papillomavirus (HPV) vaccines: Final Analysis of a phase III trial. *Eurogin-2013 Abstracts (SS 8-2): 45*

15. Einstein MH et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine: follow-up from months 12-24 in a Phase III randomized study of healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccine*. 2011 Dec; 7(12):1343-58. doi: 10.4161/hv.7.12.18281. Epub 2011 Dec 1
16. Draper E et al. A randomized, observer-blinded immunogenicity trial of Cervarix®(®) and Gardasil®(®) Human Papillomavirus vaccines in 12-15 year old girls. *PLoS One*. 2013 May 1;8(5):e61825. doi: 10.1371/journal.pone.0061825. Print 2013.
17. Luna J, et al. Long-term follow-up observation of the safety, immunogenicity, and effectiveness of Gardasil®™ in adult women. *PLoS One*. 2013 Dec 31;8(12):e83431. doi: 10.1371/journal.pone.0083431. eCollection 2013.
18. Crowne E. et al). Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus. *BMJ* 2014;348:g1458 doi: 10.1136/bmj.g1458 (Published 4 March 2014)
19. Organización Mundial de la Salud "Evidence based recommendations on Human Papilloma Virus (HPV) Vaccines Schedules " March 11, 2014: 1-68.

ANEXO 2

RECOMENDACIÓN DEL DEPARTAMENTO DE INMUNIZACIONES RESPECTO A LA CONDUCTA A SEGUIR EN MATERIA DE VACUNACION CONTRA VIRUS PAPILOMA HUMANO (VPH)

1. ANTECEDENTES

El presupuesto del Ministerio de Salud, contempla para 2014 los recursos para el inicio de la inmunización con vacuna anti VPH de una cohorte de niñas de 9 a 10 años. El texto que sigue contiene la recomendación del Departamento de Inmunizaciones respecto a la conducta a adoptar por parte del Ministerio de Salud en lo que respecta a la vacunación contra el VPH. El documento se estructura en una introducción que incluye una reseña acerca de la epidemiología y el espectro de los daños a la salud causados por el virus, la que va seguida de una descripción acerca de las vacunas presentes en el mercado y de los principales hallazgos relativos a su eficacia y efectividad.

Entre los antecedentes considerados figuran los informes emitidos hasta ahora por el Comité Asesor en Vacunas e Inmunización (CAVEI) y las referencias de la literatura que resultan más relevantes para informar la decisión del Ministerio¹.

A partir de estos antecedentes, se termina con una recomendación que considera por una parte la magnitud de los daños atribuibles a la infección por VPH y por otra, las características de las vacunas aprobadas en Chile, en lo que respecta a su efectividad, costo y registros vigentes.

2. INTRODUCCION

El virus papiloma humano, es un virus ADN de doble cadena, de la familia Papillomaviridae, con una cápside en icosaedro, constituida en un 80% por la proteína L1, a partir de la que se sintetizan las vacunas contra el VPH. Esta proteína se ensambla en Partículas Similares al Virus (del inglés VLP), que son altamente inmunogénicas.

Los VPH tienen la capacidad de infectar todo tipo de epitelio, causando diferentes manifestaciones clínicas que van desde lesiones benignas como las verrugas hasta malignas asociadas con el desarrollo de cáncer cervical y otros tipos de cáncer. (Figura 1)

Existen más de 100 tipos de VPH clasificados molecularmente, de los cuáles 40 son capaces de infectar el aparato genital. De acuerdo con el riesgo de asociación con cáncer de cuello uterino,

Recomendación sobre esquemas de 2 dosis, CAVEI abril 2014.

Informe del SAGE – WHO, marzo- abril 2014, que incluye el *Background paper for SAGE discussions* y los apéndices: 1. *HPV vaccines: systematic review of literature on alternative vaccination schedules* y 2. *Results from non-systematic review of the data from observational studies*.

Resolución ISP acerca del registro para esquemas de 2 dosis Cervarix (0-6 meses) y Gardasil (0-6 meses y 0-12 meses)

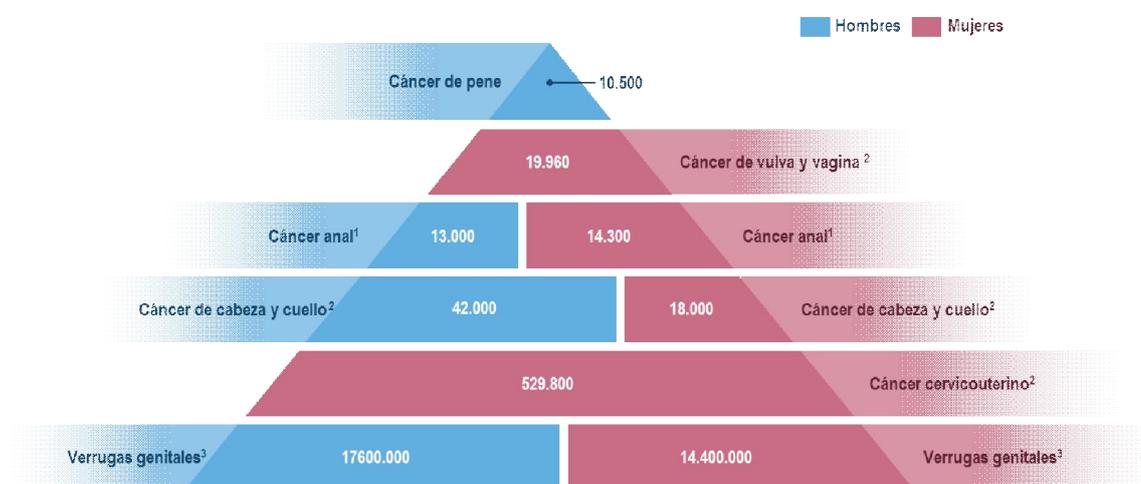
Estudios de costo efectividad

- Comparing bivalent and quadrivalent human papillomavirus vaccines: economic evaluation based on transmission model, *BMJ* 2011;343 d5775 doi: 10.1136/bmj.d5775
- A comparative analysis of the epidemiological impact and disease cost-savings of HPV vaccines in France, *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 9:4, 823–833; April 2013

los tipos se pueden clasificar en dos grandes grupos: **de alto riesgo** (AR) (virus 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 82, 26, 53 y 66) y **de bajo riesgo** (BR) (virus 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 62, 72 y 81).

En lo que respecta a las verrugas genitales, en su gran mayoría son causadas por los genotipos 6 y 11, estudios metodológicamente rigurosos han demostrado que el 96 a 100% de las verrugas genitales se asocian con estos genotipos. La incidencia máxima se ha reportado en población joven especialmente entre 15 y 24 años.

Figura 1
Espectro de daños causados por VPH y estimaciones de magnitud



- **Patogenia**

El ciclo de infección comienza cuando se produce la exposición de las células basales, que están en activa proliferación, al VPH, permitiendo la unión entre el receptor de la célula basal con la proteína L1, y la posterior internalización al citoplasma de la célula huésped. El evento central para la transformación de las células infectadas es la integración del genoma viral al de la célula huésped, proceso que ocurre en el estrato espinoso. Los procesos descritos permiten la proliferación celular no controlada con una mayor carga de mutaciones.

- **Magnitud del problema en Chile**

El Cáncer Cervicouterino es la 2° causa de muerte por cáncer en mujeres de edad reproductiva. La Tasa de mortalidad es de 7.6/100.000 mujeres, tasa cuatro veces mayor que la de los países desarrollados, y con una marcada y regresiva estratificación social. Las Tasas ajustadas, muestran una Tasa de < 2/100.000 mujeres educación media completa y > 12/100.000 mujeres en aquellas con menos de 8 años de escolaridad. En nuestro país ocurre una alta variabilidad entre los servicios de salud/ regiones, desde 5.4/100.000 en la RM a 10.1/100.000 en la IX Región. (Tabla 1).

Tabla 1

Defunciones por tumor maligno del cuello del útero (CIE-10: C53.-), según Region de residencia.
Chile, 2000-2011.

Región de residencia	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Chile	683	674	632	677	676	677	669	638	636	646	578	587
De Arica Y Parinacota	3	3	5	8	8	4	5	9	9	4	4	9
De Tarapacá	7	8	11	7	16	9	8	11	4	13	10	7
De Antofagasta	15	25	19	24	17	16	21	21	23	22	14	12
De Atacama	15	17	11	15	10	13	15	7	18	12	9	13
De Coquimbo	33	41	31	32	36	43	38	36	30	29	40	21
De Valparaíso	77	89	75	90	87	79	85	80	85	92	74	70
Metropolitana de Santiago	233	215	223	201	189	207	223	194	204	188	193	178
Del Libertador Gral. Bernardo O'Higgins	25	35	27	36	33	34	30	34	35	36	24	25
Del Maule	48	48	46	61	59	57	40	47	40	47	44	38
Del Biobío	117	86	81	94	108	109	96	101	95	93	80	103
De La Araucanía	48	52	41	48	49	39	48	40	39	49	43	52
De Los Ríos	20	15	16	14	11	17	15	12	15	12	8	14
De Los Lagos	30	25	32	34	39	38	36	35	31	32	26	33
De Aisén Del Gral. Carlos Ibáñez Del Campo	6	9	6	5	5	3	1	3	4	8	4	7
De Magallanes y de La Antártica Chilena	6	6	8	8	9	9	8	8	4	9	5	5

Acerca de las verrugas genitales se dispone de menos información y, con seguridad existe un sub registro de datos. La vigilancia en Centros Centinela, en los Servicios de Salud a nivel nacional, entre 1999 y 2003 muestra que los condilomas representan el 21.8% del total de la patología que se atiende en dichos centros (Tabla 2).

Tabla 2
ITS en Centros Centinela 1999- 2003

PATOLOGIAS	FRECUENCIA	%
CANDIDIASIS	757	7.2
CERVICITIS	51	0.5
CONDILOMA	2309	21.9
GONORREA	1059	10.1
HERPES SIMPLE	352	3.3
MOLUSCO CONTAGIOSO	14	0.1
SIFILIS LATENTE	1090	10.4
SIFILIS SECUNDARIA	248	2.4
SIFILIS TERCIARIA	1	0.0
TRICOMONIASIS	404	3.8
UNG	416	4.0
VAGINOSIS BACTERIANA	936	8.9
OTROS	463	4.3
TOTAL	8090	76.9
SA	2435	23.1
TOTAL	10525	100.0

Según estimaciones del Departamento de Economía de La Salud y el Programa Nacional de Prevención y control del VIH/SIDA e ITS, en 2010, 7219 personas habrían presentado condilomas (mujeres en un 65% y hombres en un 35%). Un informe relacionado con los gastos estimados en diagnóstico y tratamiento de condilomas en adulto y embarazadas durante 2009 y 2010 deja en evidencia el impacto económico asociado a este diagnóstico (Tabla 3). Los condilomas corresponderían al 31% de las infecciones del total de Infecciones de Transmisión sexual (ITS).

Tabla 3

COSTOS DE DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE ITS				
	2009	%	2010	%
SIFILIS	25.677.940	40,5	239.625.650	41
GONORREA	36.808.980	6,6	43.575.000	7,5
CONDILOMA	176.373.120	31,6	178.986.570	30,6
HERPES	9.660.090	1,7	9.752.320	1,7
CLAMIDIA	58.055.270	10,4	58.838.650	10,1
INFECCIONES GENITALES	51.127.580	9,2	53.088.490	9,1
TOTAL ITS	557.702.980		583.866.680	

3. VACUNAS

- **Registro vigente en Chile**

Actualmente existen 2 vacunas contra VPH disponibles en Chile. Ambas vacunas son producidas por bioingeniería, y utilizan la proteína L1 de la cápside viral, no contienen DNA viral sino que son una partícula similar a virus. Las vacunas son:

1. Gardasil, vacuna producida por Merck & Co., Inc. Aprobada en EEUU en 2006.

Es una vacuna cuadrivalente que incluye los tipos 6, 11, 16 y 18, contiene Aluminio como adyuvante. Se comercializa en Chile desde 2009, con un registro para su uso en 3 dosis. Recientemente (7 de abril 2014), se aprobó nuevo registro que permite administración en un esquema de 2 dosis (0 y 6 meses y 0 y 12 meses).

La vacuna está aprobada por la FDA para su uso en mujeres para prevenir el cáncer de cuello uterino y algunos cánceres vulvares y vaginales causados por los VPH 16 y 18; así también para uso en hombres y mujeres para la prevención de cáncer de ano y lesiones anales precancerosas causadas por los VPH 16 y 18, y la prevención de verrugas genitales causadas por los VPH 6 y 11. Aprobada por la FDA para su uso en hombres y mujeres desde 9 años de edad.

2. Cervarix, producida por GlaxoSmithKline (GSK). Licenciada en EEUU en octubre de 2009.

Es una vacuna bivalente, incluye los tipos 16 y 18, contiene ASO4 (hidróxido de aluminio y monofosforil lípido A desacetilado) como adyuvante. Un nuevo registro sanitario fue aprobado en Chile el 7 de octubre 2013 para ser administrada en esquema de 2 dosis (0 y 6 meses).

La FDA ha aprobado Cervarix para la prevención del cáncer cervical causado por los VPH 16 y 18. Esta aprobada para usarse en mujeres desde los 9 años de edad.

- **Características**

Las vacunas inducen inmunidad humoral a través de la producción de células B de memoria y anticuerpos neutralizantes contra proteínas de la cápside, también inducen inmunidad celular por estimulación de linfocitos T CD4. En la tabla 4 se comparan sus principales características en mayor detalle.

Tabla 4

Características de Gardasil y Cervarix

	Bivalente	Tetravalente
Composición	VLP L1 VPH 16/18	VLP L1 VPH 6/11/16/18
Dosis (0,5ml)	VPH16: 20 ug VPH18: 20 g	VPH6: 20 ug VPH11: 40 g VPH16: 40 ug VPH18: 20 g
Adyuvante	ASo4: 500 ug H aluminio + 50 ug Monofosfolril lipido A	AAHS: 225 ug Hidroxifosfato sulfato de Al amorfo
Tecnología	Recombinante	Recombinante
Sistema de expresión	Baculovirus en células de insecto Trichoplusia	Levadura Saccharomyces cerevisiae

Ambas vacunas presentan similitudes y también diferencias que se resumen a continuación. En lo que respecta a similitudes, ambas vacunas producen niveles de anticuerpos varias veces superiores a los producidos por la infección natural, son muy eficaces (cerca de 100%) en evitar la infección por los tipos de VPH que incluyen, presentan reacciones adversas similares en frecuencia e intensidad y han demostrado proteger contra la infección persistente por genotipos oncogénicos no vaccinales a 4 años.

En el caso de Cervarix, se ha demostrado un nivel significativamente mayor de anticuerpos contra VPH 16 y 18. Un meta análisis ha demostrado caída de la protección cruzada contra tipos virales no incluidos en la vacuna al cabo de 9 años de seguimiento.

En lo que respecta a Gardasil, la principal diferencia está dada por la muy efectiva protección que produce contra los tipos 6 y 11 causante de verrugas genitales, la que se ha evidenciado en caídas de más del 90% de los casos al cabo de dos años en los países que la han incorporado. En lo que respecta a protección cruzada contra tipos oncogénicos no presentes en la vacuna, esta no se ha evidenciado al cabo de 4 años de seguimiento.

- **Seguridad de las vacunas contra VPH**

El Comité Asesor Global para Seguridad de Vacunas de OMS (GACVS) ha revisado los datos de seguridad de las vacunas contra VPH en varias ocasiones (2007, 2008, 2009 y 2013). La evidencia de todas las fuentes y con más de 170 millones de dosis distribuidas a nivel mundial,

ha permitido al el GACVS continuar apoyando sus conclusiones acerca del perfil de seguridad de ambas vacunas.

Varios países han seguido estrategias alternativas a las propuestas por los laboratorios productores, variando el número de dosis e intervalo con el objetivo de aumentar las coberturas y lograr una mayor eficiencia de los PNI.

3. ESTUDIOS ECONÓMICOS

Los modelos que han sido producidos para comparar la costo-efectividad de las vacunas contra VPH, se basan en numerosos supuestos, y son de uso limitado debido a las diferencias de espectro de ambas vacunas. Sobre la base de estos modelos, la vacuna tetravalente fue adquirida por Dinamarca y Francia, mientras que Holanda adquirió la vacuna bivalente. El Reino Unido inicialmente adquirió la vacuna bivalente y en 2011 cambió a cuadrivalente, tras una nueva evaluación económica.

La decisión de una vacuna en lugar de la otra, no es una opción obvia, ya que son muy diferentes en el espectro de enfermedades que pueden proteger, número de genotipos vaccinales, indicaciones, potencial de protección cruzada e inmunogenicidad a largo plazo.

- El último estudio del Reino Unido, publicado a finales de 2011, concluyó que la vacuna bivalente tendría que ser £ 15 a 23 por dosis más barata que la vacuna tetravalente para ser igual de rentable, principalmente debido a su falta de protección contra las verrugas ano genitales. Este estudio integra un análisis previo realizado en 2008 para informar la adquisición de vacunas en el Reino Unido.
- Un estudio irlandés encontró que, suponiendo una duración de la protección de por vida de las vacunas, la vacuna bivalente tendría que ser 22 % (o unos €20 por dosis) más barata para ser tan rentable como la vacuna tetravalente debido a la falta de protección contra las verrugas ano genitales. Un estudio canadiense estima la misma diferencia en alrededor de CAD 35 (unos €27) por dosis.

4. PRINCIPALES CONCLUSIONES DE REVISIONES INTERNACIONALES

- **SAGE- OMS, Abril 2014**

El Grupo Asesor Estratégico de Expertos en Inmunizaciones (SAGE) de OMS revisó recientemente (Abril 2014) los esquemas de 2 dosis extendidos y ha establecido lo siguiente:

- Dos dosis de la vacuna contra el VPH en niñas de 9-14 años de edad no son inferiores a 3 dosis en términos de inmunogenicidad en comparación con 3 dosis en niñas de 9-14 años o 3 dosis en mujeres mayores de 15-24 años de edad.
- La magnitud de la respuesta a la vacuna se determina por la edad a la primera dosis.
- Un programa de vacunación de 2 dosis será tan eficaz como uno de 3 dosis, a pesar de que los datos de eficacia clínica en las niñas no estén disponibles.

- Datos limitados sobre eficacia y efectividad con un seguimiento limitado (hasta 4 años) apoyan estos hallazgos.

- **GTA- OPS, Quito 3-5 julio 2013**

El Grupo Técnico Asesor en enfermedades prevenibles por vacuna en la reunión del año 2013 planteó lo siguiente en relación a los esquemas de 2 dosis:

- Recomienda esquemas vacunación de 2 y 3 dosis extendidas en niñas de 9-13 años, dadas sus ventajas inmunológicas, programáticas y financieras.
- Recomienda recopilar datos de esquemas de 2 dosis.

- **CAVEI, Abril 2014.**

- Dado de que aún existe incertidumbre sobre la necesidad de refuerzo futuro asociado al uso de esquema en dos dosis, el CAVEI expresa una preferencia hacia la vacuna bivalente para este esquema, sustentada en su mejor perfil de inmunogenicidad.
- El CAVEI expresa que este mejor perfil de inmunogenicidad no permite asegurar sin embargo, a la fecha, que la vacuna sea más efectiva para la prevención de cáncer Cervicouterino.
- Es perentorio evaluar la efectividad de la vacunación con dos dosis al mediano y largo plazo previa definición sobre el o los problemas de salud pública a impactar mediante la vacunación.
- Se recomienda el inicio del esquema en poblaciones entre 9 y 10 años de edad y un intervalo de al menos 6 meses entre la primera y la segunda dosis.

PROGRAMA NACIONAL DE INMUNIZACIONES: CONCLUSIONES SOBRE VACUNA VPH

Luego de analizar la información disponible desde el punto de vista epidemiológico, de inmunogenicidad y de efectividad de las vacunas en los países que han incorporado vacunas anti VPH en sus programas de vacunación, el Departamento de Inmunizaciones considera:

- Adoptando una perspectiva de carga de enfermedad nos parece necesario considerar todo el espectro de las infecciones causadas por VPH: Verrugas genitales (alto impacto por número), Papilomatosis Respiratoria Recurrente (alto impacto por gravedad) y los cánceres asociados (vagina, vulva, cérvix, ano).
- El esquema posológico que mejor se acomoda a las necesidades de vacunación basada en el colegio es el de 2 dosis, y específicamente el de 0 y 12 meses.
- Por ahora se ha planteado vacunar solo a niñas, dejando abierta la posibilidad de ampliar a ambos sexos en el futuro.
- La primera dosis debe administrarse a las niñas que estén cursando el 4to año básico (9 años) durante el segundo semestre de 2014, la segunda dosis se administrará en 5to básico.

- Los pacientes pediátricos con infección por VIH (hombres y mujeres), deberán recibir un esquema de 3 dosis, ya que por ahora no hay estudios de inmunogenicidad en esa población con esquemas de 2 dosis.
- Para evaluar el impacto a corto plazo es necesario implementar la vigilancia de verrugas, el impacto al mediano plazo podrá ser evidenciado por la vigilancia de Neoplasia Intraepitelial (NIE1, NIE2), y el impacto a largo plazo con vigilancia de Carcinoma in situ y Cáncer invasor (NIE3), así como con el análisis de las correspondientes cifras de mortalidad.
- Se deberá implementar la vigilancia de verrugas en diferentes instancias, Centros de ITS, Policlínicos de control de embarazo por matronas y/o ginecólogo, Policlínicos de Dermatología, Policlínicos de Urología y/o Coloproctología. Debe estudiarse la conveniencia de incorporar esta patología al listado de enfermedades de notificación obligatoria.

Santiago, 6 de Mayo de 2014

FMP/CGC