



Vacunación para el Virus del Papiloma Humano

Human Papilloma Virus vaccination: new recommendations

Vanesa E. Castellano^a y Ángela Gentile^a

RESUMEN

La enfermedad por el Virus del Papiloma Humano (VPH) es reconocida a nivel mundial por su impacto en salud pública. Este documento tiene como objetivo describir la epidemiología del VPH, su impacto sanitario, las características de las vacunas para VPH y las nuevas recomendaciones en esquemas para adolescentes, de acuerdo a la posición actual de la Organización Mundial de la Salud para el uso de vacunas a gran escala.

Palabras clave: Neoplasia del cuello uterino, vacunas contra el papiloma virus, virus papiloma humano.

ABSTRACT

The Human Papilloma Virus (HPV) infection is recognized worldwide for its impact on public health. This document aims to describe the epidemiology and health impact of HPV, the characteristics of HPV vaccines and new recommendations in adolescent schemes, according to the current position of the World Health Organization for the use of vaccines in large-scale immunization programs.

Key words: Uterine cervical neoplasms, papillomavirus vaccines, Human papilloma virus.

INTRODUCCIÓN

Los VPH son la causa de infección vírica más común del tracto reproductivo. La mayoría de las

mujeres y los hombres sexualmente activos contraerán la infección en algún momento de su vida. Un pequeño porcentaje de las infecciones provocadas por VPH de alto riesgo puede persistir y convertirse en lesiones pre cancerígenas y cáncer. El cáncer más frecuentemente asociado es el de cuello uterino.

El presente documento tiene como objetivo describir la epidemiología del VPH, su impacto sanitario, las características de las vacunas para VPH y las nuevas recomendaciones en esquemas para adolescentes.

EPIDEMIOLOGÍA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)

Los VPH son muy comunes en todo el mundo, existen más de 100 tipos que se clasifican según la proteína L1 de la cápside proteica. Se dividen en cutáneos y mucosos. Dentro de los mucosos, se clasifican como de bajo y alto riesgo según su potencial oncogénico.¹ En la *Tabla 1* se describen los tipos más frecuentes.

Es un virus altamente transmisible, el pico de incidencia de infección coincide con el inicio de las relaciones sexuales.

La principal vía de transmisión es la sexual, por simple contacto directo con la piel de la zona genital. También hay transmisión vertical de mujeres infectadas a los recién nacidos.

El VPH tiene la capacidad de evitar la respues-

a. División Promoción y Protección de la Salud. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Vanesa E. Castellano: vane0108@hotmail.com

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar.

ta inmune del huésped, es un patógeno exclusivamente epitelial, su ciclo infeccioso se adapta al ciclo de diferenciación del queratinocito, no se produce citólisis de las células por lo que no presenta una respuesta inflamatoria local. La infección temprana no induce una respuesta inmune adecuada, los anticuerpos detectables son bajos y muchas mujeres no seroconvierten frente a la infección.²

Por lo general, las infecciones por VPH suelen resolver sin ninguna intervención, unos meses después de haberse contraído, y alrededor del 90% remite al cabo de dos años. Un pequeño porcentaje de las infecciones provocadas por VPH de alto riesgo puede persistir y convertirse en lesiones pre cancerígenas y cáncer. Este proceso suele durar años. Las lesiones pre cancerígenas pueden evolucionar hacia la curación dependiendo del grado de afectación. En las mujeres los tipos más frecuentes involucrados en lesiones pre cancerígenas y CCU son el 16 y 18,³ y el tiempo entre la infección por VPH y el desarrollo de CCU puede ser de 10 años o más.

El Cáncer de Cuello Uterino (CCU) es la enfermedad más frecuente entre las relacionadas con los VPH. Casi todos los casos de CCU se atribuyen a una infección por VPH, es decir, que la infección previa con VPH es una causa necesaria para el desarrollo de CCU pero no suficiente.⁴

Existen factores de riesgo que contribuyen al cáncer cervical. Son Cofactores bien establecidos: el tabaquismo, multiparidad, el uso prolongado de anticonceptivos orales y las personas con HIV. Los cofactores probables son la inmunosupresión, coinfección con *Chlamydia trachomatis* o virus Herpes simplex y deficiencias nutricionales.⁵

Las mujeres con HIV presentan alta prevalencia de infección persistente por VPH, se observan infecciones por múltiples tipos de VPH y un riesgo incrementado de progresión a lesiones pre malignas de alto grado y cáncer cervical comparado con mujeres sin HIV.⁶

Los tipos de VPH no oncogénicos pueden provocar verrugas genitales (se identifican en el 90% el 6 y el 11), si bien no son causa de cáncer, el número de recidivas y la carga de enfermedad de esta entidad puede ser considerable. Las verrugas genitales son muy frecuentes y muy contagiosas.⁷ La papilomatosis respiratoria en niños también está asociada con los tipos de bajo riesgo, la transmisión es perinatal y las manifestaciones ocurren generalmente en mayores de 5 años.⁸

En cuanto al impacto sanitario que representan estos virus, del total de los cánceres relacionados al VPH, el 94% afecta a mujeres y está asociado al CCU. Se calcula que en el 2012 hubo 530.000 nuevos casos, que representaron el 7,5% de la mortalidad femenina por cáncer. De las aproximadamente 270.000 defunciones por CCU que se registran cada año, más del 85% se producen en los países en desarrollo. El CCU es la segunda causa de muerte por cáncer en las mujeres de todo el mundo.⁹

En Argentina el CCU ocasiona 4.956 casos nuevos por año y 1.800 muertes anuales. La tasa de incidencia en el año 2012 fue de 20.8/100.000 mujeres con una mortalidad de 7/100.000 mujeres. Existen diferencias regionales de incidencia y mortalidad, siendo la región NEA la de mayor incidencia.¹⁰

Entre los otros tipos de cánceres asociados al VPH existen los cánceres anogenitales, como el anal, 90% atribuible a infección por VPH, perineal, perianal, peneano (60% causados por VPH), vulvar y vaginal (40%) y orofaríngeo (75%).¹¹ Aunque esos tipos de cáncer son menos frecuentes que el CCU, es posible que su asociación con los VPH puedan prevenirse mediante estrategias de prevención primaria similares a las de este.

VACUNAS PARA VPH, INTRODUCCIÓN A LOS PROGRAMAS DE INMUNIZACIÓN

En la actualidad, en Argentina, existen dos vacunas para VPH, vacuna cuadrivalente (Garda-

Tabla 1. Tipos de HPV mucosos y clasificación

Riesgo oncogénico	Tipos más frecuentes	Patología asociada
Bajo	6, 11, 40, 42, 43, 44, 61	Verrugas genitales, lesiones en CU benignas (CIN de bajo grado). Papilomatosis laríngea recurrente
Alto	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45; 51; 52; 56; 58; 59; 68; 73; 82.	Displasia y cáncer cervical. Otros cánceres anogenitales y orofaríngeos



sil®) y vacuna bivalente (nombre comercial Cervarix®).^{12,13} Ambas protegen para los VPH 16 y 18, que son los responsables del 70% de los casos de CCU. Estas vacunas también presentan un cierto grado de protección cruzada contra algunos tipos oncogénicos menos comunes. La vacuna cuadrivalente también protege contra los VPH 6 y 11, causantes de la mayoría de las verrugas anogenitales no oncogénicas. Actualmente la vacuna cuadrivalente es la vacuna de Calendario Nacional, incorporada en el año 2014 y otorga el beneficio adicional en la prevención de verrugas genitales.¹⁰

El desarrollo de estas vacunas se realiza a partir de una estrategia de ingeniería genética basada en la clonación de los genes que codifican para la cápside viral (L1 y L2) en un vector de una célula eucariota, donde se sintetizan las proteínas con capacidad de auto-ensamblarse, produciendo partículas semejantes al virus (del inglés, *Virus Like Particles*, VLPs) resultando en una cápside idéntica al VPH, con capacidad inmunogénica pero sin núcleo. Ambas vacunas contienen adyuvantes (Ver *Tabla 2*).

En diciembre 2014 la FDA aprobó la vacuna nonavalente. Esta vacuna tiene incorporados los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58. Aún no está disponible en Argentina.

A diferencia de la infección natural, ambas vacunas producen un elevado título de anticuerpos neutralizantes capaces de evitar la infección primaria por los tipos incluidos en la vacuna. No existe un correlato de protección mínima del nivel de anticuerpos. Estudios de seguimiento a largo plazo

demuestran duración de la protección. No es necesario realizar dosis de refuerzo.

No hay evidencia de protección frente infecciones preexistentes, sin embargo, la vacuna protege para los restantes tipos de VPH no involucrados.

En relación a la indicación en varones, estudios evaluaron la eficacia frente a las verrugas genitales externas, neoplasias peneana/perineal/perianal intraepitelial (PIN) de grados 1/2/3 e infección persistente relacionada con VPH 6, 11, 16, 18. En la *Tabla 3* se describen los resultados de un estudio con vacuna cuadrivalente realizado en 4065 varones sanos (16-26 años) de 18 países y un subgrupo de 602 hombres que tienen sexo con hombres (HSH) para neoplasia anal intraepitelial (AIN).^{14,15}

La respuesta a ambas vacunas es más robusta en menores de 15 años, por otra parte antes del inicio de las relaciones sexuales su eficacia es también mayor, por lo que es preferible adminis-

Tabla 3. Eficacia de la Vacuna Cuadrivalente para prevención de enfermedades asociadas a VPH 6, 11, 16 y 18 en varones de 16 a 26 años

Objetivo	Eficacia de la vacuna% (IC 95%)
Verrugas genitales	89,4 (65,5-97,9)
PIN (pene, periné, perianal) ¹	100,0 (-141,2-100,0)*
AIN 1/2/3 ²	77,5 (39,6-93,3)
AIN 2/3 ²	74,9 (8,8-95,4)

1. 4065 varones sanos (16-26 años) de 18 países.

2. Subestudio 602 HSH.

* No evaluable por insuficiente número de casos.

Tabla 2. Características de las vacunas para HPV

Vacuna	Tipos	Tecnología VLP	Adyuvante	Eficacia y protección cruzada
Bivalente	16 y 18 en 20 mcg cada uno.	Célula de vector Baculovirus	AS04 (500 mcg de hidróxido de aluminio y 50 mcg de 3-O-desacyl-4 monofosforil lipido A)	Prevención infección persistente por VPH 16 y 18=97% y de 92,9% para prevenir CIN 2/3 o cáncer de cérvix conteniendo VPH 16 o 18. Protección cruzada para VPH: 33, 31, 45
Cuadrivalente	6 y 11,16 y 18 en 20-40-40-20 mcg	Sacharomyces cerevisiae	AAHS (225 mcg sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo)	Eficacia del 95,7% en mujeres sin infección previa. Eficacia protectora en hombres contra las verrugas genitales es de 89,4%. Efecto rebaño en hombres heterosexuales. Protección cruzada para VPH: 31.

trarla tempranamente. De todas maneras la vacunación se recomienda independientemente de la actividad sexual o de la exposición previa al VPH.¹⁶

Por todo lo expuesto, la OMS y los países que han introducido esta vacuna en los Calendarios Nacionales, recomiendan como edad de introducción los 11 y 12 años. La ACIP (*Advisory Committee of Immunization Practices*) también extiende esta recomendación en mujeres hasta los 26 años y en hombres hasta los 21 pudiendo administrarse hasta los 26 años también, de existir algún factor de riesgo.¹⁷

En mujeres de edades mayores, entre 24 y 45 años, los estudios han demostrado eficacia vacinal para prevenir las infecciones por los serotipos incluidos en las vacunas aunque es de destacar que, esta eficacia es menor, debido a un mayor riesgo de infecciones prevalentes y una baja tasa de primo infección comparada con las mujeres más jóvenes.¹⁸

La vacuna está contraindicada si hay antecedentes de hipersensibilidad a la vacuna o alguno de sus componentes. No se recomienda durante el embarazo, si bien los datos de seguridad disponibles con respecto a la administración inadvertida de la vacuna son tranquilizadores. No es necesario solicitar test de embarazo previo a la indicación en mujeres sexualmente activas. De presentar embarazo durante la realización del esquema, continuar con el mismo después del parto. La lactancia no es una contraindicación.¹⁹

Las vacunas para VPH pueden ser coadministradas con otras vacunas del calendario nacional, en sitios diferentes. No es necesario ningún intervalo entre la vacuna para VPH y otras vacunas.

En cuanto a la seguridad de las vacunas para VPH, el Grupo Técnico Asesor en Seguridad en Vacunas (GACVS) de la OMS en su último reporte del 22 de enero de 2016 reafirma la seguridad de las vacunas contra VPH disponibles y mundialmente

distribuidas con más de 200 millones de dosis aplicadas en todo el mundo.²⁰

Las vacunas demostraron ser seguras en población con inmunocompromiso.

ESQUEMAS ABREVIADOS DE DOS DOSIS

En el año 2014, la Organización Mundial de la Salud realizó una revisión sobre la eficacia de los esquemas abreviados de dos dosis en mujeres jóvenes y estableció, en base a la evidencia científica, que un esquema de dos dosis con un intervalo mínimo de 6 meses presenta una inmunogenicidad semejante comparada con el esquema de tres dosis en niñas de 9 a 13 años (menores de 14 años). Para realizar un esquema de dos dosis la primera dosis debe ser aplicada antes de los 14 años. No hay evidencia para recomendar un esquema de dos dosis en huéspedes HIV e inmunocomprometidos, por lo que en estos casos deben recibir tres dosis independientemente de la edad¹⁶ (*Ver Tabla 4*). Nuestro país utiliza el esquema de dos dosis en base a esta recomendación.

Siempre que sea posible se debe utilizar la misma marca comercial, ya que no hay estudios de intercambiabilidad entre vacunas, sin embargo, de no disponer o desconocer la vacuna administrada, se debe completar el esquema con la que se cuenta (*Tabla 4*).

INTRODUCCIÓN A LOS PROGRAMAS DE INMUNIZACIÓN

La OMS recomienda que se vacune a las niñas de edades comprendidas entre los 9 y los 13 años. Esta medida de salud pública es costo-eficaz si se alcanzan buenas coberturas de vacunación.

Hasta Marzo de 2017, 71 países han introducido la vacunación para VPH en sus programas de vacunación para mujeres y 11 también en varones.

La incorporación en los programas ha demostrado:²¹⁻²³

Tabla 4. Esquemas de vacunación e intervalo mínimo recomendado en Argentina.

Esquema recomendado	Cuadrivalente (HPV4) Gardasil®	Bivalente (HPV2) Cervarix®
Dos dosis Intervalo mínimo: 6 meses	9 a 13 años	9 a 14 años
Tres dosis Intervalo mínimo: 1° y 2° dosis: 1 mes 2° y 3° dosis: 3 meses 1° y 3° dosis: 6 meses	A partir de los 14 años e inmunosuprimidos (HIV)	A partir de los 15 años e inmunosuprimidos (HIV)



- Efectividad en los programas de vacunación universal.
- Medida costo efectiva, mayor cuando se vacuna a preadolescentes mujeres antes del comienzo de la actividad sexual.
- Inmunidad de rebaño.
- Excelente perfil de seguridad: más de 200 millones de dosis aplicadas en el mundo.
- Eficacia demostrada en preadolescentes con 2 dosis.

En Argentina, en el año 2011 se incorpora en el Calendario Nacional de carácter gratuito y obligatorio la vacuna bivalente para niñas de 11 años (cohorte 2000), en el año 2014 se realiza una transición a la vacuna cuadrivalente y se incorporan dentro del programa de huéspedes especiales hombres y mujeres HIV y trasplantados de 11 a 26 años.¹⁰ En el año 2015 se simplifica el esquema con dos dosis para niñas menores de 14 años. En el año 2016 se incorpora en Calendario Nacional a varones de 11 años (cohorte 2006) (Gráfico 1).²⁴

Las coberturas de vacunación en niñas en nuestro país han sido insuficientes, principalmente relacionadas a la última dosis (Gráfico 2).

En cuanto a los esquemas atrasados de vacunación, se debe tener en cuenta que aquellas niñas nacidas a partir del año 2000 que no com-

pletaron su esquema de vacunación deben recibir las dosis faltantes.

El número de dosis dependerá de la edad en la que recibió la/s dosis previa/s (menor a 14 años o mayor o igual a 14 años), el tipo de vacuna que recibió previamente (bivalente o cuadrivalente) y la disponibilidad de la misma teniendo en cuenta el intervalo mínimo recomendado según el esquema indicado (2 o 3 dosis) (Ver Gráfico 3: Recomendaciones nacionales actuales).

INCORPORACIÓN AL CALENDARIO NACIONAL DE VACUNA VPH EN VARONES

A partir del año 2017 en la Argentina se incorpora en el Calendario Nacional la vacunación en varones con el propósito de disminuir la incidencia y mortalidad del CCU y reducir la carga de enfermedad asociada al VPH, sus complicaciones y mortalidad²⁴

La vacunación contra VPH en varones permitirá:

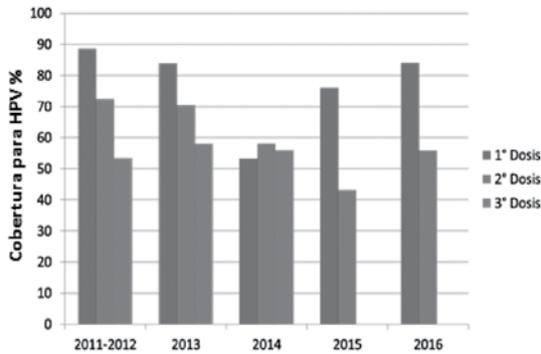
1. Disminuir la incidencia y mortalidad por CCU mediante efecto indirecto (protección de rebaño).
2. Disminuir la carga de enfermedad asociada al VPH en varones, sus complicaciones y mortalidad mediante el efecto directo de la vacunación.

Gráfico 1. Evolución del Calendario Nacional



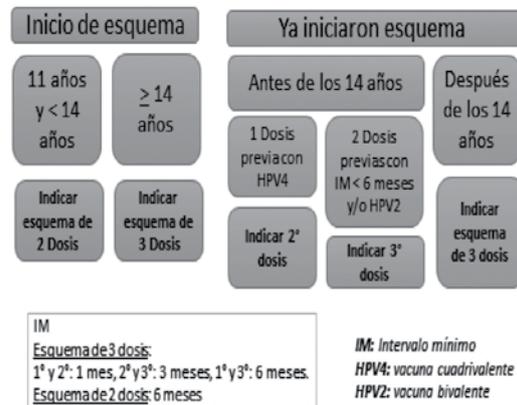
Fuente: Dirección de Control de Enfermedades Immunoprevenibles (DICEI)

Gráfico 2. Cobertura para HPV en Argentina: año 2011-2016



Fuente: Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (DICEI)

Gráfico 3. Recupero de esquemas atrasados en Argentina con vacuna cuadrivalente



- Contribuir con la equidad de género, siendo ambos responsables de la transmisión del VPH por lo que deberían asumir la carga de reducir el riesgo de las enfermedades relacionadas así como tener el mismo acceso a los beneficios directos de la vacunación.

CONCLUSIONES

Considerando las recomendaciones actuales de vacunación y las coberturas alcanzadas en las niñas desde la incorporación al calendario nacional, las acciones del profesional de la salud serán:

- Vacunar a varones de 11 años contra VPH a partir del 1 de Enero de 2017 (nacidos a partir del año 2006) con esquema de dos dosis.
- Realizar esfuerzos para completar esquemas en todas las niñas nacidas a partir del año 2000.
- Continuar con la estrategia de vacunación de varones y mujeres de 11 a 26 años que vivan con VIH y quienes hayan sido trasplantados (órganos sólidos o células hematopoyéticas) con un esquema de 3 dosis.

La introducción de la vacuna es una herramienta de prevención primaria. No reemplaza el tamizaje ni los controles ginecológicos, como parte de un programa de prevención del CCU.

BIBLIOGRAFÍA

- Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, et al. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:1157-64.
- Stanley MA. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25(2):215-22.
- Aleman L, de Sanjosé S, Tous S, et al. Time trends of human papillomavirus types in invasive cervical cancer, from 1940 to 2007. *Int J Cancer* 2014; 135(1): 88-95.
- Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55(4):244-65.
- Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, et al. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006 Aug 31; 24 (Suppl 3):S3/1-10. Epub 2006 Jun 23.
- Denny LA, Francheschi S, de Sanjosé S, et al. Human Papillomavirus human immunodeficiency virus and immunosuppression. *Vaccine* 2012; 30S:F168-74.
- Sturegard E, Johansson H, Ekstrom J, et al. Human papillomavirus typing in reporting condyloma. *Sex Transm Dis* 2013; 40:123-9.
- Sinal SH, Woods CR. Human papillomavirus infections of the genital and respiratory tracts in young children. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases* 2005; 16(4):306-16.
- Bruni L, et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis* 2010; 202(12):1789-99.
- Lineamientos Técnicos. Vacuna contra el Virus del Papiloma Humano. Ministerio de Salud de la Nación. Argentina. Año 2014. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000449cnt-2014-02_lineamientos-tecnicos-vph-2014.pdf
- de Martel C., Ferlay J., Franceschi S. et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13(6):607-15.
- ANMAT, Disposición 1187 Cervarix, 14-2-2011.
- ANMAT Disposición 5598 Gardasil 25-9-2012.
- Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infec-



- tion and disease in males. N Engl J Med. 2011 Apr 14; 364(15):1481.
15. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. N Engl J Med. 2011 Oct 27; 365(17):1576-85.
 16. WHO. Evidence based recommendations on Human Papilloma Virus (HPV) Vaccines Schedules. Marzo 11, 2014. Disponible en: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_HPVEvidencebasedrecommendationsWHO_with_Appendices2_3.pdf (acceso Abril 2017).
 17. Meites E, Kempe A, Markowitz LE. Use of a 2-Dose Schedule for Human Papillomavirus Vaccination — Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016; 65:1405-8.
 18. Plotkin S, Orenstein W A, Offit PA, et al. Plotkin's Vaccines. 7th Edition. Ed Elsevier; 2017. Pág.446-7.
 19. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. Weekly Epidemiological Record, 12 May 2017, vol. 92 (19): 241–268. (Acceso Diciembre 2017). Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255353/1/WER9219.pdf?ua=1>.
 20. Safety of HPV vaccines. Global Vaccine Safety. Organización Mundial de la Salud. Disponible en: www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/Dec_2015/en/. Acceso Septiembre 2016.
 21. Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. Lancet Infectious Diseases 2014; 14:958-66.
 22. Hariri S., Bennet N., Niccolai L. et al. Reduction in HPV 16/18-associated high grade cervical lesions following HPV vaccine introduction in the United States – 2008–2012. Vaccine 2015; 33(13):1608-11.
 23. Castle, P.E., Maza, M. 'Prophylactic HPV vaccination: past, present, and future', Epidemiology and Infection; 2016; 144(3):449-68.
 24. Lineamientos Técnicos. Vacuna contra el Virus del Papiloma Humano 2017. Ministerio de Salud de la Nación. Argentina. Año 2017. (Acceso Agosto 2017) Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000926cnt-2016-12_lineamientos-VPH.pdf.
- Texto recibido:* 5 de enero de 2018.
Aprobado: 13 de marzo de 2018.
No existen conflictos de interés a declarar.
Forma de citar: Castellano, V. y Gentile, A. Vacunación para el Virus del Papiloma Humano. Rev. Hosp. Niños (B. Aires) 2018;60(268):49-55.