



VIRUS PAPILOMA HUMANO (VPH)

La enfermedad y su prevención

Dra. Charlotte Russ

1. Objetivos

El virus ***Papiloma humano (VPH)*** es altamente prevalente en hombres y mujeres sexualmente activos, es decir, es una infección de transmisión sexual. El reconocimiento que el VPH es responsable de 500.000 casos de cáncer cada año, que el cáncer cervical es uno de los cánceres mundiales más frecuentes, y que en general el VPH es una patología que afecta mayormente a gente joven es lo que ha motivado a prestar especial atención a la prevención secundaria y primaria.

El cáncer de cuello de útero (CCU) es el segundo en incidencia entre las mujeres en Argentina después del Ca de mamas. Se estima que hay 4956 casos nuevos de CCU anuales con una Mortalidad del 50%. En el 2012 la Tasa de incidencia de CCU era de 20.8/100.000 mujeres (Fuente: IARC-Globocan 2012-OMS) y la tasa de mortalidad (2010-2012) era de 7.0/100.000 mujeres (Fuente: INC-DEIS-Ministerio de Salud)

El cáncer de cuello uterino es un cáncer ginecológico que permite ser detectado en sus estadios iniciales gracias al conocimiento de la historia natural de la enfermedad y sus lesiones precursoras citológicas e histológicas que pueden diagnosticarse a través de métodos de tamizaje como son la citología exfoliativa (PAP) y la colposcopia. Gracias al conocimiento del VPH como agente causal del cáncer cervical se puede avanzar en la prevención del mismo, al neutralizar dicho agente mediante la incorporación de vacunas

En los últimos años se ha observado en varios países un aumento del Cáncer orofaríngeo del 16 al 70 % y además también se ha observado el número de cánceres no cervicales asociados al VPH que, determinan que la vacuna no solamente serviría para el Ca cervical sino también para otros tipos de cánceres que si bien se presentan en una incidencia menor condicionan una importante morbimortalidad.



2 .Contenidos:

1) Situación epidemiológica en Argentina y en Latinoamérica

En América Latina y el Caribe se estima que más de 30.000 mujeres mueren anualmente por esta enfermedad, generando más años de vida perdidos que el cáncer de mama, la tuberculosis, el SIDA .

La carga de CCU en Argentina no es homogénea: varía según el área. Es muy alta en poblaciones con menor nivel de desarrollo socio-económico.

En el 2012 se estiman el diagnóstico de 4956 nuevos casos por año. Es la tercera causa de muerte en mujeres y el 2º cáncer femenino entre los 15 a 44 años.

En nuestro país se realizó un estudio multicéntrico a fin de conocer los virus circulantes en tres regiones con distintas tasas de mortalidad por cáncer de cuello uterino (CC). Se incluyeron 1076 mujeres, entre 20 y 64 años, atendidas en hospitales provinciales ubicados en:

- 1) Región A: en el norte (Misiones, Jujuy, Corrientes y Chaco), con “alta” tasa de mortalidad (> 14/ 100.000)
- 2) Región M: en el sur (Ushuaia, Tierra del Fuego), con una “moderada” tasa de mortalidad (8-10/ 100.000)
- 3) Región B: en el centro (Buenos Aires), con una “baja” tasa de mortalidad (<3 / 100.000). A todas las mujeres se les realizó un examen ginecológico durante el cual se les tomaron muestras de células cérvico- vaginales para el examen de Papanicolaou y el análisis virológico. La detección y tipificación de VPH se realizó por PCR MY9,11-RFLP o PCR GP5+, 6+ - hibridación en dot blot.

Dentro de los 514 casos hubo 344 lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL), 115 lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL) y 55 carcinomas de cérvix (CC). Las restantes 562 muestras correspondieron a *controles normales*.

La prevalencia general de VPH fue de 88% en casos y 37% en controles. El VPH 16 fue el tipo viral más frecuente en las 3 regiones, pero con diferencias en su distribución. El segundo lugar lo ocupó el VPH 18, con la excepción de VPH 53 (Santiago del Estero: 23%), VPH 58 (Chaco: 15%) y VPH 31 (Buenos Aires: 12%). Estos resultados preliminares muestran que la prevalencia de VPH 16/18 en la región A (alta tasa de mortalidad) varía entre 38-68% (en casos VPH positivos); otros tipos virales de alto riesgo oncogénico son también frecuentes. Hay numerosos trabajos sobre la prevalencia de los distintos tipos de VPH en CC, los cuales coinciden en dar el 1º y 2º lugar a los VPH16 y VPH18, respectivamente,



alcanzando juntos alrededor del 70% de la etiología de la neoplasia. Un metaanálisis realizado en América Latina y el Caribe que incluyó más de 5.000 CC, confirmó este hallazgo, siendo los siguientes seis tipos de VPH-AR más comunes los VPH 31, 45, 33, 52, 58 y 35, que sumados a los VPH 16 y 18 son responsables del 86,5% de los CC de la región. Esta revisión incluyó 12 estudios de Argentina que sumaron un total de 1.013 CC y 502 HSIL y mostraron las mayores prevalencias en la región de VPH 16/18 tanto en HSIL (65,4%) como en ICC (77,1%).

Es interesante destacar que estos trabajos comprendieron muestras de mujeres de las diferentes provincias, incluyendo población indígena (quechua y guaraní). Este metaanálisis es el resumen más amplio, hasta la fecha, de la distribución de los tipos de VPH en HSIL y CC procedentes de América Latina y el Caribe y ha incluido a la mayoría de los países con las más altas cargas de cáncer cervical en la región.

La prevalencia del VPH 16 es del 53.2% y del 18 de 13.2%, en total entre los 2 del 66.4%. Si sumamos el 31, que es de 7.5%, el 45, que es de 4.6%, y el 33 que es del 4,3%, en total todos dan un **82.8%**

2) Caracteres del agente y sus aspectos epidemiológicos

Su etiología infecciosa y transmisión sexual se sospechaba desde 1842, cuando el médico italiano Rigoni-Stern notó una mayor incidencia de esta neoplasia en prostitutas que en monjas. A mediados de 1970, H. zur Hausen y colaboradores publicaron los primeros datos sugiriendo la asociación etiológica de las displasias y carcinomas cervicales con la infección por VPH.

Cada año se detectan en el mundo 300 millones de casos nuevos de mujeres infectadas con VPH (Infección de Transmisión Sexual viral más prevalente) y se estiman 10 millones con lesiones cervicales de alto grado (HSIL).

La Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer (IARC, Lyon, Francia), perteneciente a la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido en 1995 que ciertos tipos de VPH (denominados de *alto riesgo*) son *carcinogénicos en humanos*. Esto marcó un hito, señalando a la infección por VPH como condición necesaria para la génesis del tumor.

La principal vía de transmisión de esta infección es la sexual, a través del contacto íntimo de epitelios, aun sin penetración. También hay transmisión vertical de mujeres infectadas a los recién nacidos y persistencia de virus en la infancia. Los modos de transmisión viral en niños son controvertidos, incluyendo la transmisión perinatal, la auto y heteroinoculación, el abuso sexual y posiblemente la



transmisión indirecta vía fomites. En cuanto a la transmisión perinatal, si bien habitualmente el virus se depura alrededor de las 5 semanas también depende de la ruptura de membranas y aumenta en el parto vaginal pero la cesárea no lo evita totalmente. Además del parto, se puede transmitir intraútero ya que teóricamente el virus se puede adquirir por el semen en el momento de la fertilización o como una infección ascendente. La detección de VPH en los hisopados de los recién nacidos varía del 4 al 87 %. La concordancia de los tipos de HPV detectados en los recién nacidos y sus madres es entre el 57 al 69 %, indicando que los niños pueden adquirir la infección de VPH postnatal de variadas fuentes.

Las mayores tasas de infección se encuentran en Africa y en América. En nuestro país se han estudiado en algunos centros y se observa que el 70% de la población adolescente tiene lesiones de VPH que remiten espontáneamente en su mayoría.

Sobre 1026 adolescentes se encontró un 28.6% con SIL., que si bien son de bajo grado estas podrían evolucionar hacia HSIL.

El 50-60% de la población adolescente y adulta joven se infecta por VPH en los primeros 4-5 años de relaciones sexuales. En nuestro país en una investigación de la ciudad de Buenos Aires se observó que a los 18 años el 63 % de las mujeres y el 86 % de los varones ya se habían iniciado sexualmente , siendo la edad promedio de 15.7 años para mujeres y 14.9 años para hombres.

La infección por VPH está ampliamente difundida en la población general, en especial los jóvenes al inicio de su actividad sexual. El 70% de las pacientes adquieren una infección por VPH en el transcurso de su vida y el 70% se cura espontáneamente

Los **factores de riesgo** para infectarse por VPH son:

- Edad precoz al inicio de las relaciones sexuales,
- Elevado número de parejas,
- Otras ITS(Infecciones de trasmisión sexual)

Además del tipo de VPH infectante, para la persistencia viral y el desarrollo de lesiones intraepiteliales y carcinoma cervical un rol central lo ocupa la respuesta inmune; esto ha sido demostrado en los pacientes inmunocomprometidos que desarrollan lesiones más floridas y presentan mayor riesgo de desarrollar lesiones más severas. Otros cofactores que pueden influir en el curso de la infección son:

- El hábito de fumar



- La dieta
- El uso de anticonceptivos por períodos prolongados (más de 5 años ininterrumpidos) y
- Otras infecciones asociadas.

En adolescentes también influyen factores **psicológicos** como son las crisis de crecimiento, el cambio de parejas y el sentimiento de invulnerabilidad y factores **biológicos** ya que durante la maduración cervical el cuello sufre una metaplasia y hay una alta actividad mitótica en el cuello uterino y ese epitelio es el blanco preferido del VPH.

El 25% de los adolescentes y adultos jóvenes infectados van a desarrollar lesiones cervicales de bajo grado y más del 70% se resolverán espontáneamente después de 3 años del diagnóstico. Esto puede no suceder en huésped comprometido ó en VIH.

En cuanto al agente etiológico, es un virus ADN de doble cadena circular, de pequeño diámetro (55nm) y de bajo peso molecular que pertenece a la familia *Papovaviridae* y es capaz de integrarse al ADN de la célula que infecta. El ADN del VPH posee 3 regiones de genes:

- **Temprana**, entre los cuales está el E2, que comienza la integración viral con el ADN y E6 y E7, que son verdaderas oncoproteínas del VPH que interfieren con el ciclo de la célula y resulta una proliferación incontrolable uniéndose e inactivando los productos del gen supresor tumoral p53, la proteína retinoblastoma y los genes de la región
- **Tardía** entre ellos L1 y L2 que componen la cápside viral y tienen propiedades antigénicas y
- **LCR** (region larga de control) que posee genes para la replicación y transcripción viral. y se han ido denominando en forma numérica.

Hay más de 100 genotipos distintos de papilomavirus que se han detectado por técnicas de PCR y que se denominan en forma numérica.

Los tipos 6 y 11 están presentes en el 90 % de las verrugas genitales. Los tipos 16 y 18 en casi el 70% de los carcinomas de cuello uterino.

Los de bajo riesgo oncogénico son: 6,11, 40,42,44,61

Los de alto riesgo oncogénico son: 16,18,30,31,33,35,39,45,51,53,56,58,66.



En las verrugas de piel son frecuentes el tipo 1 y 2.

El VPH tiene alta afinidad por la piel, mucosas y semimucosas. y altera el genoma de la célula huésped. El VPH requiere el acceso a un epitelio basal indiferenciado para iniciar un ciclo de infección productivo. Se supone que el VPH accede a las capas basales del epitelio a través de finas capas epiteliales como las que se encuentran en las zonas de transformación del tracto anogenital, la orofaringe y la vía aérea superior o a través de microabrasiones en el epitelio que se producen en el acto sexual. En las primeras etapas de la infección, el VPH permanece en estado episomal en la célula produciendo lesiones de bajo grado, que se mantienen así cuando el tipo involucrado es un VPH de bajo riesgo oncogénico.(LSIL). Cuando es de alto riesgo, luego de permanecer en estado episomal, el virus entra al núcleo de la célula huésped, pasando a integrarse con el genoma celular, dando lugar a lesiones intraepiteliales de alto grado e inclusive al Carcinoma invasor, ya que altera el genoma de la célula huésped. La replicación viral depende de la continua división celular .

La inoculación por el pasaje a través del canal de parto parece ligada a la papilomatosis laríngea.

La *incubación* dura de 6 semanas a 8 meses, pero hay casos documentados de uno o más años, produciéndose primero una infección latente con VPH en las células basales. Si la infección progresa , se producen en la región afectada focos de alteración del crecimiento celular, con marcado aumento de la replicación viral. Luego de producida la inoculación, comenzará la *respuesta inmune* del huésped, factor clave para determinar el grado de lesión además de la carga viral inicial.

Los efectores primarios de la respuesta inmune del VPH son las células de Langerhans, keratocitos y linfocitos intraepiteliales del cuello uterino CD4 y CD8. Las proteínas de la cápside del VPH ,llamadas L1 y L2 estimularían la inmunidad humoral produciendo anticuerpos neutralizantes efectivos para la prevención primaria.

Por último, fundamentalmente en las lesiones anogenitales, se requiere un tiempo de evolución para el desarrollo de lesiones de alto grado. Puede tener mucho tiempo de persistencia del virus Cuando la lesión persiste más allá de 6 meses la tercera parte presentaban regresión espontánea pero cuando la lesión persiste más allá de un año la tasa de regresión espontánea es del 11%..En el cuello uterino la infección por VPH de bajo riesgo es de baja duración , alrededor de 8 meses, y cuando es de alto riesgo es de 12 a 18 meses, pero puede permanecer años. Y durante ese tiempo hay riesgo de desarrollar un carcinoma cervical.



La mayoría de las infecciones por VPH, aún las producidas por los *tipos de alto riesgo* (con o sin anomalías citológicas), son *transitorias*; es decir que se mantienen por un tiempo acotado, son autolimitadas y no dejan secuelas oncopatogénicas. Se sabe que el 70% de estas infecciones son controladas por el huésped en un periodo de 1 año y que aproximadamente el 90% de ellas pueden ser limitadas en 2 años.

Sin embargo en una proporción minoritaria, aunque numéricamente impactante por la alta circulación viral, los VPH pueden generar una infección *persistente*. Estas infecciones son más frecuentes en las mujeres mayores de 30 años; por esta razón este grupo etario constituye el principal blanco de los programas de prevención del cáncer cervical. Entre los VPH de *alto riesgo*, no todos muestran la misma capacidad de persistir, estando en primer lugar el HPV 16. Se ha demostrado que *la infección por VPH de alto riesgo que persiste por varios años, representa el principal factor para el desarrollo de lesiones preneoplásicas severas y progresión maligna*. Se estima que el tiempo entre la infección inicial por VPH y el desarrollo del cáncer de cérvix es de décadas.

Aunque las infecciones por VPH son generalmente asintomáticas, pueden inducir cambios morfológicos en el epitelio del cérvix, los cuales son clasificados como: *neoplasia intraepitelial cervical* (CIN) grados 1, 2, ó 3 sobre la base del grado creciente de las anomalías observadas en el epitelio. Se estima que más del 60% de los CIN 1, aún aquellos infectados con VPH de alto riesgo, *regresan* espontáneamente en un promedio de 9-12 meses; alrededor del 30% *persisten* y cerca del 12% *progresan* a CIN 2/3 y carcinoma.

Uno de los principales problemas en el manejo médico de las CIN 1 es la incapacidad de conocer sobre la base de criterios morfológicos, cuál será su evolución, es decir en cuál de estos tres grupos mencionados (regresión, persistencia o progresión) se ubicará una determinada paciente. Por lo tanto es de sumo interés la búsqueda de nuevos marcadores biológicos que permitan identificar lesiones en riesgo de progresión, detectando tempranamente cambios asociados a los procesos transformantes

En los últimos tiempos, en la medida que se trabaja en la prevención del Cáncer de cuello se empieza a prestar atención hacia otros cánceres que si bien son menos frecuentes, como el cáncer anal, y los cánceres de la cavidad oral en ambos sexos, se encuentran en ascenso y especialmente en pacientes homosexuales varones. Los factores de riesgo para el VPH anal entre hombres que tienen sexo con hombres y en heterosexuales tienen relación con el número de parejas sexuales, la edad y el uso de preservativos. El VPH 16 es el más frecuente entre Los varones VIH (+) que tienen sexo con hombres y está



fuertemente asociado a la detección de lesiones anales de alto grado y representa un marcador potencialmente útil como marcador de riesgo de cáncer anal.

3) Agente inmunizante

El VPH produce una baja respuesta de anticuerpos ante la infección natural porque los sitios de infección son de baja presentación de antígenos. En cambio la vacuna induce la síntesis de altos títulos de Ac neutralizantes capaces de evitar la infección inicial con VPH

El desarrollo de vacunas para prevenir la infección por VPH tuvo dificultades. No se pudieron aprovechar los sistemas convencionales de vacunas a virus atenuado o a virus muerto debido a que los VPH muestran una ineficiente propagación en cultivos celulares, contienen oncogenes en su genoma y carecen de un modelo animal que permita estudiar la infección (son virus estrictamente específicos de especie). Esto fue subsanado con el desarrollo de las *vacunas a subunidades*. Dentro de éstas, el sistema más avanzado es el de las *partículas semejantes a virus* (del inglés, *Virus Like Particles, VLPs*). Esta estrategia de ingeniería genética se basa en el clonado del o los genes que codifican las proteínas de la cápside viral (L1, L2) en un vector de expresión que cultivado en un sistema adecuado produce dichas proteínas virales. Cuando la concentración de las proteínas en el medio de cultivo es suficientemente alta, éstas muestran la capacidad de auto-ensamblarse produciendo VLPs, cuya morfología estructural es casi idéntica a la de un virus nativo, pero sin genoma (cápside vacía). Las VLPs presentan la conformación "natural" de los epitopes estructurales del virus requerida para la inducción de anticuerpos neutralizantes.

En estudios preclínicos con animales usando VLPs especie específica se comprobó que:

- La vacunación induce protección hacia la infección y la enfermedad.
- La eficacia se asoció al desarrollo de anticuerpos neutralizantes
- La transferencia pasiva de suero resultó en transferencia de la protección

La vacuna **cuadrivalente** tiene incorporados los tipos 6 y 11, 16 y 18 en 20-40-40-20 mcg y la producción de VLP's es en *Saccharomyces cerevisiae*. El adyuvante es 225 mcg de sulfato de hidroxifosfato amorfo de aluminio. La vacuna **bivalente** tiene incorporados los tipos 16 y 18 expresado en el sistema baculovirus y el adyuvante es AS04 500 mcg de hidróxido de aluminio más 50 mcg de



Monofosforilo 3 deacilado 4' lipido En diciembre 2014 la FDA aprobó la vacuna **nonavalente** .Esta vacuna tiene incorporados los tipos 6, 11,16,18, 31, 33, 45, 52, and 58.

4) Indicaciones

La eficacia de **la vacuna cuadrivalente** fue evaluada en 4 estudios clínicos de Fase II y III, aleatorizados (FUTURE), doble ciego, controlados con placebo que incluyeron un total de 20.541 mujeres de 16 a 26 años de edad que fueron reclutadas y vacunadas sin cribado previo de presencia de infección por HPV. La eficacia contra CIN 1,2 y 3 y AIS relacionadas al VPH 6,11,16 y 18 a los 2 años fue del 96%. La eficacia contra VIN 2/3 y VAIN 2/3 fue del 100% y la eficacia contra las verrugas genitales relacionadas a 6,11,16 y 18 fue del 99.0%.

También se estudió a mujeres de 24 a 45 años donde se demostró la eficacia frente a la incidencia combinada de infección persistente, verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres cervicales relacionados con VPH 6,11,16 y 18 del 88,7% en mujeres sin infección previa.

La eficacia de la vacuna cuadrivalente contra CIN1-2 3 y AIS causado por 10 tipos de VPH no incluidos en la vacuna(VPH 31,33,35,39,45,51,52,56,58,59) fue evaluada luego de un seguimiento de 3,7 años. La eficacia estadísticamente significativa contra la enfermedad fue demostrada contra los tipos de VPH filogenéticamente relacionados al VPH 16 (primariamente VPH 31) mientras que no se observó una importancia estadística para los tipos de VPH filogenéticamente relacionados al VPH 18(incluyendo el VPH 45). Es decir que para estos 10 genotipos la importancia solamente fue alcanzada por el VPH 31(eficacia 55,6%)

La eficacia de **la vacuna bivalente** se evaluó en estudios de fase II-III en mujeres de 15 a 25 años, en adolescentes de 10 a 14 años ,y mujeres adultas (26 a 55 años) .En el estudio PATRICIA hasta el 2011 la eficacia para CIN 3 y AIS asociado a 16-18 fue del 100% y para CIN 3 asociado a cualquier genotipo fue del 93,2%. También se ha evaluado la eficacia de la vacuna bivalente contra la infección anal en mujeres, que fue del 62% en un estudio efectuado en Costa Rica - La eficacia contra CIN 2 asociado al VPH 45 que fue del 100%.y la eficacia de la vacuna contra 12 genotipos contra CIN 2 (31.33.35.39,45,51,52,56,58,59,66,68) para todos combinados fue del 54%.La eficacia para prevenir VIN/Vain grado 1 fue del 80%, y VIN/Vain grado 2 fue del 71,6%

La eficacia de la **vacuna nonavalente** se evaluó en 5 estudios en mujeres de 16 a 26 años para prevenir VPH 31-33-45-52 y 58 relacionado a infección persistente, Cáncer cervical, vulvar y vaginal utilizando la vacuna cuadrivalente como



comparador. Uno de los estudios incluyó 14.204 mujeres y la eficacia fue de 96.7%

En cuanto a la **inmunogenicidad** no se ha identificado el nivel mínimo de anticuerpos asociado con la protección para las vacunas del VPH.

La inmunogenicidad y seguridad de la **Vacuna Bivalente** ha sido demostrada en mujeres entre 9 y 55 años

La inmunogenicidad y seguridad de la **Vacuna cuadrivalente** ha sido demostrada en chicos de 9 a 15 años de edad, mujeres de 9 a 26 años, mujeres de 24 a 45 años.

La inmunogenicidad de la **vacuna nonavalente** no es inferior a la vacuna cuadrivalente para los tipos 6-11-16 y 18 y los títulos para el resto de los serotipos tienen su pico máximo a los 7 meses,

Hasta el año 2018 la duración de la protección de la vacuna **cuadrivalente** ha sido demostrada por lo menos durante más de 10 años en mujeres de 9-26 años y en hombres de 9-15 años con 3 dosis

la vacuna **bivalente** también sería de una duración de 8,9 años en mujeres de 15-25 años con 3 dosis

En cuanto a la **vacuna nonavalente** todavía no hay datos terminados pero hasta los 6 años persisten los títulos todavía (2018)

Las indicaciones de la vacuna **cuadrivalente** en nuestro país en 2013 a partir de los 9 años son:

- Prevención de lesiones precancerosas neoplasia intraepitelial cervical CIN 1/2/3, intravulvar VIN 2/3, intravaginal VaIN2/3
- Prevención de Ca cervical relacionados causalmente con los tipos 6, 11, 16 y 18 del Virus del Papiloma Humano (VPH).
- Prevención de verrugas genitales externas (condiloma acuminado) relacionadas causalmente con los tipos 6, 11, 16, 18 del Virus del Papiloma Humano (HPV).

En niñas, niños, mujeres y hombres de 9 a 26 años para la prevención de las siguientes enfermedades por los virus de papiloma incluidos en la vacuna



- Ca anal causada por los tipos 16, 18 de VPH.
- Neoplasia intraepitelial anal grados 1,2 y 3

Las indicaciones de la vacuna **bivalente** en nuestro país en 2016 (02/06/16. Disp.Nº 5.941).

A partir de los 9 años son:

- Prevención de infección persistente
- Prevención de lesiones ano-genitales premalignas (cervical, vulvar, vaginal y anal)
- Prevención de lesiones precancerosas cervicales CIN 1/2/3
- Prevención de Ca cervical, vulvar, vaginal y anal (Ca de células escamosos y Adenocarcinomas) relacionados causalmente con los tipos 16 y 18 del Virus del Papiloma Humano.

La vacuna **nonavalente** no ha sido aprobada en nuestro país hasta agosto 2017

5) Esquema. Vía y dosis.

El esquema de vacunación consiste en 3 dosis separadas de 0,5 ml administradas de acuerdo al siguiente esquema: 0, 2, 6 meses, en la vacuna **cuadrivalente** y 0-1-6 meses en la vacuna **bivalente** y 0-2-6 meses en la **vacuna nonavalente**

Si es necesario un esquema de vacunación alternativo, la segunda dosis debe ser administrada al menos 1 mes después de la primera dosis y la tercera dosis debe ser administrada al menos 3 meses después de la segunda dosis. Las 3 dosis deben ser administradas dentro de un periodo de 1 año.

No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo. La vacuna debe administrarse mediante inyección intramuscular. El lugar preferido es la región deltoidea de la parte superior del brazo o en la zona anterolateral superior del muslo.

Se debe administrar la misma marca de vacuna siempre que sea posible ya que no hay estudios que demuestren que es efectiva la intercambiabilidad entre las dos vacunas disponibles.

A medida que aumenta la severidad de los hallazgos del Papanicolau (Pap) disminuyen los beneficios de la vacunación. En esas mujeres igual se recomienda la vacunación ya que pueden ofrecer una protección extra contra los genotipos



que no tienen. No obstante se les debe explicar que la vacuna no tienen ningún efecto terapéutico contra las lesiones que presentan .

Igualmente las mujeres que presentan verrugas genitales , generalmente por los tipos 6 y 11 se verían beneficiadas por la vacuna que las protegería contra los tipos 16 y 18 si es que todavía no los han adquirido. También en este caso se les debe explicar que la vacuna no tiene ningún efecto terapéutico contra las verrugas ya existentes .

No se recomiendan los test de estudios previos para detección de VPH para la decisión de vacunar o no.

Los individuos con la respuesta inmune alterada, ya sea debido al uso de una terapia inmunosupresora potente, un defecto genético, infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV) u a otras causas, podrían tener una menor respuesta inmune, pero en el caso de los pacientes VIH positivos se recomienda aplicar las vacunas ya que es esperable que el beneficio de la protección es mayor que la menor respuesta inmune.

Ya hay estudios disponibles donde se comprueba que esta vacuna se puede administrar con otras sin disminuir la respuesta protectora de las vacunas. Esto ya se comprobó con la cuadrivalente conjugada de Meningococo, la Triple acelular, vacunas combinadas con difteria, tetanos pertussis y polio, y es de esperar que los próximos estudios demuestren que la respuesta inmune es buena con cualquier vacuna que se aplique en forma concomitante.

Esquema de 2 dosis

EMA (the European Medicine Agency) aprobó en diciembre 2013 la indicación de la utilización de 2 dosis (0-6 meses) de la vacuna **bivalente** en mujeres de 9 a 14 años.

En febrero 2014 EMA comunicó su opinión positiva para utilizar la vacuna cuadrivalente también en 2 dosis.

En marzo 2014 el SAGE (WHO's Strategic Advisory Group of Experts) le pidió a un grupo de expertos que evaluaran los trabajos que se realizaron con 2 dosis en vez de 3.

Las conclusiones fueron que hay numerosos trabajos que comparan 2 versus 3 dosis y los niveles de inmunogenicidad no son inferiores . Lo que todavía no hay es trabajos a largo plazo que demuestren la duración de la inmunogenicidad y



también es probable que la inmunidad cruzada sea menor. Ya hay varios países que adoptaron esquemas de 2 dosis en sus calendarios en las niñas de 9 a 14 años. En la posición de WHO de octubre 2014 el cambio más importante fue la disminución del número de dosis de 3 a 2 con un intervalo no menor de 6 meses y la recomendación de un intervalo no mayor de 12-15 meses

En Argentina por resolución Resolución 265/2015, Resolución N° 563/2011. Modificación. Del

22-4-15 se resolvió

- Simplificar el esquema de vacunación contra VPH a un esquema de dos dosis con intervalo de 6 meses entre la primera y segunda dosis (0-6 meses).
- Si la segunda dosis fue administrada antes de los 6 meses, deberá aplicarse una tercera dosis respetando los intervalos mínimos (4 semanas entre 1ª y 2ª dosis, 12 semanas entre 2ª y 3ª dosis).
- Este esquema se indicará si se inicia antes de los 14 años, en caso de iniciar un esquema atrasado en niñas mayores de 14 años deberán recibir tres dosis (0-2-6 meses).
- Continuar con el esquema de tres dosis en personas de cualquier edad que vivan con VIH y trasplantados (0-2-6 meses).
- Continuar los esfuerzos para completar los esquemas de vacunación.

Vacunación contra VPH en hombres

A nivel mundial está en debate la administración de la vacuna a varones, atendiendo razones de costo-beneficio y coberturas sub-optimas en niñas, aún con indicación por calendario. Los beneficios indirectos en la vacunación en hombres sería por inmunidad de rebaño la disminución del Ca de cuello y los beneficios directos sería la disminución de cánceres asociados al VPH en hombres como Ca de pene, anal y orofaríngeo. También hay datos que indican que sería costo-efectiva introducir la vacuna a hombres cuando la cobertura en mujeres es menor del 50 % pero la posibilidad de proteger a varones de diferentes cánceres que están en aumento excede al análisis de los estudios de costo-beneficio.

No obstante, es importante destacar que países como: EEUU, Australia, Austria, Canadá, Nueva Zelanda, recomiendan la vacunación a varones pre-adolescentes.



La edad ideal para aplicar la vacuna es entre los 11 y 12 años, por las mismas razones mencionadas para las niñas. Estas son: elevada respuesta de anticuerpos neutralizantes y máxima eficacia, antes del inicio de actividad sexual.

Se ha evaluado la eficacia protectora en hombres contra las verrugas genitales y hasta el 2010 es de 89,4 % en hombres de 16 a 26 años con una duración hasta ese año de 2,3 años. También se estudió la eficacia para la prevención de Neoplasia anal intraepitelial (AIN) y prevención de Ca anal en un estudio fase III doble ciego de 4065 hombres con un subgrupo de 602 homosexuales al que se randomizó y a un grupo se le dio vacuna y a otro placebo con una eficacia de 78% para el AIN y Ca anal. Este estudio ya tiene hasta el 2016 un seguimiento de 8 años

En Argentina, dentro del programa de vacunación en huéspedes especiales, en el año 2014 el Ministerio de Salud de la Nación dispuso: incorporar la vacuna Tetravalente en esquema de 0 – 2 – 6 meses para hombres o mujeres con las siguientes condiciones:

- 1) Pacientes que viven con el VIH
- 2) Trasplantados de órganos sólidos y/o hematopoyéticos

A partir del 1º de enero del 2017 se incorpora la vacunación de VPH a varones nacidos a partir del 2006 en 2 dosis con el objetivo de

- a) Disminuir la incidencia y mortalidad por CCU mediante efecto indirecto (protección de rebaño)
- b) Disminuir la carga de enfermedad asociada al VPH en varones, sus complicaciones y mortalidad mediante el efecto directo de la vacunación
- c) Contribuir con la equidad de género, siendo ambos responsables de la transmisión del VPH por lo 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.

Ante las ultimas modificaciones, con respecto a la vacuna contra el Papiloma humano, El programa de inmunizaciones del Ministerio de salud del Gobierno de la ciudad de Buenos Aires envió a los vacunatorios un flujograma para facilitar la tarea diaria.



Niñas nacidas a partir del 2000 que **INICIAN** esquema de vacuna VPH

11 años	Menores de 14 años	14 años y más
Aplicar vacuna cuadrivalente Gardasil ®	Aplicar vacuna cuadrivalente Gardasil ®	Aplicar vacuna cuadrivalente Gardasil ®
Esquema de DOS dosis	Esquema de DOS dosis	Esquema de TRES dosis
0-6 meses	0-6 meses	0-2 y 6 meses



Niñas nacidas a partir del año 2000 que YA INICIARON su esquema antes de los 14 años

Si recibieron UNA dosis de Cervarix®

Si NO está disponible la vacuna Cervarix®

Aplicar dos dosis de Vacuna cuadrivalente Gardasil®, con un intervalo mínimo de 6 meses entre las dos dosis de Gardasil®

Si recibieron DOS dosis de Cervarix®

Revisar el intervalo entre la primera y segunda dosis

Si el intervalo entre la primera y segunda es MENOR a 6 meses

Si NO está disponible la vacuna Cervarix®. Aplicar UNA dosis de Gardasil® respetando los intervalos mínimos (12 semanas entre 2ª y 3ª dosis)

Si el intervalo entre primera y segunda es IGUAL o MAYOR a seis meses

Esquema completo
NO se aplica otra dosis

Si recibieron DOS dosis de Gardasil®

Revisar el intervalo entre la primera y segunda dosis

Si el intervalo entre las primera y segunda es MENOR a 6 meses

Aplicar UNA dosis de Gardasil® respetando los intervalos mínimos (12 semanas entre 2ª y 3ª dosis)

Si intervalo entre primera y segunda es IGUAL o MAYOR a 6 meses

Esquema completo
NO se aplican otras dosis



Niñas nacidas a partir del año 2000 que **YA INICIARON** su esquema después de los 14 años
(ESQUEMA COMPLETO = TRES DOSIS)

Si recibieron UNA dosis de Cervarix ®	Si recibieron UNA dosis de Gardasil ®	Si recibieron DOS dosis de Cervarix®	Si recibieron DOS dosis de Gardasil®
Si NO está disponible la vacuna Cervarix ®. Aplicar DOS dosis de Gardasil® respetando los intervalos mínimos (4 semanas entre 1ª y 2ª, 12 semanas entre 2ª y 3ª dosis)	Aplicar DOS dosis de Gardasil® respetando los intervalos mínimos (4 semanas entre 1ª y 2ª 12 semanas entre 2ª y 3ª dosis)	Si NO está disponible la vacuna Cervarix ®. Aplicar UNA dosis de Gardasil ® respetando los intervalos mínimos (12 semanas entre 2ª y 3ª dosis)	Aplicar UNA dosis de Vacuna Gardasil ® respetando los intervalos mínimos (12 semanas entre 2ª y 3ª dosis)
Esquema COMPLETO de TRES dosis	Esquema COMPLETO de TRES dosis	Esquema COMPLETO de TRES dosis	Esquema COMPLETO de TRES dosis

La vacuna contra VPH en situaciones especiales:

Embarazo: Debe evitarse la vacunación contra VPH durante la gestación. Sin embargo, no se observaron efectos adversos asociados a la vacuna en la madre o hijos luego de recibir la vacuna inadvertidamente durante el embarazo.

No se requiere realizar test de embarazo antes de la vacunación. Si una mujer se le diagnostica embarazo luego del inicio del esquema, no se requiere tomar ninguna conducta pero se difiere la aplicación de las dosis restantes hasta después del parto.

Lactancia: Puede administrarse en este periodo.



Inmunocompromiso: Hay escasos datos disponibles, los cuales demuestran, que la vacuna contra VPH es segura e inmunogénica en pacientes inmunocomprometidos.

En un estudio publicado en el 2016 se comprobó la seguridad de la vacuna en pacientes con enfermedad autoinmune

- **Transplantados:** Los varones y mujeres entre 11 y 26 años que vivan con VIH y quienes hayan sido trasplantados (órganos sólidos o células hematopoyéticas), deberán recibir la vacuna cuadrivalente contra VPH con esquema convencional de 0-2-6 meses
- **VIH** Los varones y mujeres entre 11 y 26 años que vivan con VIH deberán recibir la vacuna cuadrivalente contra VPH con esquema convencional de 0-2-6 meses. La Sociedad Clínica Europea del Sida, asimismo, siguió a la Asociación Británica del VIH en la recomendación de que todos los HSH (hombres que tienen sexo con hombres) con el VIH hasta los 40 años deberían vacunarse contra el VPH. . Respecto al número de inoculaciones necesario, se indicó que, no existen pruebas que avalen ningún régimen que emplee menos de tres dosis en personas con el VIH,

Niños que han sido abusados o Violación en esos casos se recomienda la vacunación a partir de los 9 años

Varones homosexuales y transgénero Se recomienda la vacuna de VPH

6) Efectos adversos

En cuanto a los efectos adversos fueron en su mayoría mínimos y limitados al sitio de inoculación.

En 5 ensayos clínicos (4 controlados con placebo), se les administró a los sujetos **Vacuna cuadrivalente** o placebo el día de reclutamiento y aproximadamente 2 y 6 meses después. Muy pocos sujetos (0,2%) abandonaron el estudio debido a reacciones adversas..

Hay estudios recientes que evaluaron la seguridad de la vacuna cuadrivalente desde el 2006 hasta el 2015 y confirman los estudios anteriores con datos que apoyan sobre la seguridad de la vacuna



En la **vacuna bivalente** también se evaluaron los efectos adversos y fueron muy pocos los que tuvieron efectos serios (4%) comparado con placebo de (3,5%)

En junio 2009 la FDA aprobó que se coloque en el prospecto de la vacuna cuadrivalente (Gardasil) una advertencia sobre la posibilidad de síncope posterior a la vacunación. Por esa razón sugiere que la persona vacunada permanezca sentada o acostada por lo menos 15 minutos después de ser vacunada para prevenir desmayos y consecuencias de posibles caídas. Actualmente esta recomendación es para todos los adolescentes.

En la vacuna **nonavalente** Se evaluó el perfil de seguridad global de la vacuna nonavalente a través de 7 estudios en fase III efectuados en hombres y mujeres (no embarazadas al ingreso) entre 9 y 26 años de edad. Los resultados indicaron que los EA más frecuentes ($\geq 5\%$) que experimentaron los receptores de la vacuna 9vHPV fueron EA en el sitio de inyección (dolor, edema, eritema) y EA sistémicos relacionados con la vacuna (cefalea, pirexia). Los EA en el sitio de inyección fueron más frecuentes con la vacuna 9vHPV que con la qHPV; la mayoría fue de intensidad leve a moderada. Las suspensiones y EA serios relacionados con la vacuna fueron infrecuentes (0,1% y $<0,1\%$ respectivamente).

En función de estos resultados, los investigadores concluyeron que la vacuna 9vHPV fue en general bien tolerada en sujetos entre 9 y 26 años de edad con un perfil de EA similar al de la vacuna qHPV; los EA en el sitio de inyección fueron más frecuentes con la vacuna 9vHPV. Su cobertura adicional y el perfil de seguridad avalan una vacunación amplia con 9vHPV.

7) Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

Los individuos que desarrollen síntomas indicativos de hipersensibilidad después de recibir una dosis de vacuna no deben recibir más dosis de vacuna.

La administración de vacuna debe posponerse en individuos que padezcan una enfermedad aguda grave que curse con fiebre. Sin embargo, la presencia de una infección leve como una infección respiratoria leve del tracto respiratorio superior o de fiebre de pocos grados no es una contraindicación para la inmunización.

Esta vacuna debe ser administrada con precaución en individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación porque puede aparecer hemorragia después de una administración intramuscular en estos individuos.



No se han realizado estudios específicos de la vacuna en mujeres embarazadas, por lo cual no se recomienda su administración en ese grupo.

No existe ningún dato sobre el uso concomitante de inmunosupresores potentes con la vacuna. Las personas que recibieron tratamiento con agentes inmunosupresores (dosis sistémicas de corticosteroides, antimetabolitos, agentes alquilantes, agentes citotóxicos) pueden no responder en forma óptima a la inmunización activa .

8) Uso de la vacuna en situación de brote y manejo de contactos

No hay experiencia todavía en contactos ni tampoco brotes. En la última actualización de junio 2015 de la AAP se comenta que en el caso de abuso sexual se recomienda la vacuna a partir de los 9 años.

9) Impacto de la vacuna a nivel mundial

Durante todos estos años en que se incorporaron las vacunas contra el VPH ya hay algunos datos que nos permiten conocer el impacto de las mismas.

- En **Estados Unidos** la prevalencia de la infección por las cepas del VPH que cubre la vacuna disminuyó en el tiempo de 7,9 a 5,5%, principalmente por el grupo de entre 18 y 26 años. En ese grupo, la prevalencia del VPH de alto riesgo, especialmente, cayó significativamente de 13,1% en el período 2009-2010 a 5% en el período 2013-2014. En las jóvenes sin vacunar, la prevalencia del VPH disminuyó significativamente de 19,5 a 9,7%. Por lo tanto ya se está observando beneficios de la inmunidad de rebaño desde la introducción de la vacuna.
- En **Australia** la buena cobertura de la vacuna cuadrivalente determinó la reducción de la prevalencia del virus 6,11,16 y 18 en mujeres y niñas menores de 25 años en un 86% en las que recibieron 3 dosis y 76% en las que recibieron 2 dosis.
Además también se observó un 78% menor de prevalencia de los mismos genotipos en varones jóvenes que se beneficiaron de la protección de rebaño. Las mujeres menores de 20 años con lesiones de CIN 2 disminuyeron de 10.9/1000 a 5.0/1000 en un período de 10 años y entre 20 y 24 años de 21.5/1000 a 13.5/1000. También disminuyeron las verrugas genitales
- El seguimiento poblacional en **Finlandia** de los registros del cáncer de dos cohortes de ensayos de vacunación y cohortes de control de no vacunados



ha demostrado una eficacia protectora sostenida contra CIN3, independientemente del tipo de VPH, 10 años después de la vacunación, pero la eficacia contra el cáncer invasivo se ha mantenido en discusión.

- Otros países donde se obtuvo una buena cobertura con 4V ó 2V reportan un descenso de las infecciones por VPH relacionadas a la vacuna. Por Ej **Escocia** reportó una disminución de 29,8% a 13.6% con muy buenas coberturas
- También se ha encontrado evidencia de que la vacuna contra el VPH ha prevenido realmente casos de papilomatosis respiratoria recurrente.

A continuación en un cuadro comparativo de las tres vacunas que existen para VPH.

Vacuna	Vacuna Bivalente (GSK)	Vacuna cuadrivalente (Merck)	Vacuna nonavalente (Merck)
Tipos incorporados	16-18**	6-11-16-18 **	6-11-16-18-31-33-45-52-58*
Dosis en mcg	20-20	20-40-40-20	30-40-60-40-20-20-20-20
Tecnología para producir VLP	Células de insecto: vector Baculovirus	Levadura: Saccharomyces cerevisiae	Levadura: Saccharomyces cerevisiae
Adyuvante	500 mcg -50 mcg AS04D (compuesto por hidróxido de aluminio y 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A)	225 mcg de sulfato de hydroxifosfato amorfo de aluminio	500 mcg de sulfato de hydroxifosfato amorfo de aluminio
	Prevenir infección persistente VPH 16 y 18 98,2 % para 6 m y 96,9% para 12 m Prevención de cáncer cervical, vulvar, vaginal, anal Por VPH 16-	Prevenir infección persistente VPH 6,(88%)11(93,4%), 98,7% para 6 meses VPH 16 y 100% VPH 18 para 12 m 16 y 18 100% 100% para 12 m VPH 16 y 18 Prevención de cáncer	Prevenir infección persistente VPH 6-11-16-18 y 96.2% VPH 31-33-45-52-58 para 6m 96.1% Para 12m Prevención de cáncer cervical, vulvar, vaginal, anal Por VPH 16-18-31-33-45-52-58



Indicaciones y eficacia	18	cervical, vulvar, vaginal, anal Por VPH 16-18	
	Prevenir CIN por VPH 16 y 18 (Eficacia 96,7%).	Prevenir CIN 1 por VPH 6,11,16 y 18 (eficacia 95,9%)	Prevenir CIN 1 por VPH 6-11-16-18* y 31-33-45-52-58 (eficacia 98.6%)
	Prevenir CIN 1 98,1%	Prevenir CIN 2, 3 ó AIS por 6,11 16 y 18 (eficacia 96,0%)	Prevenir CIN 2, 3 ó AIS por VPH 6-11-16-18* y 31-33-45-52-58 (eficacia 96.3%)
	Prevenir CIN 2 98.9%	Prevenir VIN grado 1,2,3, (Ca vulvar) por 16 y 18 (Eficacia 100%)	Prevenir VIN grado 2,3, (Ca vulvar) por VPH 16-18 y 31-33-45-52-58 (Eficacia 96.7%)
	Prevenir CIN 3 o AIS (Adenocarcinoma in situ) por 16 y 18(eficacia 100%)	Prevenir VaIN-, grado 1,2-3 (Ca Vaginal), por 16 y 18(Eficacia 100%)	Prevenir VaIN-, grado 2-3 (Ca Vaginal), por VPH 16-18* y 31-33-45-52-58 (Eficacia 96,7%)
	Prevenir VIN/VAIN grado 1 (Ca vulvar y Vaginal) por 16 y 18 80%	Prevenir Condilomas por VPH 6,11,16 y 18 (Eficacia 99%)	Prevenir Condilomas por VPH 6,11
	Prevenir VIN/VAIN grado 2 por 16 y 18 71.6%	Prevenir Ca anal causada por los tipos 16-18 de VPH	Prevenir Neoplasia intraepitelial anal grados 1,2 y 3
		Prevenir Neoplasia	



	Prevenir infección prevalente anal 83.6%	intraepitelial anal grados 1,2 y 3(eficacia 77.5%)	
Edad	A partir de los 9 años	A partir de los 9 años	Mujeres de 9-26 años Varones de 9-15 años
Duración de la inmunidad	Protección de más de 10 años para la protección de CIN2/3 o AIS (en mujeres de 15-25 años con 3 dosis)	Protección de más de 5 años para la protección de CIN2/3 o AIS. Ya hay trabajos que demuestran protección de 10 años en mujeres de 9 a 26 años con 3 dosis	Hasta el momento(2018) hay datos de protección hasta 6 años pero sigue en evaluación
Tolerancia	Efectos leves a moderados en sitios de inyección	Efectos leves a moderados en sitios de inyección	Efectos leves a moderados en sitios de inyección
Dosis	0-1-6 meses 0-6 meses en menores de 14 años	0.2-6 meses ó 0-6 meses en menores de 14 años	0-2-6 meses 0-6 meses en menores de 14 años
Aprobaciones	05/2007 aprobada en TGA ⁽⁴⁾ 09/2007aprueba EMA 04/2008 aprueba ANMAT 16/10/2009,aprueba FDA 12/2013 EMA aprueba 2 dosis en mujeres de 9-14 años	06/2006 aprueba FDA ⁽¹⁾ 06/2006 ACIP ⁽³⁾ propone la incorporación al calendario obligatorio a los 11-12 años en mujeres 09/2006 aprueba EMA ⁽²⁾ 09/2006 aprueba ANMAT ⁽⁵⁾	12/2014 aprueba FDA ⁽¹⁾ 03/2015 Recomendaciones de ACIP ⁽³⁾ 06/2015 aprueba EMA ⁽²⁾

¹ Administración Nacional de Alimentos y Medicamentos (EEUU)

² Agencia Europea del Medicamento (Europa)



³ Comité de Infecciones de la Academia de Pediatría (EEUU)

⁴ Administración de Productos Terapéuticos (Australia)

⁵ Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (Argentina)

*Los datos de la vacuna nonavalente infieren la no inferioridad con respecto a la cuadrivalente en los tipos 6-11-16-18 en la eficacia y la inmunogenicidad

**Un muy alto nivel de protección cruzada para CIN2/3 causado por HPV 31 y 45 fue informado para la vacuna bivalente, con niveles menores para otros tipos oncogénicos como 33,51 y 56. Con estos datos, las vacunas podrían prevenir la infección por HPV 16 y 18 y otros tipos de alto riesgo, evitando al menos el 85% de los casos de cáncer de cérvix.

Hay diferencias en la magnitud de la respuesta inmune entre las 2 vacunas a favor de la vacuna 2V que tiene títulos más altos que la 4V. Podría interpretarse como determinantes de la duración de la protección. Sin embargo, dado que no hay un correlato inmunológico definido de protección, no se puede precisar con exactitud cuál podría ser la traducción clínica de estos niveles más altos o más duraderos de anticuerpos de la vacuna 2V versus la 4V.

Actualmente éstas son las recomendaciones de la Academia de pediatría

Recomendaciones de la Asociación Americana de Pediatría para la aplicación de estas dos vacunas (1 de Marzo 2012):

- Niñas entre los 11 y los 12 años deben ser inmunizadas de rutina con 3 dosis de VPH4 o VPH2, administradas intramuscularmente a los 0, 1 a 2 meses, y 6 meses. Las vacunas se pueden administrar a partir de los 9 años, a discreción del médico tratante.*
- Niñas y mujeres entre los 13 y los 26 años de edad que no han sido inmunizadas previamente o que no han completado el esquema completo de vacunación deberían completar las dosis.
- Niños entre los 11 y 12 años deberían inmunizarse de rutina con 3 dosis de VPH4, administradas intramuscularmente a los 0, 1 a 2, y 6 meses. La vacuna se puede administrar a partir de los 9 años, a discreción del médico tratante. *
- Todos los niños y hombres entre los 13 y 21 años de edad, que hayan no hayan sido inmunizados previamente o que no han completado el esquema completo de vacunación deberían recibir la vacuna VPH4.



- Hombres entre los 22 y los 26 años de edad que no han sido inmunizados previamente o que no han completado las dosis pueden recibir la vacuna VPH4. Modelos de costo-beneficio justifican recomendaciones más fuertes en este grupo etario.
- Se deben realizar esfuerzos especiales para inmunizar a hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, hasta la edad de 26 años que no han sido inmunizados previamente o que no han completado las dosis.
- Actividad sexual previa no es una contraindicación para la inmunización contra VPH o para completar el esquema de dosis. Pacientes infectados con 1 serotipo de VPH todavía podrían obtener beneficio de protección contra alguno de los otros serotipos presentes en la vacuna. Pruebas para identificar exposición previa al VPH no son recomendables. La vacuna se puede administrar cuando una mujer presenta un examen de Papanicolaou anormal o equivocado. No se conoce ningún efecto terapéutico (como sí profiláctico) benéfico de la aplicación de la vacuna.
- Personas infectadas con VIH de ambos sexos, desde los 9 hasta los 26 años de edad, que no han sido inmunizados previamente o que no han completado el esquema completo de vacunación deben recibir o completar sus esquemas con VPH4.

En junio 2015 la AAP recomienda cualquiera de las 3 vacunas disponibles sin ninguna preferencia por alguna de ellas a todas las mujeres entre los 13 y 26 años que no han sido inmunizadas.

En nuestro país el 10 de Mayo de 2011 por Resolución N° 563/2011 del Ministerio de Salud . se incorporó ,con carácter gratuito y obligatorio, la inmunización con la vacuna VPH a todas las niñas de once años de edad, y se integró al Calendario Nacional de Inmunizaciones .

En el año 2014 se hizo la transición a Vacuna Cuadrivalente y en este momento se utiliza la Vacuna cuadrivalente (julio 2017).
* Actualmente se utilizan 2 dosis hasta los 14 años en nuestro país y hasta los 15 en USA.



Conclusiones

La vacuna compromete aspectos éticos, culturales sociales y religiosos. La aceptación de la vacuna requiere educación en todos los niveles. teniendo en cuenta que el 70% de los adultos no conocen el VPH.

Hay varios aspectos de la implementación de la vacunación que son importantes de destacar.:

- Los que reciben la vacuna deben tener claro que el hecho de tener la vacuna no los exime de cumplir con las medidas de protección de las ITS(Infecciones de Transmisión sexual) y el uso de barreras adecuadas.
- Actualmente la pregunta es si solo se debe prevenir el Ca de cuello o también otros cánceres asociados al VPH.
- Si también se debe hacer tamizaje de otras localizaciones en poblaciones especiales, como por ej el ano en los homosexuales varones.
- También si solo se debe vacunar a las adolescentes o extender la población a mayor edad y los 2 sexos como se hace en algunos países.
- Hay estudios que continúan evaluando la duración de la protección y eso definirá si hace falta dosis booster.
- Los esquemas de 2 dosis son más convenientes pero habrá que definir su protección a largo plazo.

El futuro es promisorio, pero aún no se dispone de una vacuna capaz de prevenir las infecciones causadas por todos los tipos de VPH, Por esta razón, debe ponerse el énfasis en las campañas de información sobre esta infección, incluirla en los programas de prevención de infecciones de transmisión sexual y en especial organizar un tamizaje poblacional para la detección precoz del lesiones preneoplásicas del tracto anogenital (en particular en el cuello uterino) los que deberán mantenerse por muchos años aún después de iniciada la vacunación.

Actualmente hay buena experiencia con la utilización del test de VPH que posibilita la detección del ADN del VPH de alto riesgo en las células del cuello uterino. . Este hallazgo implicaría la posibilidad de controlar el desarrollo de las lesiones, incluso antes de que se produzcan.



Bibliografía

1. ACIP Recommendations on the Use of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Males — Advisory Committee on Immunization Practices *Morb Mortal Wkly Rep* **December 23, 2011 / 60(50);1705-1708**
2. ACIP Use of 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine: Updated HPV Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices March 27, 2015 / 64(11);300-304
3. ACIP Use of a 2-Dose Schedule for Human Papillomavirus Vaccination — Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices December 16, 2016 / 65(49);1405–1408
4. ACIP Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP Presentation Slides: 23 June 2016 Meeting
5. American Academy of Pediatrics, Report of the Committee on Infectious Diseases of Red Book 2012 ,Human Papilloma virus. pag 524-530
6. ANMAT, Disposición 1187 Cervarix, 14-2-2011.
7. ANMAT Disposición 5598 Gardasil 25-9-2012
8. ANMAT, Disposición 5.941 Cervarix, 02/06/16
9. Arrossi S, Ramos S, Paolino M, Sankaranarayanan R Social inequality in Pap smear coverage: identifying under-users of cervical cancer screening in Argentina. R. *Reprod Health Matters*. 2008 Nov;16(32):50-8.
10. Berenson, Abbey B. MD, PhD; Hirth, Jacqueline M. PhD, MPH; Chang, Mihyun PhD, MPH Change in Human Papillomavirus Prevalence Among U.S. Women Aged 18-59 Years, 2009-2014. *Obstetrics & Gynecology*: Post Author Corrections: September 05, 2017doi: 10.1097/AOG.0000000000002193 Infectious Disease:
11. Abbey B. Berenson Tabassum Haque Laz Mahbubur Rahman Reduction in Vaccine-Type Human Papillomavirus Prevalence Among Women in the United States, 2009–2012 *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 214, Issue 12, 15 December 2016, Pages 1961–1964, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw515> Published:07 November 2016
12. Boletín Oficial de la Republica Argentina 32.149 Resolución 563/2011 13-5-2011
13. Julia MI Brotherson, Anna Giuliano,Lauri E Markowitz, Eileen F.Dunne, Gina S.Ogilvie

Monitoring the impact of HPV vaccine in males-Considerations and challenges, Papillomavirus reseach, avaiable online 17-5-2016



14. Julia M:L:Brotherton,Paul N.Bloem, Population-based HPV vaccination programmes are safe and effective:2017 update and the impetus for achieving better global coverage, Best Practice & Research in clinical Obstetrics & Gynaecology, vol 47:42-58, 2/1/2018
15. Ciapponi A y col. (2011) Type-Specific HPV Prevalence in Cervical Cancer and High-Grade Lesions in Latin America and the Caribbean: Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE 6(10)
16. *Committee on Infectious Diseases* HPV vaccine recommendations. Pediatrics. 2012 Mar V.129 N.3 P.602-5.
17. Comité de infectología pediátrica de la Sociedad Argentina de Pediatría, Libro azul de Infectología Pediatría, año 2012, Capítulo 55,pag 346-358.
18. Jean-Damien Combes Isabelle Heard Isabelle Poizot-Martin Ana Canestri Prevalence and risk factors for anal human papillomavirus infection in HIV-positive men having sex with men *The Journal of Infectious Diseases*, jiy059, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy059> Published:31 January 2018
19. 16th European Conference 14-11-2017
20. Suzanne M. Garland,1 Susanne K. Kjaer,2 Nubia Muñoz,3 Stan L. Block, Impact and Effectiveness of the Quadrivalent HumanPapillomavirusVaccine:ASystematicReviewof10Yearsof Real-world Experience Real-world Results With the 4vHPV Vaccine • CID 2016:63 (15 August)
21. Garland Suzanne M.,1 Susanne K. Kjaer,2 Nubia Muñoz,3 Stan L. Block,4 Darron R. Brown,5 Mark J. DiNubile et al Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience Review article, Clinical Infectious Diseases Advance Access published June 14, 2016
22. HanJasmineJ.,MD;ThomasH.Beltran,BS;JohnW.Song,MD;JohnKlaric,PhD ;Y.SammyChoi, MD Prevalence of Genital Human Papillomavirus Infection and Human Papillomavirus Vaccination Rates Among US Adult Men National Health and Nutrition Examination Survey(NHANES) 2013-2014 JMAOncol.doi:10.1001/jamaoncol.2016.6192 PublishedonlineJanuary19,2017.
23. Harrison Pam HPV Vaccine Safe in Females With Autoimmune Disease J Intern Med. Published online July 31, 2016.
24. Hitt Emma ACIP Recommends HPV Vaccine for 11- to 12-Year-Old Boys *Morb Mortal Wkly Rep* **December 23, 2011 / 60(50);1705-1708**
25. Warner K Huh, Elmar A Joura, Anna R Giuliano, Ole-Erik Iversen Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised, double-blind trial. www.thelancet.com Published online September 5, 2017



26. International Journal of Cancer Finlandia: La vacunación protege contra los cánceres invasivos asociados al VPH
27. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, Garland SM, Harper DM, Tang GW, Ferris DG, Steben M, Jones RW, Bryan J, Taddeo FJ, Bautista OM, Esser MT, Sings HL, Nelson M, Boslego JW, Sattler C, Barr E, Paavonen J. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369:1693-702.
28. Kahn Jessica A., Lea E. Widdice, Lili Ding, Bin Huang, Darron R. Brown, Eduardo L. Franco, and David I. Bernstein Substantial Decline in Vaccine-Type Human Papillomavirus (HPV) Among Vaccinated Young Women During the First 8 Years After HPV Vaccine Introduction in a Community CID 2016:63 (15 November)
29. Lai-yang Lee^{1,2}, Suzanne M. Garland Human papillomavirus vaccination: the population impact[version 1; referees: 3 approved] Review F1000 research open for science
30. Lehtinen Matti , Jorma Paavonen, Cosette M Wheeler, Unnop Jaisamrarn 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* Vol 13: 89–99 January 2012
31. Dorothy A. Machalek, Eric P. F. Chow, Suzanne M. Garland, Human Papillomavirus Prevalence in Unvaccinated Heterosexual Men After a National Female Vaccination Program *JID* 2017:215 (15 January)
32. Markowitz Lauri E. Eileen F. Dunne, Mona Saraiya, Harrell W. Chesson Human Papillomavirus Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Recommendations and Reports August 29, 2014 / 63(RR05);1-30
33. Markowitz Lauri E. MD; Elissa Meites, MD, MPH; Elizabeth R. Unger, PhD, MD Two vs_Three Doses of Human Papillomavirus Vaccine New Policy for the Second Decade of the Vaccination Program *JAMA*. Published online November 21, 2016. doi:10.1001/jama.2016.16393
34. Ministerio de Salud, Dirección de control de enfermedades inmunoprevenibles VACUNACION CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH) 2017 Incorporación de la vacunación contra VPH en varones



http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000926cnt-2016-12_lineamientos-VPH.pdf

35. Moreira Edson D. et al, Safety Profile of the 9-Valent HPV Vaccine: A Combined Analysis of 7 Phase III Clinical Trials. Pediatrics. July 2016
36. Munoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, 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;373.
37. Offit Paul A. , MD HPV9 Vaccine: Enhanced Cancer Protection, Guidance for Use January 12, 2015.
38. Adriana Otero-Blanca, Karen Marrero-Domínguez Prevención contra la infección causada por los Virus del Papiloma Humano 6 y 11: estrategias seguidas para el desarrollo de candidatos vacunales Revista CENIC Ciencias Biológicas, Vol. 48, No. 3, pp. 095-106, septiembre-diciembre, 2017.
39. Palefsky Joel M., Giuliano Anna R., Stephen Goldstone, Moreira, Edson D. HPV Vaccine against Anal HPV Infection and Anal Intraepithelial Neoplasia N Engl J Med 2011; 365:1576-1585 October 27, 2011
40. Petäjä T, Keränen H, Karppa T, Kawa A et al Immunogenicity and Safety of Human Papillomavirus(HPV)-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine in Healthy Boys aged 10-18 years, Journal of Adolescent Health 44 (2009) 33-40
41. Picconi MA. Vacunas contra el virus papiloma humano asociado al cáncer de cérvix: estado actual y perspectivas futuras. Boletín de la Asociación Argentina de Microbiología 2010; N°189, pp. 7-11.
42. Picconi MA., Alonio LV., González JV., Basiletti J., Tonon SA., Deluca G., Gronda J., Ovejero M., Sijvarger C., Teyssié AR. Papillomavirus Laboratory Network of Argentina: preliminary report of circulating HPV types in three regions 22nd International Papillomavirus Conference, Vancouver (Canadá, 2005).
43. SAGE Background paper for discussions Evidence based recommendations on Human Papilloma Virus (HPV) Vaccines March 11, 2014.
44. Smith Leah M., MSc, Erin C. Strumpf, PhD, Jay S. Kaufman, PhD, Aisha Lofters, MD, PhD, Michael Schwandt, MD, MPH, Linda E. Lévesque, BScPhM, PhD, **The Early Benefits of Human Papillomavirus Vaccination on Cervical Dysplasia and Anogenital Warts** Pediatrics; originally published online April 27, 2015; DOI: 10.1542/peds.2014-2961



45. Tam S, Fu S, Xu L, Krause K, Lairson D, Miao H, Sturgis E, Dahlstrom K; The epidemiology of oral human papillomavirus infection in healthy populations: A systematic review and meta-analysis Oral Oncology 82 91-99 (Jul 2018)
46. Timo Vesikari, MD; Pierre Van Damme, MD, PhD; Niklas Lindblad, MD; Ulrich Pfletschinger, MD; David Radley, MS; Desmond Ryan, BS; Scott Vuocolo, PhD; Richard M. Haupt, MD; Dalya Guris, MD An Open-label, Randomized, Multicenter Study of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6/11/16/18) Vaccine given Concomitantly with Diphtheria, Tetanus, Pertussis, and Poliomyelitis Vaccine in Healthy Adolescents 11 to 17 Years of Age The Pediatric Infectious Disease Journal 2010;29(4):314-318.
47. Vichnin Michelle, MD, Paolo Bonanni, MD,† Nicola P. Klein, MD, PhD,‡ Suzanne M. Garland, MD, Stan L. Block, MD An Overview of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Safety 2006 to 2015. Pediatr Infect Dis J 2015;34:983–991
48. Wheeler Cosette M PhD a Xavier Castellsagué PhD b, Prof Suzanne M Garland FRCPA c, Anne Szarewski et al Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial) The Lancet Oncology, Early Online Publication, 9 November 2011
49. Wiebren A.A. Tjalma. There are Two Prophylactic Human Papillomavirus Vaccine against Cancer and there are different, Journal of Clinical Oncology 2015; 33
50. Willoughby Rodney E Jr., M.D., FAAP AAP updates HPV vaccine recommendations after licensure of HPV9 Volume 36 • Number 6 June 2015 www.aapnews.org
51. WHO/ICO HPV Information centre, Argentina, Sep 15 2010
52. WHO/ ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre) 2016 ARGENTINA Version posted on www.hpvcentre.net in February 26th, 2016
<http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/ARG.pdf>