

2009, 84, 117–132

No. 15

10 de abril de 2009/ Año 84

No. 15, 2009, 84, 117–132

<http://www.who.int/wer>

## **Vacunas contra el virus del papiloma humano**

### **Documento de posición de la OMS**

En virtud de su mandato de orientar a los Estados Miembros en materia de políticas sanitarias, la OMS publica y actualiza periódicamente una serie de documentos de posición sobre vacunas y combinaciones de vacunas contra enfermedades relevantes para la salud pública internacional. Estos documentos, que se refieren principalmente al uso de vacunas en programas de inmunización a gran escala, resumen la información de base esencial sobre las enfermedades y las vacunas respectivas y concluyen con la posición actual de la OMS sobre el uso de las vacunas a escala mundial. Los documentos han sido examinados por expertos de la OMS y externos y, a partir de abril de 2006, examinados y refrendados por el Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico (SAGE) de la OMS en materia de vacunas e inmunización. Los documentos de posición están dirigidos principalmente a los funcionarios de salud pública nacionales y a los gestores de los programas de inmunización. Sin embargo, también pueden ser de interés para los organismos de financiación internacionales, los fabricantes de vacunas, la comunidad médica, las publicaciones científicas y el público en general.

Este es el primer documento de posición de la OMS sobre las vacunas contra las enfermedades causadas por el virus del papiloma humano (VPH). Como complemento del texto y de las referencias que en él se facilitan, en un documento de base de la OMS se brinda información adicional y referencias que reflejan los datos disponibles hasta finales de septiembre de 2008.<sup>1</sup> La última sección de este documento de posición incluye vínculos para acceder a cinco tablas de clasificación de los datos científicos y sus correspondientes referencias.

### **Información general**

#### **Epidemiología del VPH y las enfermedades relacionadas con el VPH**

Las infecciones genitales por VPH se transmiten principalmente por vía sexual, y en particular, aunque no exclusivamente, por las relaciones sexuales con penetración. La tasa de transmisión del virus es muy elevada y la mayoría de los hombres y mujeres sexualmente activos contraerá una infección por VPH en algún momento de su vida. Si bien la mayor parte de las infecciones por VPH son transitorias y benignas, la infección genital persistente por determinados genotipos del virus puede provocar la aparición de lesiones anogenitales precancerosas y cancerosas.

Las enfermedades que causa el VPH son, entre otras, cáncer cervicouterino, vaginal, vulvar, peniano y anal; un subgrupo de cánceres de cabeza y cuello; verrugas genitales y papilomatosis respiratoria recurrente. En 2005 se registraron alrededor de 500 000 casos de

cáncer cervicouterino y 260 000 muertes relacionadas. La tasa de incidencia de cáncer cervicouterino varía entre 1 y 50 por cada 100 000 mujeres; las tasas más altas se registran en América Latina y el Caribe, África subsahariana, Melanesia, Asia centromeridional y Sudeste asiático. La mayoría de los casos de cáncer cervicouterino se diagnostican en mujeres mayores de 40 años.<sup>2</sup>

En los países con programas bien organizados para detectar y tratar las lesiones precancerosas y el cáncer cervicouterino en estadio temprano, es posible prevenir hasta el 80% de estos cánceres. Sin embargo, en los países de ingresos bajos y medianos ha sido difícil aplicar programas eficaces de cribado sistemático y seguimiento de las mujeres con resultados anormales en las pruebas citológicas. En consecuencia, las tasas de mortalidad por cáncer cervicouterino son mucho más altas en el mundo en desarrollo.

Los cánceres de vulva, vagina, pene y ano, así como las lesiones precancerosas en esas localizaciones, son relativamente raros; la mayoría de los casos se diagnostican en adultos mayores de 50 años. Se calcula que el VPH es la causa de por lo menos el 80% de los casos de cáncer anal y de por lo menos el 40%-60% de los casos de cáncer de vulva, vagina o pene.

Las verrugas genitales son comunes entre las personas sexualmente activas y por lo general aparecen por primera vez en la adolescencia o en la juventud. No se dispone de estimaciones de la incidencia mundial de verrugas genitales, pero se cree que la prevalencia es alta en todo el mundo, especialmente en las personas con infección por VIH.

Los virus

Los VPH son virus sin envoltura y con ácido desoxirribonucleico (ADN) de doble cadena, de la familia de los *Papillomaviridae*. El genoma del VPH está dentro de una cápside que contiene las proteínas estructurales mayor (L1) y menor (L2).

Se conocen más de 100 genotipos de VPH, algunos de los cuales se asocian a los fenómenos de inmortalización y transformación celular relacionados con la carcinogénesis. Por lo menos 13 de esos genotipos pueden causar cáncer cervicouterino o se asocian a otros cánceres anogenitales y orofaríngeos. Los tipos 16 y 18 del VPH causan aproximadamente un 70% de los casos de cáncer cervicouterino invasivo en el mundo, y el tipo 16 es el más oncogénico. La distribución de los tipos de VPH varía de una región geográfica a otra, pero el tipo oncogénico dominante en todas las regiones es el VPH-16.<sup>3</sup> Algunos genotipos rara vez producen cáncer pero pueden causar cambios benignos o de bajo grado en las células del cuello uterino, que en los estudios citológicos o histológicos son a veces indistinguibles de los causados por los tipos de VPH más oncogénicos. Los tipos de bajo riesgo del VPH, 6 y 11, son la causa de alrededor del 90% de las verrugas genitales y de casi todos los casos de papilomatosis respiratoria recurrente.

Inmunología, patología y diagnóstico

Las infecciones por VPH se circunscriben a la capa intraepitelial de la mucosa y no generan una respuesta inmunitaria vigorosa. Aproximadamente la mitad de las mujeres infectadas por el VPH desarrollan anticuerpos séricos detectables, pero estos anticuerpos no las protegen necesariamente contra infecciones futuras por el mismo tipo de VPH. Los anticuerpos anti-

VPH mejor caracterizados y más específicos para un genotipo son los dirigidos contra la proteína L1 del virus. La mediana de tiempo desde la infección hasta la seroconversión es de aproximadamente 8–12 meses, aunque la respuesta inmunitaria varía de un individuo a otro y según el tipo de VPH.

La infección persistente por VPH puede generar neoplasia intraepitelial cervicouterina (NIC) de grado moderado (2) o grave (3), o adenocarcinoma *in situ* (AIS), una lesión precancerosa que afecta a las células glandulares del cuello uterino. Sin tratamiento, la probabilidad de que la NIC2–3 progrese a cáncer de células escamosas y el AIS progrese a adenocarcinoma es alta. El tiempo transcurrido entre la infección inicial por VPH y la aparición de cáncer cervicouterino es de 20 años como promedio.

Los cambios que produce el VPH en el epitelio del cuello uterino se pueden detectar mediante un análisis citológico (examinando con el microscopio células descamadas) conocido como prueba de Papanicolau (Pap). La infección persistente por VPH se puede diagnosticar mediante pruebas repetidas de ADN de VPH. En muchos países, la citología o las pruebas de ADN de VPH, o ambas, se usan para el cribado sistemático del cáncer cervicouterino y para el seguimiento después del diagnóstico. En los países de ingresos bajos sin una buena infraestructura sanitaria, la inspección visual del cuello uterino con ácido acético o solución yodada de Lugol permite detectar posibles lesiones, que se pueden tratar de inmediato con crioterapia.

#### Vacunas anti-VPH

En la actualidad se comercializan ampliamente dos vacunas anti-VPH en todo el mundo. Ambas se fabrican con tecnología recombinante y se preparan a partir de proteínas estructurales L1 purificadas que se unen entre sí para formar cubiertas vacías de un tipo específico de VPH o partículas similares a virus (PSV). Ninguna de las vacunas contiene productos biológicos vivos ni ADN vírico, por lo que no son infecciosas. Las vacunas anti-VPH se formularon sólo para uso profiláctico; no curan una infección ya existente por VPH ni sirven para tratar los signos de la enfermedad causada por el virus.<sup>4</sup> Los mecanismos de protección de estas vacunas no se han caracterizado por completo, pero aparentemente intervienen tanto la inmunidad celular como los anticuerpos IgG neutralizantes.<sup>5,6</sup>

#### Vacuna tetravalente

La vacuna tetravalente, que fue autorizada en 2006, contiene partículas similares a virus de los genotipos de VPH 6, 11, 16 y 18. La vacuna se produce utilizando levadura como sustrato y contiene sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo como adyuvante. Cada dosis de 0,5 ml de esta vacuna contiene 20 µg de proteína L1 de VPH-6, 40 µg de proteína L1 de VPH-11, 40 µg de proteína L1 de VPH-16 y 20 µg de proteína L1 de VPH-18 adsorbidos en 225 µg de adyuvante. La formulación no contiene antibióticos, tiomersal ni otros conservantes. Esta vacuna ha sido aprobada para su administración a niñas preadolescentes (en algunos países a niñas de sólo 9 años), para prevenir las lesiones precancerosas y el cáncer cervicouterino y las verrugas anogenitales en las mujeres. Además, la vacuna tetravalente está aprobada para prevenir las lesiones precancerosas y el cáncer de vulva y vagina, así como las verrugas genitales, en las mujeres. En algunos países se ha autorizado también la vacuna para la prevención de las verrugas anogenitales en los hombres.

## Vacuna bivalente

La vacuna bivalente, que fue autorizada en 2007, contiene partículas similares a virus de los tipos 16 y 18 del VPH. Se elabora utilizando un novedoso sistema de expresión de baculovirus en células de *Trichoplusia ni*. Cada dosis de 0,5 ml de vacuna bivalente contiene 20 µg de proteína L1 de VPH-16 y 20 µg de proteína L1 de VPH-18 adsorbidos en un sistema adyuvante patentado, ASO4, que contiene 500 µg de hidróxido de aluminio y 50 µg de 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A. La vacuna no contiene tiomersal, antibióticos ni otros conservantes. Ha sido aprobada para su administración a niñas a partir de los 10 años para prevenir lesiones precancerosas y cancerosas del cuello de útero. No se ha solicitado autorización para administrarla a varones.

## Almacenamiento, administración y pautas de vacunación

La vacuna bivalente y la vacuna tetravalente están disponibles en forma de suspensiones estériles en viales de vidrio de un solo uso o jeringas precargadas de un solo uso, que se deben mantener a una temperatura de 2–8 °C y no se deben congelar. La vacuna bivalente también está disponible en envases de dos dosis. Las vacunas se deben aplicar sólo por vía intramuscular en dosis individuales de 0,5 ml.

La presentación y los envases de una sola dosis de ambas vacunas hacen que el volumen por dosis sea mayor que el de las vacunas multidosis que comúnmente se administran a los niños.

Las dos vacunas se deben administrar a las niñas antes de que inicien su vida sexual; es decir, antes de la primera exposición a la infección por VPH. La mayoría de los países que han autorizado estas vacunas recomienda administrarlas a las niñas de entre 10 y 14 años. Algunos programas nacionales también recomiendan la vacunación de puesta al día, sistemática o puntual, de las adolescentes más mayores y de las mujeres jóvenes.

Después de la dosis inicial de la vacuna tetravalente, se aplican otras dos, a los 2 y a los 6 meses. Si es necesario flexibilizar la pauta, el fabricante recomienda un intervalo de 4 semanas como mínimo entre la primera y la segunda dosis, y un intervalo de 12 semanas como mínimo entre la segunda y la tercera.<sup>7</sup>

Después de la dosis inicial de la vacuna bivalente, se administran otras dos, al mes y a los 6 meses. Si es necesario flexibilizar la pauta, el fabricante recomienda que la segunda dosis se aplique de un mes a dos meses y medio después de la primera.<sup>8</sup>

Se están estudiando pautas alternativas para ambas vacunas. No es necesario reiniciar la serie de tres dosis si se interrumpe el programa previsto, pero las dosis restantes se deben administrar en los plazos que más se aproximen a la pauta recomendada. En la actualidad, los fabricantes no recomiendan una dosis de refuerzo después de completar la serie primaria.

## Estudios de inmunogenicidad

Con tres dosis de cualquiera de las dos vacunas, prácticamente todas las adolescentes y mujeres jóvenes vacunadas y sin contacto previo con los tipos de VPH presentes en la vacuna responden generando anticuerpos contra esos antígenos.<sup>9, 10</sup> Los datos disponibles de

hasta 5–6,4 años después de la vacunación han demostrado que los títulos de anticuerpos alcanzan niveles máximos después de la tercera dosis, disminuyen gradualmente y luego se estabilizan alrededor de 24 meses después de la primera dosis. Las medias geométricas de los títulos (MGT) de anticuerpos séricos en las niñas de 10-15 años fueron superiores a las de los observados en el suero de mujeres más mayores (16–23 años en el caso de la vacuna tetravalente y 15–25 años en el caso de la vacuna bivalente).

Hasta la fecha, la información sobre la respuesta inmunitaria a la vacuna anti-VPH de las personas infectadas por VIH se limitan a un estudio de 120 niños de 7-11 años en los Estados Unidos; algunos de estos niños estaban siendo tratados con antirretrovíricos. El 99,5% de ellos generaron anticuerpos contra los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH después de recibir la vacuna tetravalente (Weinberg A y cols., datos no publicados, 2008). Las MGT para los cuatro tipos de VPH fueron más bajas en los niños con infección por VIH que en los controles históricos de edades comparables, pero sólo se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación con los tipos 6 y 18 del VPH. Todavía no se cuenta con datos sobre la inmunogenicidad de la vacuna bivalente en personas jóvenes con infección por VIH.

La administración concurrente de la vacuna tetravalente con una vacuna anti-hepatitis B recombinada (a mujeres de 16-23 años) o con una vacuna combinada antidiftérica-antitetánica-antitosferínica y antipoliomielítica inactivada (a mujeres y varones de 11-17 años), así como la coadministración de la vacuna bivalente con una vacuna combinada antidiftérica-antitetánica-antitosferínica y antipoliomielítica inactivada (a mujeres de 10-18 años), no influyeron de forma significativa en la respuesta inmunitaria a ninguno de los antígenos involucrados. Se están realizando estudios sobre la administración simultánea de las dos vacunas anti-VPH con otras vacunas.

#### Eficacia clínica y duración de la protección

Como no se conocen los indicadores inmunológicos de la protección de la vacuna y el cáncer cervicouterino puede manifestarse décadas después de la infección por VPH, las autoridades reguladoras han aceptado el uso de NIC grado 2 ó 3 y de AIS como variables de valoración clínica en los estudios de eficacia de la vacuna, en lugar del cáncer cervicouterino invasivo.<sup>11</sup> Además, razones de índole ética impiden usar el cáncer cervicouterino como criterio de evaluación en los estudios de este tipo. Las lesiones precancerosas aparecen habitualmente en los 5 años siguientes a la infección por VPH.

Se realizaron estudios multicéntricos, aleatorizados y doble ciego de fase II y III que examinaron las variables de valoración clínica NIC2, NIC3 y/o AIS en mujeres de 15-26 años que habían recibido la vacuna tetravalente<sup>12</sup> y en mujeres de 15–25 años que habían recibido la vacuna bivalente.<sup>13</sup> Los ensayos de fase II y III con la vacuna tetravalente también examinaron como variables la presencia de verrugas anogenitales y neoplasia intraepitelial vulvar y vaginal en mujeres de 15–26 años.<sup>14</sup> Por lo general, se considera que tomar muestras cervicouterinas de niñas o preadolescentes no es ético y no resulta práctico. En consecuencia, se utilizaron resultados de estudios de comparación (*immunobridging*) de la inmunogenicidad de la vacuna en mujeres de 9-14 años y en mujeres de 15–26 años para

deducir la eficacia clínica en el grupo de menos edad (véase “Estudios de inmunogenicidad” más arriba).

Todavía no se dispone de datos sobre la eficacia de las vacunas anti-VPH en relación con la variable de valoración NIC2-3 en personas con infección por VIH.

Aparentemente, ambas vacunas tienen una eficacia limitada contra los tipos 31 y 45 de VPH, que están genéticamente relacionados con los tipos 16 y 18.<sup>15, 16</sup> La eficacia de las dos vacunas en términos de protección se ha mantenido durante los periodos de observación correspondientes, que actualmente son de 6,4 años (vacuna bivalente)<sup>16</sup> y 5 años (vacuna tetravalente).<sup>14</sup>

Las diferencias entre los ensayos de eficacia de las vacunas bivalente y tetravalente en lo referente a la selección de receptores de placebo o controles, los estudios inmunológicos y las poblaciones analizadas impiden la comparación directa de los resultados obtenidos con una vacuna y otra.

#### Vacuna tetravalente

Una investigación que incluyó a 5455 mujeres de 16 a 24 años examinó la eficacia de la vacuna tetravalente en términos de protección contra NIC2 o NIC3 y AIS causados por VPH-16 o VPH-18. Entre las mujeres sin exposición previa a VPH-16 o VPH-18 hasta un mes después de la tercera dosis de vacuna, la protección contra estas variables de valoración combinadas fue del 100% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 94%–100%) al cabo de tres años de seguimiento.<sup>17</sup> En otro estudio de fase III de mujeres de 15 a 26 años de edad con una media de seguimiento de tres años después de la primera dosis, se observó un 98% (IC95%: 86%–100%) de eficacia contra NIC2 o NIC3 y AIS causados por VPH-16 o VPH-18.<sup>18</sup> Los resultados de dos estudios de fase III, que abarcaron un total de 17622 mujeres con edades comprendidas entre 15 y 26 años y sin exposición anterior a 1-3 tipos relacionados con la vacuna al inicio del estudio, mostraron que después de tres dosis y de un periodo de observación de tres años como promedio, la eficacia de la vacuna tetravalente era del 100% (IC 95%: 79%–100%) contra NIC2 o NIC3 y AIS (variable de valoración combinada) causados por el tipo o los tipos de VPH para los que las mujeres habían mostrado resultados negativos en el momento de la inclusión en el estudio.<sup>12</sup> En un ensayo de fase II de cinco años de duración, la eficacia de la vacuna contra NIC1 atribuible a los tipos 6, 11, 16 o 18 de VPH y las verrugas anogenitales fue del 100% (IC 95%: 12%–100%) en 241 mujeres sin contacto anterior con esos cuatro tipos en el momento de su inclusión en el estudio.<sup>14</sup> Un análisis combinado del ensayo de fase II anterior con la vacuna tetravalente, de un ensayo de fase II con una vacuna monovalente contra el VPH-16 y de los dos ensayos de fase III con la vacuna tetravalente (mencionados más arriba) dio como resultado una eficacia del 99% (IC 95%: 93%–100%) en relación con la variable de valoración compuesta NIC2 o NIC3 y AIS después de tres años de seguimiento, en mujeres sin exposición previa a los tipos en cuestión al inicio del estudio y que habían recibido las tres dosis.<sup>4</sup>

Estudios referentes a la inmunización anti-VPH de varones sin contacto anterior con los genotipos presentes en la vacuna revelaron una eficacia del 86% (IC 95%: 75%–92%) de la vacuna tetravalente para prevenir la infección persistente y una eficacia del 90% (IC 95%: 69%–98%) contra las lesiones externas causadas por los tipos de VPH relacionados con la vacuna. Estos resultados se obtuvieron en ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo que abarcaron a 4065 varones de 16 a 26 años e incluyeron un periodo de seguimiento de tres años.<sup>19, 20</sup>

## Vacuna bivalente

En un estudio de fase III se examinó la eficacia de la vacuna anti-VPH bivalente para prevenir la NIC2-3 causada por los tipos de VPH relacionados con la vacuna. Participaron en el estudio 18 644 mujeres de edades comprendidas entre los 15 y 25 años. Después de una media de seguimiento de 4,8 meses, se observó una eficacia de la vacuna del 90% (IC95%: 53%–99%) para prevenir NIC2-3 causada por los tipos 16 o 18 del VPH.<sup>13</sup> Estos estudios provisionales se hicieron mediante un análisis por intención de tratar modificado; es decir, se incluyeron mujeres que habían recibido por lo menos una dosis de la vacuna y que en el momento de su inclusión no habían tenido contacto con los tipos 16 y 18.

En un estudio de fase II ampliado, se realizó un seguimiento de 776 mujeres de 15 a 25 años durante los 6,4 años posteriores a la administración de la primera dosis. Se observó una eficacia del 100% (IC 95%: 51%–100%) de la vacuna bivalente contra NIC2-3 relacionada con VPH-16 y VPH-18 en mujeres que habían recibido por lo menos una dosis y que en el momento de su inclusión en el estudio no habían estado expuestas a los tipos de VPH en cuestión.<sup>16</sup> También se informó de una eficacia elevada de la vacuna contra NIC2-3 causada por VPH-16 y VPH 18 en mujeres de 15-25 años sin exposición previa a ninguno de los 14 tipos oncogénicos (incluidos los tipos 16 y 18) en el momento de su inclusión. En este análisis *post-hoc* (en el que la etiología de las lesiones NIC2-3 que incluían varios tipos de VPH se clasificó según el tipo de la infección persistente antes del diagnóstico, y sólo se conceptuaron como casos las lesiones en las cuales se habían detectado de forma persistente los tipos de VPH 16 o 18 antes del diagnóstico), se observó un 100% de eficacia contra NIC2-3 (IC 95%: 67%–100%) en el subgrupo considerado después de 15 meses de la primera dosis en el ensayo de fase III; también se observó una eficacia del 100% (IC 95%: 33%–100%) en el subgrupo más pequeño después de 5,5 años de la primera dosis en un ensayo de fase II.<sup>21</sup>

## Reactogenicidad y seguridad

En los ensayos clínicos, las reacciones locales moderadas y transitorias en el lugar de la inyección (eritema, dolor o inflamación) fueron un 10%-20% más frecuentes en quienes recibieron las vacunas anti-VPH empleadas en su momento que en los grupos de control respectivos, pero no se ha informado de reacciones adversas sistémicas en las que se haya establecido una relación causal con la inmunización contra el VPH. Los limitados datos disponibles no sugieren resultados adversos graves después de la inmunización de niños VIH-positivos con la vacuna tetravalente ni en los casos de administración de vacuna anti-VPH a mujeres que no sabían que estaban embarazadas. La elección habitual de unas edades de vacunación anteriores al inicio de la actividad sexual reduce la probabilidad de que se vacune a embarazadas o lactantes desconociendo su situación.

En junio de 2007, el Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas de la OMS concluyó que ambas vacunas son seguras.<sup>22</sup> En diciembre de 2008, el Comité examinó los primeros datos de la vigilancia poscomercialización de la vacuna anti-VPH tetravalente. No se halló ningún motivo de preocupación que obligara a modificar los consejos anteriores del Comité Consultivo sobre Seguridad de las Vacunas.<sup>23</sup>

## Contraindicaciones y precauciones

Las vacunas anti-VPH no se deben administrar a quienes hayan sufrido reacciones alérgicas graves frente a una dosis anterior o un componente de la vacuna. Algunos países recomiendan posponer la vacunación anti-VPH de las personas aquejadas por una enfermedad aguda grave. No hay datos que indiquen un aumento del riesgo de síncope después de la administración de la vacuna, pero los datos de estudios posteriores a la autorización indican un aumento de la frecuencia de síncope posvacunación entre vacunadas adolescentes. Se recomienda observar a las adolescentes durante 15 minutos después de administrar la inyección.

No se recomienda administrar las vacunas anti-VPH a las embarazadas. Sí se puede administrar la vacuna anti-VPH tetravalente a las mujeres lactantes, pues los datos disponibles no indican problemas de seguridad, pero no se dispone de datos sobre la seguridad de la vacuna bivalente en las mujeres que amamantan.

### Modelos de previsión del impacto y la costoeficacia de la vacunación anti-VPH

Se ha estimado el impacto poblacional de los programas de vacunación anti-VPH con cada una de las vacunas por lo que se refiere a la prevención de lesiones precancerosas y cancerosas, a las anomalías citológicas que requieren seguimiento y a la utilización de los servicios de salud, usando para ello en general modelos basados en un prototipo de vacuna a base de PSV de VPH-16 y VPH-18. Los modelos basados en la vacuna tetravalente también han evaluado el efecto en los resultados relacionados con los tipos VPH-6 y VPH-11, incluidas las verrugas anogenitales y las anomalías cervicouterinas leves.

Los modelos indican que los programas de vacunación dirigidos a las preadolescentes (aproximadamente en el margen de 10 a 13 años) reducirán considerablemente la incidencia de cáncer cervicouterino asociado a los tipos de VPH presentes en la vacuna, a condición de que la cobertura sea alta (>70%) y de que la protección conferida por la vacuna se prolongue durante 10 años o más. También se prevé una disminución considerable de los menos frecuentes cánceres de vagina, vulva, ano y cabeza y cuello asociados a VPH -16 y VPH-18. Dependiendo de los supuestos asumidos respecto a la vacunación y los programas de cribado, la vacunación podría reducir el riesgo de cáncer cervicouterino a lo largo de la vida en un 35%–80%.

Los modelos indican que la reducción de la incidencia de cáncer cervicouterino y de la mortalidad asociada será máxima en los países de ingresos bajos y medios en los que no hay programas de cribado sistemático del cáncer cervicouterino o donde esos programas tienen un alcance limitado. Si la adopción de la vacuna es mayor en poblaciones en las que es muy probable que las mujeres accedan a los programas de cribado sistemático más adelante en la vida, la reducción del cáncer cervicouterino atribuible a la vacunación puede ser inferior a la esperada, pues los casos prevenidos mediante la vacunación se detectarían por otros medios y podrían tratarse.<sup>24</sup> Los modelos también sugieren que la vacunación con la vacuna tetravalente reducirá considerablemente la incidencia de verrugas anogenitales, anomalías citológicas cervicouterinas leves causadas por VPH-6 y VPH-11 y posiblemente papilomatosis respiratoria recurrente, siempre que la cobertura sea alta y la protección que confiere la vacuna persista durante 10 años o más.

Como las vacunas anti-VPH son profilácticas, se considera que el mayor efecto se conseguirá garantizando una alta cobertura entre las preadolescentes antes de su primera

relación sexual, con preferencia a la vacunación de las mujeres de más edad, porque habrá una menor proporción de mujeres mayores sin antecedentes de contacto con los tipos vacunales antes de la inmunización. La mayor parte de las predicciones de los modelos parecen indicar que la administración de cualquiera de las vacunas anti-VPH a los varones tendría un impacto limitado en la incidencia de cáncer cervicouterino.<sup>24, 25, 26, 27</sup>

Los modelos de costoeficacia se basan en supuestos y parámetros inciertos que pueden influir considerablemente en los resultados y, por lo tanto, exigen cautela a la hora de interpretarlos. En general, los modelos indican que los programas que logren una alta cobertura entre las preadolescentes pueden reducir drásticamente los costos que entrañan el cribado sistemático del cáncer cervicouterino, el seguimiento de los resultados anormales en las pruebas de detección, y el diagnóstico y tratamiento de las lesiones precancerosas y del cáncer. Recientemente se llevó a cabo una revisión sistemática de los artículos publicados hasta agosto de 2007 en relación con la costoeficacia de una gran variedad de programas de vacunación anti-VPH en comparación con las pruebas citológicas de cribado sistemático (Pap). Partiendo de la recomendación de la OMS de comparar la costoeficacia marginal y el producto interno bruto (PIB) por habitante, se llegó a la conclusión de que la administración a escala nacional de la vacuna anti-HPV sólo sería costoeficaz en los países con PIB alto.<sup>28</sup> Algunos modelos indican que la vacunación anti-VPH puede ser costoeficaz en los países de ingresos bajos y medios sin acceso generalizado a las pruebas de cribado sistemáticas, siempre que el costo por niña vacunada (incluyendo aquí las tres dosis de vacuna y los costos programáticos) no supere los 10 US\$ – 25 US\$; es decir, si es considerablemente inferior al costo actual en los países de altos ingresos.<sup>29</sup> En estos últimos, se prevé que la administración de la vacuna tetravalente disminuirá los costos asociados al diagnóstico y tratamiento de las verrugas genitales.

### **Posición de la OMS sobre las vacunas anti-VPH**

La OMS reconoce que el cáncer cervicouterino y otras patologías relacionadas con el VPH constituyen un problema de salud pública mundial y recomienda incluir la vacunación sistemática contra el VPH en los programas nacionales de vacunación, siempre que: la prevención del cáncer cervicouterino y/o de otras enfermedades relacionadas con el VPH sea una prioridad de salud pública; la introducción de la vacuna sea viable en términos programáticos; sea posible garantizar la financiación sostenible, y se tome en cuenta la costoeficacia de las estrategias de vacunación en el país o región.

Las vacunas anti-VPH son más eficaces en las mujeres sin contacto anterior con los tipos de virus empleados en la vacuna; por lo tanto, la población destinataria principal se debe determinar de acuerdo con los datos sobre la edad de iniciación de la actividad sexual y la posibilidad de llegar a las niñas en los primeros años de la adolescencia a través de la escuela, los centros de salud o los centros comunitarios. Lo más probable es que la población destinataria principal sean las niñas de edades comprendidas entre los 9-10 años y los 13 años.<sup>30, 31</sup>

Los programas de prevención del cáncer cervicouterino deben priorizar inicialmente la alta cobertura en la población destinataria principal de preadolescentes. La vacunación de poblaciones secundarias de adolescentes o mujeres jóvenes se recomienda sólo si es viable,

asequible y costoeficaz, si no desvía recursos de la vacunación de la población destinataria principal ni de los programas de cribado sistemático del cáncer cervicouterino, y si es probable que una proporción significativa de la población destinataria secundaria no haya tenido contacto anteriormente con los tipos de VPH empleados en la vacuna. No se recomienda la vacunación de los varones contra el VPH porque se considera que las estrategias de vacunación que garantizan una alta cobertura (>70%) de la población destinataria principal de niñas preadolescentes son más costoeficaces que la vacunación de varones para reducir el cáncer cervicouterino.<sup>32</sup>

Los datos sobre la seguridad de las vacunas anti-VPH en las embarazadas son limitados, y se debe evitar su administración a estas mujeres. Sin embargo, no se han observado eventos adversos atribuibles a la vacuna en las madres ni en sus hijos en los casos en que se vacunó a mujeres sin saber que estaban embarazadas. Los datos no indican problema de seguridad alguno en relación con la aplicación de la vacuna anti-VPH tetravalente a mujeres lactantes. No se dispone de datos sobre la seguridad de la vacuna bivalente en esta situación. La elección habitual de edades diana anteriores al inicio de la actividad sexual reduce la probabilidad de vacunar a embarazadas o lactantes desconociendo su estado.

Es escasa la información disponible sobre seguridad e inmunogenicidad de las vacunas anti-VPH en personas con inmunodeficiencia causada por medicamentos o enfermedades. Si bien la inmunogenicidad y la eficacia de las vacunas anti-VPH pueden ser menores en las mujeres con infección por VIH, el posible beneficio de la vacuna en este grupo es especialmente importante, dado el alto riesgo de enfermedad por VPH, incluido el cáncer cervicouterino. Es probable que la mayoría de las poblaciones destinatarias de la inmunización contra el VPH incluyan algunas personas con infección por VIH, incluso en zonas con baja prevalencia de este virus. La preocupación por la seguridad o la menor eficacia de la vacuna en las mujeres que puedan ser VIH-positivas no debe llevar a posponer el inicio de la inmunización anti-VPH a gran escala. La prueba de detección del VIH no debe ser un requisito para la vacunación sistemática contra el VPH.<sup>33</sup>

Las dos vacunas se deben administrar de acuerdo con las especificaciones, las pautas y las recomendaciones sobre la interrupción de éstas que indique el fabricante. Los ensayos clínicos de eficacia realizados con ambas vacunas indican que la protección dura por lo menos cinco años. No se ha establecido si es necesario administrar dosis de refuerzo.<sup>34</sup>

Allí donde se hayan comercializado las dos vacunas anti-VPH, la elección de una u otra dependerá de diversos factores, entre ellos la magnitud del problema predominante relacionado con el VPH (cáncer cervicouterino, otros cánceres anogenitales o verrugas genitales); la población para la que haya sido autorizada la vacuna (niñas desde los 9-10 años hasta los 13 años, o mujeres de más edad, varones y/o mujeres); las estrategias de vacunación; los datos sobre la eficacia de la vacuna contra las enfermedades causadas por el VPH, y la seguridad de la vacuna en determinadas subpoblaciones elegibles. Los datos de que disponen las autoridades son diferentes para cada vacuna. Las instancias decisorias deben tener también en cuenta las características específicas del producto, como el precio, el suministro y la cadena de frío necesaria.

No se dispone de datos sobre la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de las dos vacunas comercializadas cuando se usan indistintamente. Las vacunas tienen características,

componentes e indicaciones diferentes, y si se han comercializado ambas se debe hacer todo lo posible para administrar tres dosis de la misma vacuna. No obstante, si no se sabe o no se puede verificar de qué vacuna fue la dosis anterior, se puede administrar cualquiera de las dos vacunas anti-VPH para completar la pauta.

Ambas vacunas anti-VPH son inertes y no infecciosas y se pueden administrar al mismo tiempo que otras vacunas de microorganismos vivos o muertos si se usan jeringas diferentes y se aplican las inyecciones en distintos lugares.

Hay diferentes estrategias de vacunación. Los países deben adoptar las que sean compatibles con su infraestructura de vacunación y con la capacidad de la cadena de frío, procurando también que sean asequibles, costoeficaces y sostenibles, y que permitan lograr la mayor cobertura posible. En varios países la vacunación basada en las escuelas parece una estrategia prometedora. Cuando se considere la posibilidad de introducir la vacuna en varias etapas, se dará prioridad a las estrategias que abarquen poblaciones que probablemente tendrán menos acceso a los programas de cribado sistemático del cáncer cervicouterino más adelante.

Las vacunas anti-VPH se deben adoptar como parte de una estrategia coordinada para prevenir el cáncer cervicouterino y otras enfermedades relacionadas con el VPH. La estrategia debe incluir educación disuasiva sobre los comportamientos que aumentan el riesgo de infección por VPH, e información sobre el diagnóstico y tratamiento de las lesiones precancerosas y el cáncer. Además, la adopción de la vacuna contra el VPH no debe restar ni desviar recursos asignados a programas eficaces de cribado sistemático del cáncer cervicouterino. La vacunación contra el VPH es un instrumento de prevención primaria y no elimina la necesidad de realizar pruebas de cribado sistemáticas más adelante en la vida, ya que el 30% de los casos de cáncer cervicouterino se deben a tipos de VPH distintos del VPH-16 y el VPH-18. Se deben buscar oportunidades para vincular la adopción de la vacuna con otros programas dirigidos a los jóvenes (por ejemplo a través de los servicios de atención a adolescentes). No obstante, los países no deben posponer la vacunación por el hecho de que algunas de esas intervenciones no puedan implementarse en el momento previsto para introducir dicha medida.

Una vez que empiecen a aplicarse los programas de vacunación anti-VPH, se deberá determinar la cobertura por individuo, edad y distrito y guardar los registros para los análisis de largo plazo. Como siempre que se adopta una nueva vacuna, se tomarán medidas para monitorear la seguridad. Los países deben analizar la posibilidad de establecer un sistema de vigilancia centinela para seguir de cerca el impacto de la vacunación en la prevalencia de los tipos de VPH, la incidencia de anomalías citológicas y lesiones cervicouterinas precancerosas, la incidencia de cáncer invasivo y la mortalidad asociada, y la incidencia de verrugas anogenitales. Determinar el efecto de la vacunación en las lesiones precancerosas y el cáncer cervicouterino exigirá décadas de seguimiento.

Los mensajes educativos, la notificación, la aprobación o el consentimiento de pacientes o padres se deberán adaptar a la cultura local y a las necesidades de información de los diferentes públicos, incluidos la población destinataria, los padres o tutores, los educadores, los líderes de la comunidad y los prestadores de atención de salud. Los mensajes deben subrayar que las vacunas contra el VPH no curan el cáncer; previenen algunos pero no todos

los cánceres relacionados con el VPH; son más eficaces cuando se administran antes del inicio de la vida sexual; requieren tres dosis; no están recomendadas para embarazadas y no previenen la infección por VIH, otras enfermedades de transmisión sexual o el embarazo.

Los mensajes sobre los programas de inmunización con la vacuna tetravalente podrían incluir información sobre los beneficios de prevenir las verrugas genitales. Se debe aconsejar a las niñas vacunadas que se sometan a cribado sistemático del cáncer cervicouterino cuando sean mayores. Como los conocimientos de la población sobre el cáncer cervicouterino y su relación con el VPH son limitados en numerosos países, se recomienda emprender en las comunidades campañas de educación sobre el cáncer cervicouterino y el VPH como estrategia para aumentar la aceptación de la vacuna.

---

<sup>1</sup> Human papillomavirus (HPV) vaccine, Background paper, September 2008. Geneva, WHO, 2008 (<http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>; accessed 24 March 2009).

<sup>2</sup> Human papillomavirus and HPV vaccines: technical information for policy-makers and health professionals. Geneva, WHO, 2007 ([http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO\\_IVB\\_07.05\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO_IVB_07.05_eng.pdf); accessed 25 September 2008).

---

<sup>3</sup> Smith JS et al. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *Journal of Adolescent Health*, 2008, 43 (Suppl 4): S5.e1–S5.e62.

<sup>4</sup> Ault KA, Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomized clinical trials. *Lancet*, 2007, 369:1861–1868.

<sup>5</sup> Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. *Vaccine*, 2006, 24(Suppl. 3):S106–S113.

<sup>6</sup> Olsson SE 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.

---

<sup>7</sup> Merck USA. Highlights of prescribing information: GARDASIL [human papillomavirus quadrivalent (Types 6, 11, 16, and 18) vaccine, Recombinant], 2008. Whitehouse Station, NJ, 2007 ([http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/g/gardasil\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/g/gardasil_pi.pdf); accessed 25 September 2008).

<sup>8</sup> GlaxoSmithKline Australia. Cervarix® product information: human papillomavirus vaccine type 16 and 18 (Recombinant AS04 adjuvanted), 2007. Boronia, Victoria, Australia, 2007 ([http://www.gsk.com.au/resources.ashx/vaccineproductschilddataproinfo/94/FileName/7A14FBAEA16635A2DD7A68ED78E8FDDC/P1\\_Cervarix.pdf](http://www.gsk.com.au/resources.ashx/vaccineproductschilddataproinfo/94/FileName/7A14FBAEA16635A2DD7A68ED78E8FDDC/P1_Cervarix.pdf); accessed 15 May 2008).

<sup>9</sup> Villa LL. Overview of the clinical development and results of a quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) vaccine. *International Journal of Infectious Diseases*, 2007, 11(Suppl 2):S17–S25.

<sup>10</sup> Pedersen C et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *Journal of Adolescent Health*, 2007, 40:564–571.

- 
- <sup>11</sup> Pagliusi SR, Aguado MT. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine*, 2004, 23:569–578.
- <sup>12</sup> FUTURE II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 196:1438–1446.
- <sup>13</sup> Paavonen J et al. HPV PATRICIA study group. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, 369:2161–2170.
- 
- <sup>14</sup> Villa LL et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *British Journal of Cancer*, 2006, 95:1459–1466.
- <sup>15</sup> Smith JF et al. Antibodies from women immunized with Gardasil cross-neutralize HPV 45 pseudovirions. *Human vaccines*, 2007, 3:109–115.
- <sup>16</sup> Harper DM et al. Sustained immunogenicity and high efficacy against HPV 16/18 related cervical neoplasia: long-term follow-up through 6.4 years in women vaccinated with Cervarix (GSK's HPV 16/18 AS04 candidate vaccine). Presented at the Annual Meeting on Women's Cancer of the Society for Gynecologic Oncology, Tampa, Florida, USA, 9–12 March, 2008. Abstract in *Gynecologic Oncology*, 2008, 109:158.
- <sup>17</sup> Garland SM et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *New England Journal of Medicine*, 2007, 356:1928–1943.
- <sup>18</sup> FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *New England Journal of Medicine*, 2007, 356:1915–1927.
- 
- <sup>19</sup> Palefsky J, Giuliano A, on behalf of the male quadrivalent HPV vaccine efficacy trial study group. Efficacy of the quadrivalent HPV vaccine against HPV 6/11/16/18-related genital infection in young men. Abstract of presentation at the European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) International Multidisciplinary Conference, 13 November 2008; <http://www.eurogin.com>; accessed 24 March 2009.
- <sup>20</sup> Giuliano A, Palefsky J, on behalf of the male quadrivalent HPV vaccine efficacy trial study group. The efficacy of quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccine in reducing the incidence of HPV infection and HPV-related genital disease in young men. Abstract of presentation at the European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) International Multidisciplinary Conference, 13 November 2008, <http://www.eurogin.com>; accessed 24 March 2009.
- 
- <sup>21</sup> Harper DM. Impact of vaccination with Cervarix (trade mark) on subsequent HPV-16/18 infection and cervical disease in women 15–25 years of age. *Gynecologic Oncology*, 2008, 110(Suppl 1):S11–S17.
- <sup>22</sup> See No. 28/29, 2007, pp. 252–259.
- <sup>23</sup> See No. 5, 2009, pp. 37–40.

- 
- <sup>24</sup> Kim JJ et al. Modelling cervical cancer prevention in developed countries. *Vaccine*, 2008, 26(Suppl 10):K76–K86.
- <sup>25</sup> Kim JJ Andres-Beck B, Goldie SJ. The value of including boys in an HPV vaccination programme: a cost-effectiveness analysis in a low-resource setting. *British Journal of Cancer*, 2007, 97:1322–1328.
- <sup>26</sup> Insinga RP et al. Cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccination in Mexico: a transmission dynamic model-based evaluation. *Vaccine*, 2007, 26:128–139.
- <sup>27</sup> Barnabas RV et al. Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modelling analyses. *PLoS Medicine*, 2006, 3:e138.
- 
- <sup>28</sup> Techakehakij W, Feldman RD. Cost-effectiveness of HPV vaccination compared with Pap smear screening on a national scale: a literature review. *Vaccine*, 2008, 26:6258–6265.
- <sup>29</sup> Goldie SJ et al. Benefits, cost requirements and cost-effectiveness of the HPV16, 18 vaccine for cervical cancer prevention in developing countries: policy implications. *Reproductive Health Matters*, 2008, 16:86–96.
- <sup>30</sup> Conclusion: Moderate quality of scientific evidence to support HPV vaccination of young adolescent girls to prevent cervical cancer later in life ([http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_Adol\\_girls.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_Adol_girls.pdf); accessed April 2009).
- <sup>31</sup> Conclusion: Moderate quality of scientific evidence to support administration of quadrivalent HPV vaccine to young adolescent girls to prevent anogenital warts later in life ([http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_Warts.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_Warts.pdf); accessed April 2009).
- 
- <sup>32</sup> Conclusion: Very low quality of scientific evidence to support vaccination of young males to reduce risk of female cervical cancer ([http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_Males.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_Males.pdf); accessed April 2009).
- <sup>33</sup> Conclusion: Very low quality of scientific evidence to support vaccination of HIV-infected young adolescent girls to prevent cervical cancer later in life ([http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_HIV.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_HIV.pdf); accessed April 2009).
- 
- <sup>34</sup> Conclusion: Low quality of scientific evidence that a booster dose of HPV vaccine is not required to ensure long term protection against cervical cancer ([http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_Booster.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_Booster.pdf); accessed April 2009).