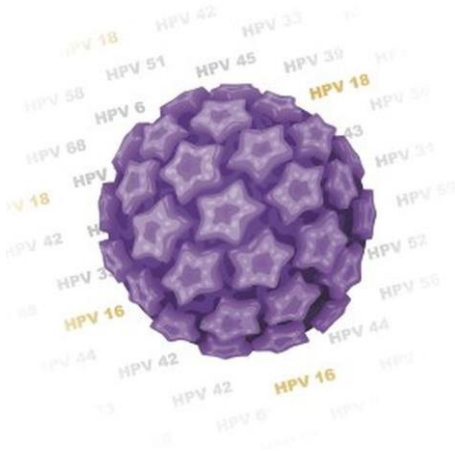


VACUNAS CONTRA EL PAPILOMAVIRUS



Human Papillomavirus (HPV) Vaccines was originally published by the National Cancer Institute."

¿Qué son las vacunas contra el VPH?

Las vacunas contra el VPH son vacunas que protegen contra la infección con virus del papiloma humano (VPH). El VPH es un grupo de más de 200 virus relacionados, de los cuales más de 40 se propagan a través del contacto sexual directo. Entre estos, varios tipos de VPH causan verrugas genitales y alrededor de una docena de tipos de VPH pueden causar ciertos tipos de cáncer: cervical, anal, orofaríngeo, pene, vulvar y vaginal.

La Administración de Drogas y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) ha aprobado tres vacunas que previenen la infección con los tipos de VPH que causan enfermedades: Gardasil®, Gardasil® 9 y Cervarix®. Las tres vacunas previenen la infección con los tipos **16 y 18** del VPH, dos VPH de alto riesgo que causan aproximadamente el **70% de los cánceres cervicales** y un porcentaje aún mayor de algunos de los otros cánceres causados por el VPH (1, 2). Gardasil también previene la infección con los tipos **6 y 11** del VPH, que causan el 90% de las **verrugas genitales** (3). Gardasil 9 previene la infección con los mismos cuatro tipos de VPH más cinco tipos adicionales que causan cáncer (31, 33, 45, 52 y 58).

A partir de mayo de 2017, Gardasil 9 es la única vacuna contra el VPH disponible para su uso en los Estados Unidos. Cervarix y Gardasil todavía se utilizan en otros países.

¿Quién debe vacunarse contra el VPH?

El CDC desarrolla recomendaciones con respecto a todas las vacunas, incluida la vacuna contra el VPH. Las recomendaciones actuales de los CDC para la vacunación con Gardasil 9 son las siguientes:

- Todos los niños de **11 o 12 años** deben **recibir dos dosis** de vacunas contra el VPH **con 6 a 12 meses de diferencia**. Si las dos dosis se administran **con menos de 5 meses de diferencia, se necesitará una tercera dosis**. Podría haber cambios futuros en las recomendaciones sobre la dosificación.
- La vacuna contra el VPH se recomienda para mujeres jóvenes hasta los 26 años y para hombres jóvenes hasta los 21 años.

- Los adolescentes que reciben su **primera dosis a los 15 años** de edad o más necesitan **tres dosis de la vacuna administrada durante 6 meses**.
- Las personas que han completado una serie válida con cualquier vacuna contra el VPH no necesitan ninguna dosis adicional.

En el sitio web de los CDC se puede encontrar orientación adicional para poblaciones específicas, como personas inmunocomprometidas (incluidas las que tienen VIH), hombres que tienen sexo con hombres y mujeres embarazadas.

¿Cómo funcionan las vacunas contra el VPH?

Al igual que otras inmunizaciones que protegen contra las infecciones virales, las vacunas contra el VPH estimulan al cuerpo a producir anticuerpos que, en futuros encuentros con el VPH, se unen al virus y evitan que infecte las células.

Las vacunas actuales contra el VPH se basan en **partículas similares a virus (VLP)** que están formadas por los componentes de la superficie del VPH. Las VLP **no son infecciosas** porque carecen del ADN del virus. Sin embargo, se parecen mucho al virus natural, y los anticuerpos contra las VLP también tienen actividad contra el virus natural. Se ha encontrado que las VLP son fuertemente inmunogénicas, lo que significa que inducen altos niveles de producción de anticuerpos por parte del cuerpo. Esto hace que las vacunas sean altamente efectivas.

Las vacunas **no previenen** otras enfermedades de transmisión sexual, ni tratan las infecciones por VPH existentes o las enfermedades causadas por el VPH.

¿Qué tan efectivas son las vacunas contra el VPH?

Las vacunas contra el VPH son altamente efectivas para prevenir la infección con los tipos de VPH que atacan cuando se administran antes de la exposición inicial al virus, lo que significa que antes de que las personas comiencen a participar en la actividad sexual.

En los ensayos que llevaron a la aprobación de Gardasil y Cervarix, se encontró que estas vacunas brindan casi el 100% de protección contra las infecciones cervicales persistentes con los tipos 16 y 18 del VPH y los cambios en las células cervicales que pueden causar estas infecciones persistentes. Gardasil 9 es tan eficaz como Gardasil para la prevención de enfermedades causadas por los cuatro tipos de VPH compartidos (6, 11, 16 y 18), según las respuestas de anticuerpos similares en participantes en estudios clínicos. Los ensayos que llevaron a la aprobación de Gardasil 9 encontraron que era casi 100% efectivo en la prevención de enfermedades cervicales, vulvares y vaginales causadas por los cinco tipos adicionales de VPH (31, 33, 45, 52 y 58) a los que se dirige (4). En un documento de posición de 2017, la Organización Mundial de la Salud declaró que las vacunas contra el VPH tienen una eficacia equivalente (5). Se ha encontrado que la vacuna Cervarix proporciona protección parcial contra algunos tipos adicionales de VPH no incluidos en la vacuna que pueden causar cáncer, un fenómeno llamado protección cruzada (6).

Hasta la fecha, se ha encontrado que la protección contra los tipos de VPH específicos dura por lo menos 10 años con Gardasil (7), al menos 9 años con Cervarix (8) y al menos 6 años con Gardasil 9 (9). Los estudios a largo plazo de la eficacia de la vacuna que todavía están en curso ayudarán a los científicos a comprender mejor la duración total de la protección.

Un ensayo clínico de Gardasil en hombres indicó que puede prevenir los cambios en las células anales causados por una infección persistente y verrugas genitales (10). Los análisis de datos de mujeres que participaron en un ensayo clínico de Cervarix encontraron que esta vacuna puede proteger a las mujeres contra las infecciones persistentes por VPH 16 y 18 en el ano (11) y en la cavidad oral (12).

¿Por qué es importante que más personas se vacunen contra el VPH?

La combinación de la vacunación contra el VPH y la detección cervical puede proporcionar la mayor protección contra el cáncer de cuello. Además, la vacunación es la intervención de salud pública aprobada para reducir el riesgo de desarrollar cánceres asociados al VPH en otros sitios que no sean el cuello uterino.

Es importante que tantas personas como sea posible se vacunen. **La vacunación no solo protege a los individuos vacunados** contra la infección por los tipos de VPH a los que se dirige la vacuna respectiva, sino que también la vacunación de una proporción significativa de la población puede reducir la prevalencia de los tipos de VPH hacia los que se dirige la vacuna en la población, brindando así cierta protección a los individuos que no están vacunados (un fenómeno llamado inmunidad de rebaño). Por ejemplo, en Australia, donde una gran proporción de niñas se vacunaron con Gardasil, la incidencia de verrugas genitales se redujo durante los primeros 4 años del programa de vacunación entre hombres jóvenes (que no estaban vacunados en ese momento), así como entre mujeres jóvenes (13).

La vacunación generalizada contra el VPH tiene el potencial de reducir la incidencia del cáncer cervical en todo el mundo hasta en un 90% (6, 9). Además, las vacunas pueden reducir la necesidad de exámenes de detección y atención médica posterior, biopsias y procedimientos invasivos asociados con el seguimiento de exámenes cervicales anormales, lo que ayuda a reducir los costos de atención médica y las ansiedades relacionadas con los procedimientos de seguimiento (14).

Hasta hace poco, los otros cánceres causados por el VPH eran menos comunes que el cáncer cervical. Sin embargo, la incidencia del cáncer de orofaringe y el cáncer anal positivos al VPH ha aumentado en los Estados Unidos (15), mientras que la incidencia del cáncer cervical ha disminuido, debido principalmente a los programas de detección del cáncer cervical altamente efectivos. Por lo tanto, en los Estados Unidos, los cánceres no cervicales causados por el VPH son ahora tan comunes como los cánceres cervicales. Además, la mayoría de los cánceres no cervicales positivos al VPH surgen en los hombres. No hay programas formales de detección para los cánceres no cervicales, por lo que la vacunación universal podría tener un beneficio importante para la salud pública. Por ejemplo, los investigadores estiman que Gardasil 9 podría reducir el número de nuevos cánceres anales en un 90% (9).

¿Qué tan seguras son las vacunas contra el VPH?

Antes de que cualquier vacuna tenga licencia, la FDA debe determinar que es segura y efectiva. Las tres vacunas contra el VPH se han probado en decenas de miles de personas en los

Estados Unidos y en muchos otros países. Hasta el momento, no se ha demostrado que los medicamentos causen efectos secundarios graves. Los problemas más comunes han sido dolor breve y otros síntomas locales en el lugar de la inyección. Estos problemas son similares a los comúnmente experimentados con otras vacunas. Las vacunas no se han probado lo suficiente durante el embarazo y, por lo tanto, no deben ser utilizadas por mujeres embarazadas.

Una revisión de seguridad realizada por la FDA y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) consideró los efectos secundarios adversos relacionados con la inmunización con Gardasil que se informaron al Sistema de Información de Eventos Adversos a la Vacuna desde que se obtuvo la licencia (16–18). Las tasas de efectos secundarios adversos en la revisión de seguridad fueron consistentes con lo que se observó en los estudios de seguridad realizados antes de la aprobación de la vacuna y fueron similares a los observados con otras vacunas. Sin embargo, una mayor proporción de síncope (desmayos) y eventos tromboticos venosos (coágulos de sangre) se observaron con Gardasil que en general se ven con otras vacunas. Los pacientes que desarrollaron coágulos de **sangre tenían factores de riesgo conocidos** para desarrollarlos, como tomar anticonceptivos orales. Una revisión de seguridad de Gardasil en Dinamarca y Suecia no identificó un mayor riesgo de coágulos de sangre (17). **La revisión más reciente de los datos de seguridad para las vacunas contra el VPH continúa indicando que estas vacunas son seguras** (19).

Las caídas después de desmayarse a veces pueden causar lesiones graves, como lesiones en la cabeza. **Esto puede prevenirse en gran medida manteniendo a la persona sentada hasta 15 minutos después de la vacunación.** La FDA y los CDC han recordado a los proveedores de atención médica que, para prevenir caídas y lesiones, todos los receptores de vacunas deben permanecer sentados o recostados y ser observados de cerca durante 15 minutos después de la vacunación. Se puede obtener más información en el CDC en <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Vaccines/HPV/Index.html>

¿Debería administrarse la vacuna a mujeres que ya están infectadas con el VPH o tienen cambios en las células cervicales?

El CDC recomienda que **las mujeres que tienen una infección por VPH y / o un resultado anormal de la prueba de Papanicolaou que puede indicar una infección por VPH todavía deben recibir la vacuna contra el VPH si están en el grupo de edad adecuado, ya que la vacuna puede protegerlas contra los tipos de VPH de alto riesgo que aún no han adquirido.** Sin embargo, se debe informar a estas mujeres que la vacuna no las curará de las infecciones actuales por VPH ni tratará los resultados anormales de su prueba de Papanicolaou (20).

Aunque se ha encontrado que las vacunas contra el VPH son seguras cuando se administran a personas que ya están infectadas con el VPH, las vacunas no tratan la infección. Proporcionan el máximo beneficio si una persona los recibe antes de que sea sexualmente activa (21, 22).

Es probable que una persona expuesta al VPH aún obtenga algún beneficio residual de la vacunación, incluso si ya se ha infectado con uno o más de los tipos de VPH incluidos en las vacunas.

En la actualidad, no hay una prueba generalmente disponible para mostrar si una persona ha estado expuesta al VPH en el pasado. Las pruebas de VPH aprobadas actualmente solo muestran si una mujer tiene una infección actual con un tipo de VPH de alto riesgo en el cuello uterino y no proporciona información sobre infecciones pasadas.

¿Las mujeres que han sido vacunadas todavía necesitan ser examinadas para detectar el cáncer cervical?

Sí, porque las vacunas contra el VPH no protegen contra todos los tipos de VPH que pueden causar cáncer. Por lo tanto, la detección continúa siendo esencial para detectar cambios precancerosos en las células cervicales antes de que se conviertan en cáncer. Además, la detección cervical es de importancia crítica para las mujeres que no han sido vacunadas o que ya están infectadas con el VPH. Podría haber cambios futuros en las recomendaciones de detección para las mujeres vacunadas.

¿Qué investigación se está haciendo sobre estrategias para prevenir la infección por VPH?

Si se descubriera que la vacuna contra el VPH es efectiva después de **una sola dosis**, eso sería un avance importante. Un análisis reciente de los datos de un ensayo clínico comunitario de Cervarix en Costa Rica, donde las tasas de cáncer cervical son altas, encontró que incluso una dosis de la vacuna causó que el cuerpo produzca aproximadamente nueve veces más anticuerpos contra el VPH que el que produce el cuerpo en respuesta a una infección natural por VPH, y esos niveles de anticuerpos persistieron durante al menos 7 años (23). Además, las tasas de infección por VPH permanecen bajas durante al menos 7 años (24). Actualmente se está realizando un ensayo clínico aleatorizado para evaluar si una dosis única de vacuna es suficiente para proteger contra la infección por VPH (25, 26).

Los investigadores están trabajando para desarrollar **vacunas terapéuticas** contra el VPH, lo que evitaría el desarrollo de cáncer en mujeres previamente infectadas con VPH (27–29). Estas vacunas funcionan estimulando el sistema inmunológico para atacar específicamente y matar las células infectadas. Los ensayos clínicos en curso están probando la seguridad y la eficacia de una vacuna terapéutica de ADN para tratar las lesiones cervicales y vulvares relacionadas con el VPH. Una estrategia ideal sería combinar una vacuna preventiva y terapéutica.

Otra estrategia de prevención que se está explorando son los microbicidas tópicos. La carragenina, un compuesto que se extrae de un tipo de alga marina y se usa ampliamente en alimentos y otros productos, inhibe la infección por VPH en estudios de laboratorio. Se está

realizando un ensayo clínico para determinar si un gel que contiene carragenina puede prevenir la infección genital por VPH en individuos sanos.

TRADUCCIÓN Y ADAPTACION: Dra. Patricia Cingolani

Referencias

1. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29(32):4294–4301. [\[PubMed Abstract\]](#)
2. Gillison ML, Chaturvedi AK, Lowy DR. HPV prophylactic vaccines and the potential prevention of noncervical cancers in both men and women. *Cancer* 2008; 113(10 Suppl):3036-3046. [\[PubMed Abstract\]](#)
3. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *New England Journal of Medicine* 2002; 347(21):1645-1651. [\[PubMed Abstract\]](#)
4. Chatterjee A. The next generation of HPV vaccines: Nonavalent vaccine V503 on the horizon. *Expert Review of Vaccines* 2014; 13(11):1279-90. [\[PubMed Abstract\]](#)
5. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017-Recommendations. *Vaccine* 2017; 35(43):5753-5755. [\[PubMed Abstract\]](#)
6. Kavanagh K, Pollock KG, Cuschieri K, et al. Changes in the prevalence of human papillomavirus following a national bivalent human papillomavirus vaccination programme in Scotland: a 7-year cross-sectional study. *The Lancet. Infectious Diseases* 2017; 17(12):1293-1302. [\[PubMed Abstract\]](#)
7. Kjaer SK, Nygård M, Dillner J, et al. A 12-year follow-up on the long-term effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in 4 Nordic countries. *Clinical Infectious Diseases* 2018; 66(3):339-345. [\[PubMed Abstract\]](#)
8. Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: Final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. *Human Vaccines and Immunotherapeutics* 2014; 10(8):2147-2162. [\[PubMed Abstract\]](#)
9. Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2017; 390(10108):2143-2159. [\[PubMed Abstract\]](#)
10. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *New England Journal of Medicine* 2011; 364(5):401-411. [\[PubMed Abstract\]](#)
11. Kreimer AR, Gonzalez P, Katki H, et al. Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: A nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. *Lancet Oncology* 2011; 12(9):862–870. [\[PubMed Abstract\]](#)

12. Herrero R, Quint W, Hildesheim A, et al. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLoS One* 2013; 8(7):e68329.
[\[PubMed Abstract\]](#)
13. Ali H, Guy RJ, Wand H, et al. Decline in in-patient treatments of genital warts among young Australians following the national HPV vaccination program. *BMC Infectious Diseases* 2013; 13:140.
[\[PubMed Abstract\]](#)
14. Steinbrook R. The potential of human papillomavirus vaccines. *New England Journal of Medicine* 2006; 354(11):1109–1112.
[\[PubMed Abstract\]](#)
15. Jemal A, Simard EP, Dorell C, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus (HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *Journal of the National Cancer Institute* 2013; 105(3):175-201.
[\[PubMed Abstract\]](#)
16. Gee J, Naleway A, Shui I, et al. Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: Findings from the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine* 2011; 29(46):8279-8284.
[\[PubMed Abstract\]](#)
17. Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H, Sparén P, Hviid A. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: Cohort study. *British Medical Journal* 2013; 347:f5906.
[\[PubMed Abstract\]](#)
18. Stokley S, Jeyarajah J, Yankey D, et al. Human papillomavirus vaccination coverage among adolescents, 2007-2013, and postlicensure vaccine safety monitoring, 2006-2014--United States. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* 2014; 63(29):620-624.
[\[PubMed Abstract\]](#)
19. Gee J, Weinbaum C, Sukumaran L, Markowitz LE. Quadrivalent HPV vaccine safety review and safety monitoring plans for nine-valent HPV vaccine in the United States. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2016; 12(6):1406-1417.
[\[PubMed Abstract\]](#)
20. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2014; 63(RR-05):1-30.
[\[PubMed Abstract\]](#)
21. Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, et al. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: A randomized trial. *JAMA* 2007; 298(7):743–753.
[\[PubMed Abstract\]](#)
22. Hildesheim A, Gonzalez P, Kreimer AR, et al. Impact of human papillomavirus (HPV) 16 and 18 vaccination on prevalent infections and rates of cervical lesions after excisional treatment. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2016; 215(2):212.e1-212.e15.
[\[PubMed Abstract\]](#)
23. Kreimer AR, Herrero R, Sampson JN, et al. Evidence for single-dose protection by the bivalent HPV vaccine-Review of the Costa Rica HPV vaccine trial and future research studies. *Vaccine* 2018 Jan 20. pii: S0264-410X(18)30018-5.

[\[PubMed Abstract\]](#)

24. Safaeian M, Sampson JN, Pan Y, et al. Durability of protection afforded by fewer doses of the HPV16/18 vaccine: The CVT Trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2018; 110(2). doi: 10.1093/jnci/djx158.
[\[PubMed Abstract\]](#)
25. Kreimer AR, Sherman ME, Sahasrabudde VV, Safaeian M. The case for conducting a randomized clinical trial to assess the efficacy of a single dose of prophylactic HPV vaccines among adolescents. *Journal of the National Cancer Institute* 2015; 107(3). pii: dju436.
doi: [10.1093/jnci/dju436](#)[Exit Disclaimer](#)
26. Sampson JN, Hildesheim A, Herrero R, et al. Design and statistical considerations for studies evaluating the efficacy of a single dose of the human papillomavirus (HPV) vaccine. *Contemporary Clinical Trials* 2018; 68:35-44.
[\[PubMed Abstract\]](#)
27. Hancock G, Hellner K, Dorrell L. Therapeutic HPV vaccines. Best practice & research. *Clinical obstetrics & gynaecology* 2018; 47:59-72.
[\[PubMed Abstract\]](#)
28. Yang A, Farmer E, Wu TC, Hung CF. Perspectives for therapeutic HPV vaccine development. *Journal of Biomedical Science* 2016; 23(1):75.
[\[PubMed Abstract\]](#)
29. Trimble CL, Morrow MP, Kraynyak KA, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet* 2015; 386(10008):2078-2088.
[\[PubMed Abstract\]](#)