

Situación Actual de las Vacunas Contra el Virus del Papiloma Humano

M. TERESA VALENZUELA B.

Situación Actual de las Vacunas Contra el Virus del Papiloma Humano

M. Teresa Valenzuela B., MD, MSc, MSP

Profesora titular, Vicedecana de Investigación y Postgrado, Directora, Docente del Magister en Epidemiología, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Chile

Introducción

Uno de los descubrimientos científicos más destacados para las enfermedades vacunoprevenibles ha sido la identificación de la asociación causal entre el virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer cervical gracias a Harold Zur Hausen, en 1977, quien recibió el Premio Nobel en Fisiología y Medicina en el año 2008^{1,2}.

Perfil del agente infeccioso

El virus del papiloma humano (VPH) pertenece a la familia Papillomaviridae. Su genoma contiene ácido desoxirribonucleico (ADN) bicatenario de aproximadamente 8.000 pares de base, cubierto por las proteínas estructurales principal y secundaria, L1 y L2, respectivamente. Estas proteínas capsulares, L1 y L2, son las que desarrollan estructuras que interaccionan con las moléculas de la superficie celular y, por lo tanto, facilitan que el ADN del virus penetre en la célula; además, son codificadas por sus respectivos genes tardíos (L). Los genes precoces (E) son responsables del control de la replicación vírica durante el ciclo del virus. Mediante los estudios de secuencia genómica de L1, se han identificado más de 190 tipos de virus^{3,4}, los que tienen una alta afinidad por tejidos específicos e infectan epitelio cutáneo y mucoso sin necesidad de invadir el tejido conectivo o diseminación regional o sistémica. La vía de transmisión es fundamentalmente sexual, difícil de prevenir. Se estima que el periodo de incubación del virus es de tres semanas a ocho meses; los condilomas acuminados pueden aparecer al cabo de dos a tres meses después de la infección.⁵

Los virus son clasificados en VPH de bajo riesgo y VPH de alto riesgo, de acuerdo al potencial que ellos tienen de inducir cáncer. Actualmente el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC) define 12 genotipos de virus de alto riesgo asociados a cáncer en seres humanos: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59. Adicionalmente, ciertos datos indican el potencial oncogénico de dos genotipos: el 68 y el 73⁶. La gran mayoría de las infecciones son transitorias y alrededor de un 70% a 90% de ellas se eliminan en un periodo de 1 a 2 años^{7,8}. Histopatológicamente, las lesiones a nivel del cuello uterino, conocidas como neoplasias intraepiteliales cervicales (CIN), corresponden a una de tres categorías: lesión intraepitelial cervical 1 o CIN1, que significa displasia moderada; CIN2 o displasia moderada a marcada y CIN3 o displasia grave⁹.

El avance de las lesiones ha sido descrito como un fenómeno potencialmente reversible hasta la CIN3, etapa en la que el crecimiento neoplásico atraviesa la membrana basal e invade el estroma. La infección persistente y la integración del material genético dentro de las células son los principales factores que contribuyen en la oncogénesis⁹⁻¹⁴. La progresión de CIN1 a CIN3 puede tomar alrededor de 10 años y la progresión de CIN3 a cáncer cervicouterino puede tomar alrededor de dos años¹⁰. El rol etiológico del VPH en el cáncer cervicouterino ha sido establecido biológica y epidemiológicamente^{10,13,14}.

Epidemiología

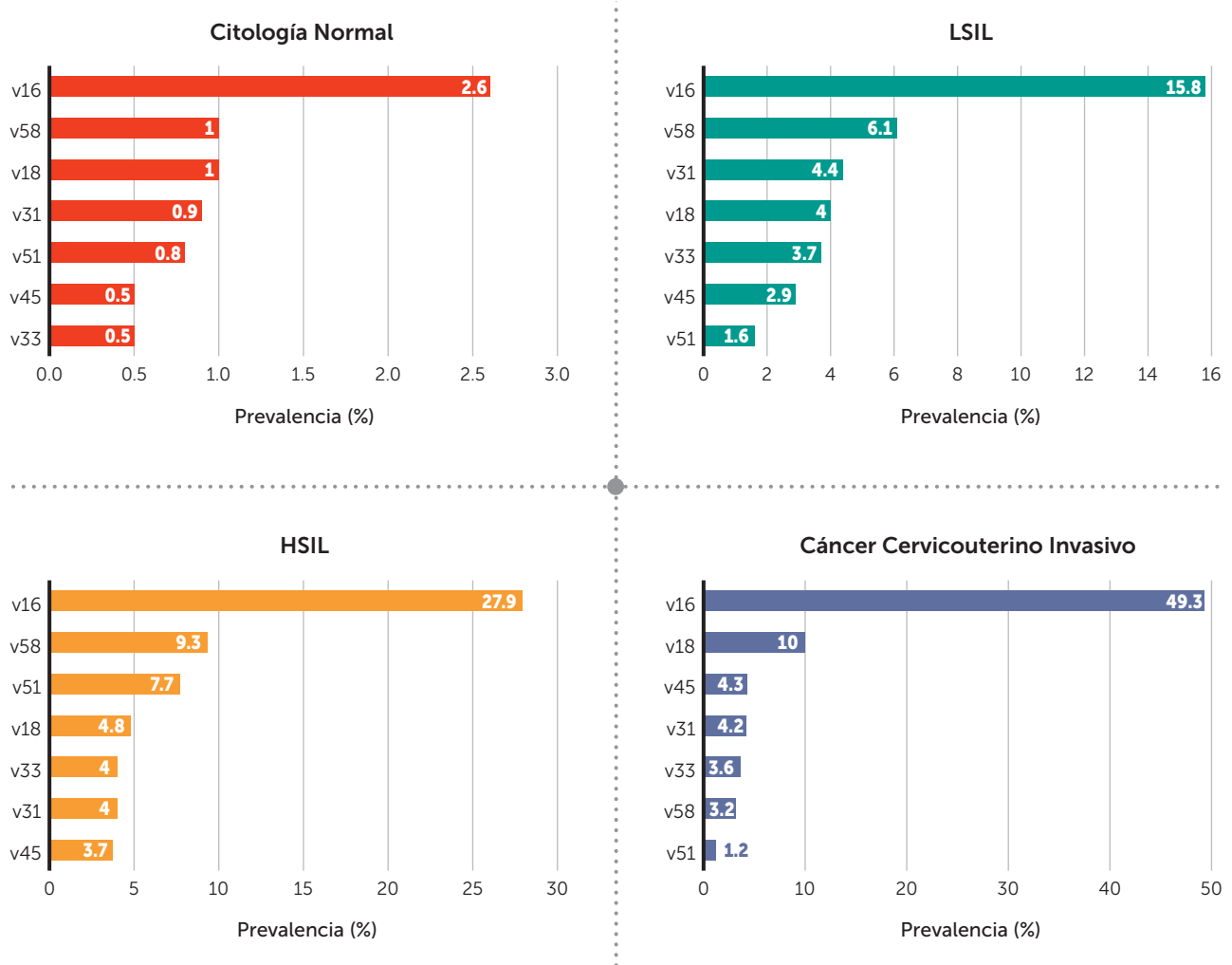
De acuerdo a datos proporcionados por el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC), en América Latina, se diagnostican anualmente más de 100.000 casos de cáncer asociados a VPH: cáncer cervicouterino (80%), cáncer de orofaringe (6,5%), así como los restantes cánceres relacionados con el VPH y cáncer del ano, pene, la vulva y la vagina¹⁴.

La mortalidad por cáncer cervicouterino varía según las distintas regiones del mundo, presuntamente debido a las diferencias en los sistemas de atención sanitaria, tamizajes y acceso a la atención sanitaria. La tasa de mortalidad más elevada se presenta en África, con 27,6 por 100.000 mujeres, y la tasa más baja se presenta en el Asia Oriental, Europa, Australia y Nueva Zelanda con dos por 100.000 mujeres¹⁴.

La mayoría de los individuos sexualmente activos tendrán en algún momento de su vida una infección por al menos un genotipo de VPH. Un metanálisis publicado en 2007, que incluyó a 157.879 mujeres de 36 países, estimó una prevalencia mundial del 10% de la infección por el VPH en mujeres con citología normal¹⁵, con diferencias marcadas: mayor frecuencia en África (22,9%) y América Latina (18,6%), y menor frecuencia en el sudeste asiático (8,3%) y Europa (6,6%). En 2007, el VPH-16 era considerado el genotipo más prevalente en todas las regiones (3% al 4% en Norteamérica; 2% en Europa) y, en segundo lugar el genotipo 18. Resultados similares se obtuvieron en otros estudios¹⁶ y, en el año 2005, de la vigilancia del CIIC en mujeres de 15 a 74 años procedentes de 11 países¹⁷. En todas las regiones, se ha observado un pico de infección a los 25 años, con una disminución y aumento nuevamente hacia los 45 años^{16,17}.

La distribución de los genotipos del VPH es variable entre las poblaciones incluso de una misma región¹⁸. Un metanálisis de la vigilancia de la infección por el VPH y cáncer cervicouterino relacionado al VPH, con la inclusión de informes que abarcaron entre 1990 y 2007 en mujeres de América Latina y del Caribe, se mostró también que al comparar la prevalencia de genotipos en mujeres con citología normal con la de una mujer con lesión o cáncer cervicouterino, se obtienen diferencias importantes en los tipos de VPH detectados. En todos los casos, el tipo 16 fue el identificado y representado más frecuentemente para el 2,6% de las mujeres con citología normal, 15,8% en lesiones intraepiteliales de bajo grado, 27,9% en CIN de grado alto y 49,3% en cánceres invasivos¹⁹. En la figura 1, se ilustra la distribución de genotipos del VPH según estado de la citología, según se establece en el metanálisis. El informe completo está disponible en internet en: www.sabin.org.

Figura 1. Distribución de prevalencias de tipos específicos de VPH según tipo de lesión o estado de la citología en mujeres América Latina y el Caribe¹⁹



Fuente: Valenzuela MT y colaboradores, 2009¹⁹.

Notas: LSIL: lesión escamosa intraepitelial de bajo grado; HSIL: lesión escamosa intraepitelial de alto grado.

Un estudio similar, publicado en 2011, sobre la prevalencia del VPH en mujeres canadienses publicado concluyó que el tipo 16 era el más prevalente; sin embargo, se aislaron 36 tipos de VPH en 873 mujeres con CIN y 252 mujeres con cáncer cervicouterino. Los tipos de VPH identificados y sus frecuencias fueron diferentes según el grado de la lesión. Los genotipos más comunes en orden decreciente de frecuencia fueron VPH-16, 51, 52, 31, 39, 18 y 56, en mujeres con CIN1; VPH-16, 52, 31, 18, 51, 39 y 33, en mujeres con CIN2; VPH-16, 31, 18, 52, 39, 33 y 58, en mujeres con CIN3; y VPH-16, 18, 45, 33, 31, 39 y 53, en mujeres con cáncer cervicouterino invasivo²⁰.

En un estudio para determinar la prevalencia y la distribución de genotipos del VPH en mujeres chinas asintomáticas, se encontró una prevalencia de VPH de 10,3% (9,5% tipos de bajo riesgo y 1,1% de alto riesgo). Los genotipos del VPH más frecuentemente encontrados fueron 16, 52 y 58 en el 26,2%, 19,45 y 13,8%, respectivamente, de la población de estudio²¹.

Los datos de prevalencia en hombres son escasos y difíciles de evaluar. Se estima que, en general, la frecuencia de infección en los hombres es del 50%, con una proporción mayor de infección por genotipos de VPH de bajo riesgo, en comparación con las mujeres. Sin embargo, la distribución de los genotipos puede variar según la muestra recolectada y la técnica utilizada para el análisis^{16,22}.

Vacunas

Las vacunas contra el VPH se sintetizan a partir de la proteína L1. Cinco proteínas se ensamblan en partículas similares al virus (o *Virus Like Particles* [VLP]) no infectantes, altamente inmunogénicas²³. En 1993, investigadores en los Estados Unidos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) descubrieron una manera de sintetizar los VLP con la misma estructura que el VPH-16, y fue utilizada más adelante por Merck para fabricar la primera vacuna cuadrivalente.

Actualmente, se han inscrito tres tipos de vacunas (tabla 1), dos de ellas fabricadas por Merck/Co. Inc (vacuna cuadrivalente y vacuna nonavalente) y la otra es producida por GlaxoSmithKline (vacuna bivalente).

A mayo de 2017, la OMS respalda la recomendación para un calendario con dos dosis y espaciamiento adecuado entre la primera y la segunda (con un intervalo de 6 meses) en los niños de entre 9 y 14 años de edad²⁴.

Tabla 1. Características y calendarios de vacunación de las vacunas VLP VPH-16/18, VLP-VPH-6/11/16/18 y VLP VPH-6/11/16/18/31/33/45/52/58

VACUNA (FABRICANTE)	Cervarix® HPV-16/18 (GSK)	Gardasil® HPV-6/11/16/18 (Merck)	Gardasil 9® HPV-6/11/16/18/31/33/45/52/58 (Merck)
Calendario de vacunación recomendado por los fabricantes	9–14 años: 2 dosis (0,5 mL a 0 y 5–13 meses) ≥15 años: 3 dosis (0,5 mL a 0, 1, 6 meses)	9–13 años: 2 dosis (0,5 mL a 0 y 6 meses o 0 y 12 meses) Calendario alternativo con 3 dosis: (0,5 mL a 0, 2, 6 meses)	9–14 años: 2 dosis (0,5 mL a 0 y 5–13 meses) Calendario alternativo con 3 dosis: (0,5 mL a 0, 2, 6 meses) ≥15 años: 3 dosis (0,5 mL a 0, 2, 6 meses)
Recomendación de la OMS (mundial)	<p>Inscribir a la población prioritaria: niñas de entre 9 y 14 años de edad, antes de extender la cobertura a otros grupos o varones.</p> <p>Para los individuos que reciben la primera dosis antes de los 15 años: esquema de 2 dosis con un intervalo de 6 meses entre las dosis.</p> <p>Si el intervalo entre dosis es inferior a 5 meses, se debe administrar una tercera dosis al menos 6 meses después de la primera dosis.</p> <p>No hay un intervalo máximo (se sugiere no más de 12 a 15 meses).</p> <p>Para los individuos que reciben la primera dosis ≥15 años: esquema de 3 dosis (0, 1–2, 6 meses). El esquema de 3 dosis se debe usar para los menores de 15 años que se sabe que son inmunodeprimidos o que están infectados por el VIH.</p>		
Recomendación del TAG OPS/OMS (Américas)	<p>El TAG repite la importancia de priorizar la cobertura alta en cohortes de niñas de entre 9 y 14 años de edad a fin de garantizar la protección plena contra el VPH entre las niñas e inducir la inmunidad colectiva entre la población de varones.</p> <p>De acuerdo con la recomendación de la OMS, los países y territorios deben poner en marcha y vigilar la estrategia con dos dosis (con el VPH2 o VPH4) con un intervalo de 6 meses para individuos que recibe la primera dosis antes de los 15 años de edad. Se sugieren intervalos no mayores a los 12 a 15 meses.</p> <p>Los esquemas con 3 dosis sólo se recomiendan para individuos que inician la vacunación a una edad mayor a los 15 años y que son inmunodeprimidos o que están infectados por el VIH.</p>		
Adyuvante	500 µg hidróxido de aluminio y 50 µg of 3-O-desacil-4-monofosforil lípido A (AS04)	225 µg sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo (AAHS)	500 µg sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo (AAHS)
Sistema de sustrato con tecnología recombinante	Sistema de expresión del baculovirus (células <i>Trichoplusia ni</i>)	Sustrato de levadura (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	Sustrato de levadura (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)
Intramuscular	X	X	X

Fuente: La Organización Mundial de la Salud, 2017.

Vacuna bivalente contra el VPH

La vacuna bivalente, Cervarix®, está compuesta por dos antígenos: los genotipos 16 y 18. Las proteínas purificadas de L1 en ambos genotipos son absorbidas en hidróxido de aluminio, con la adición del adyuvante AS0^{25,26}. Una característica especial de esta vacuna es el adyuvante AS04, compuesto de monofosforil lípido A (MPL) desacetilado, derivado destoxificado del lipopolisacárido de la salmonela, cepa Minnesota R595, el cual activa la respuesta inmunitaria humoral y celular e induce la activación de las células presentadoras de antígenos (CPA)²⁷.

El estudio de fase I con esta vacuna se realizó en 49 mujeres norteamericanas de entre 18 y 30 años de edad. Los resultados fueron favorables en términos de inmunogenia e inocuidad²⁸.

Los estudios de fase II se realizaron con el empleo de un método similar al utilizado en estudio para la vacuna cuadrivalente. El primer estudio fue un ensayo aleatorizado, con doble enmascaramiento, en 61 mujeres de entre 18 y 30 años²⁸. El grupo experimental recibió la vacuna bivalente y el grupo de control recibió sólo hidróxido de aluminio. El segundo estudio también fue aleatorizado, con doble enmascaramiento, en 60 mujeres de entre 18 y 30 años de edad con el propósito de comparar la inocuidad y la inmunogenia de la vacuna bivalente con dos adyuvantes diferentes²⁸. Un grupo recibió la vacuna con AS04 mientras que otro grupo recibió la vacuna con hidróxido de aluminio y el tercero, sin adyuvante. En un tercer estudio, se aleatorizaron 209 mujeres de entre 18 y 30 años para estudiar el efecto de distintas dosis de la vacuna²⁸. El cuarto estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento, incluyó a mujeres de entre 15 y 25 años de edad (560 participantes recibieron la vacuna y 553 recibieron el placebo^{28,29}).

Los estudios de fase III demostraron una eficacia del 98,1% (IC 95%: 88,4–100) contra CIN3 debido al VPH-16/18 de acuerdo con un algoritmo de causalidad. La vacuna bivalente fue inscrita en el año 2010 y recomendada por el CAPI en ese mismo año³⁰.

La vacuna se comercializa en viales de una o de dos dosis o en jeringas prellenadas. Se administra por vía intramuscular. Cada dosis de 0,5 mL contiene 20 µg de proteína L1 del VPH-16 y 20 µg de proteína L1 del VPH-18 absorbidas en 500 µg de hidróxido de aluminio y 50 µg de monofosforil lípido A (MPL). La vacuna está indicada para las niñas a partir de los 9 años de edad para la prevención de lesiones genitales premalignas del cuello uterino, vulva y vagina y cáncer cervicouterino de tipo específico, bajo un esquema de dos dosis a 0 y 5 a 13 meses de vida^{24,30}. La respuesta inmunitaria a la vacuna bivalente se mide a través de la prueba del inmunosorbente ligado a enzima (ELISA) tipo específico, mediante una metodología modificada por GSK³¹.

Para evaluar la eficacia de la vacuna se realizó el estudio PATRICIA (PApilloma TRIal against Cancer In young Adults [ensayo del papiloma contra el cáncer en adultos jóvenes]) en tres cohortes de mujeres de 15 a 25 años de edad. El ensayo de controles, aleatorizado, con doble enmascaramiento, tuvo como propósito evaluar la eficacia de la vacuna contra CIN2 de tipo específico + contra VPH-16 y VPH-18 (tabla 2). La mediana de seguimiento de estas cohortes fue de 34,9 meses (DS: 6.4) después de haber recibido la tercera dosis³².

Tabla 2. Resultados del estudio PATRICIA en mujeres de 15 a 25 años de edad

Cohortes	APP*	CTV**	CTV-sin tratamiento***
Vacunadas (n)	8.093	9.319	5.822
Controles (n)	8.069	9.325	5.819
Eficacia vacunal (%)	92,9	30,4	70,2
IC 96,1%	79,9–98,3	16,4–42,1	54,7–80,9

Fuente: Paavonen y colaboradores, 2009³².

Notas: *Análisis por protocolo (análisis primario)

**Cohorte total vacunada (CTV): mujeres que recibieron al menos una dosis de vacuna, independiente de su estado de referencia respecto a la infección por el VPH, incluyendo mujeres sexualmente activas, por lo tanto representativas de la población en general.

***Cohorte total vacunada: no hay datos de infección por VPH oncogénica en el punto de referencia; representa a mujeres antes del inicio de la actividad sexual.

Adicionalmente, se observó protección cruzada contra CIN2+ asociada VPH 31, 33 y 45.

Es posible extrapolar los resultados de eficacia para ambas vacunas de estudios realizados en mujeres mayores de 15 años de edad a niñas de entre 9 y 15 años de edad mediante estudios de inmunogenia puentes, dado que los estudios de eficacia éticamente no son posibles de realizar en niñas menores de edad. Los estudios de inmunogenia en niñas han demostrado una respuesta en títulos de anticuerpos de al menos dos veces los alcanzados en mujeres mayores de 15 años de edad.

Vacuna cuadrivalente contra el VPH

La vacuna cuadrivalente tiene cuatro genotipos: 16,18, 6 y 11 (los dos primeros son los principales virus oncogénicos de alto riesgo y los dos últimos son los virus de bajo riesgo). Estos VLP son absorbidos en hidroxifosfato de aluminio³³⁻³⁶.

Los estudios de fase I realizados en cerca de 290 sujetos mostraron que dosis de 20 µg, 40 µg y 50 µg generaban una importante respuesta inmunitaria en comparación con 10 µg³⁷. Los estudios de fase II para la administración de la vacuna en cerca de 6.000 personas de Europa, Australia, América del Norte y América Latina establecieron que la vacuna es inocua e inmunogénica en comparación con el placebo^{38,39}. Posteriormente, se llevaron a cabo estudios de fase III en 17.500 personas de América del Norte, América Latina, Asia y Australia que establecieron la eficacia e inocuidad de las vacunas.

En 2006, la FDA aprobó la primera vacuna profiláctica contra el VPH, Gardasil®, que contiene los dos principales genotipos oncogénicos, 16 y 18, responsables de cerca del 60% de las lesiones intraepiteliales cervicales que presentan el riesgo de convertirse en cáncer y los dos genotipos de bajo riesgo, 6 y 11, responsables de cerca del 90% de las verrugas genitales (es decir, condilomas acuminados) así como otras patologías tales como la papilomatosis respiratoria recurrente.

La vacuna se comercializa en viales de una dosis o en jeringas prellenadas. Se administra en forma intramuscular y cada dosis contiene 0,5 mL de 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 absorbidas en 225 µg de adyuvante. La vacuna está indicada para mujeres y hombres a partir de los 9 años de edad para la prevención de lesiones genitales

pre malignas (cuello uterino, vulvar y vaginal), lesiones anales pre malignas, cáncer cervicouterino, cáncer anal causado por los genotipos oncogénicos 16 y 18 del VPH y la prevención de condilomas acuminados⁴⁰. La vacuna fue registrada bajo un esquema de administración de tres dosis, pero está siendo recomendada actualmente para uso con un esquema de dos dosis y un intervalo de 6 meses entre las dosis²⁴.

La inmunogenia de la vacuna se ha evaluado con un inmunoensayo de tipo específico (Luminex)⁴¹. Se realizaron dos estudios de fase III, conocidos por la sigla FUTURE I y II (del inglés Females United To Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical disease [mujeres unidas para reducir unilateralmente la enfermedad endo-ectocervical]), para evaluar la eficacia con una media de seguimiento de 42 meses. Los estudios demostraron alta eficacia (tabla 3): 100% (IC 95%: 92,9–100,0) contra lesiones intraepiteliales cervicales tipo 2/3 o CIN2/3 producidas por los genotipos 16 y 18, en receptores no infectados por el VPH. También se demostró eficacia clínica contra infecciones y lesiones cervicales, vaginales y vulvares asociadas al VPH-16 y 18^{42,43}. Los análisis por intención de tratamiento (ITT, por sus siglas en inglés) demostraron una eficacia bastante menor al 45,1% (IC 95%: 29,8–57,3), cuya explicación puede ser la inclusión de mujeres con infección por VPH⁴².

Tabla 3. Resultados del estudio FUTURE I y II en mujeres de 16 a 26 años de edad

Mujeres de 16 a 26 años	Seguimiento a 42 meses
Impacto en las lesiones	% de eficacia e IC 95%
Lesiones intraepiteliales cervicales 2/3 por VPH-16/18	100,0 (93–100)
Lesiones intraepiteliales vulva o vagina 2/3 por VPH-16/18	100,0 (82,6–100)
Lesiones intraepiteliales cervicales 1 por VPH- 6/11/16 o 18	96,0 (91–98,4)
Lesiones vulvares I por VPH-6/11/16 o 18	100,0 (74–100)
Lesiones vaginales I por VPH-6/11/16 o 18	100,0 (64–100)
Verrugas genitales por VPH-6 u 11	99,0 (96–100)

Fuente: Schiller y colaboradores, 2012⁴³.

En 2007, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (CAPI) de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) recomendó la vacuna a todas las mujeres de 9 a 26 años⁴⁴ y la Sociedad Estadounidense de Cáncer recomendó la vacunación sistemática para mujeres de entre 9 y 18 años de edad⁴⁵.

Vacuna nonavalente contra el VPH

En la actualidad se dispone de la vacuna nonavalente (de nueve valencias) y agrega cinco nuevos genotipos del virus del VPH a los cuatro ya incluidos que forman parte de la vacuna cuadrivalente. Estos genotipos son: 31, 33, 45, 52 y 58. Se efectuó un estudio de eficacia e inmunogenia en mujeres de entre 16 y 26 años, mediante la aplicación de una serie de tres inyecciones intramusculares el primer día, el segundo y el sexto mes. En relación con la respuesta de los anticuerpos, los resultados demuestran que no es inferior a la generada por la vacuna cuadrivalente. En cuanto a eficacia, en un estudio de acuerdo al protocolo, la tasa de lesiones de alto grado de cuello uterino, vulva o vagina relacionadas a VPH-31, 33, 45, 52 y 58 fue de 0,1 por 1.000 personas/año en el grupo nonavalente y de 1,6 por 1.000 personas/año en el grupo que recibió la vacuna cuadrivalente, demostrando así una eficacia de un 96,7% (IC 95%: 80,9%–99,8%)⁴⁶.

Tiempo de seguimiento de las cohortes vacunadas

Tanto la vacuna bivalente como la cuadrivalente fueron inicialmente inscritas en esquemas con tres dosis y, posteriormente, se realizaron estudios para evaluar la presencia de anticuerpos neutralizantes. Para la vacuna bivalente, a los 8,4 años de seguimiento se observó un 100% de seropositividad y, en el caso de la vacuna cuadrivalente, a los 8 años de seguimiento la seropositividad medida como anticuerpos de la clase IgG era de 94,3%, 89,4%, 99,5% y 88,8% para los genotipos 6, 11, 16 y 18 respectivamente⁴⁷. A la fecha se cuenta con datos de seguimiento para 9,4 años de la vacuna bivalente⁴⁸.

Esquemas con dos o tres dosis

A nivel mundial existe interés en poder simplificar los esquemas de vacunación, buscando así aumentar la observancia y lograr ventajas en la observancia de las vacunas, inclusive con la reducción de los desafíos que conlleva la logística de vacunar en los colegios y reducir los costos y recursos conexos.

Los estudios realizados para demostrar que esquemas con dos dosis no son inferiores en cuanto a la respuesta inmunitaria, en comparación con otros con tres dosis, tienen validez siempre y cuando se realicen paralelamente, con el mismo protocolo, en niñas o mujeres de la misma edad inscritas y aleatorizadas a uno de los dos esquemas de vacunación.

Se entiende por no inferioridad de un grupo de tratamiento cuando los límites inferiores de los intervalos de confianza (IC) de 95%, modificados según la multiplicidad, para la razón de los títulos de medias geométricas (GMT) obtenida (niñas o mujeres) son mayores a 0,5. La razón se calcula para cada esquema alternativo y para cada genotipo específico.

Un estudio realizado en Vietnam⁴⁹ tuvo por objetivo evaluar la no inferioridad de esquemas alternativos de vacunación comparativamente con el esquema estándar de tres dosis usando la vacuna tetravalente en niñas de 11 a 13 años de edad. Los esquemas alternativos usando la vacuna cuadrivalente se administraron con intervalos de 0, 3, 9 meses; intervalos de 0, 6, 12 meses e intervalos de 0, 12, 24 meses. Los criterios de no inferioridad se cumplieron con los primeros dos esquemas para los cuatro genotipos de vacuna; sin embargo, este criterio no se cumplió para los genotipos HPV-16 y HPV-6 un mes después de la conclusión del esquema a intervalos de 0, 12 y 24 meses. La cohorte de niñas recibió seguimiento durante 36 meses para establecer la duración de los anticuerpos según estos tres calendarios diferentes. Los resultados demostraron que no hubo inferioridad en la respuesta frente a estos esquemas alternativos comparativamente con el esquema estándar⁵⁰.

En otro estudio, un calendario de dos dosis o de tres dosis en niñas de entre 9 y 13 años de edad se comparó así como la respuesta al esquema de dos dosis en niñas y el esquema de tres dosis en mujeres de 16 a 26 años de edad. Se midieron los títulos de medias geométricas (GMT) a los meses 7, 18, 24 y 36 después de la última dosis vacunal. Los resultados mostraron que las únicas diferencias observadas en cuanto a inferioridad fueron en niñas que recibieron el esquema de dos dosis o las niñas que recibieron el esquema de tres dosis para el genotipo 18, a partir del mes 18 y contra el genotipo 6 a partir del mes 36. No hubo inferioridad en la respuesta de anticuerpos expresados como GMT entre un esquema de dos dosis en niñas y un esquema de tres dosis en mujeres⁵¹.

En mayo de 2017, la OMS indicó que los datos actuales avalan la recomendación de un esquema de dos dosis con espaciamiento suficiente entre la primera y la segunda dosis en individuos de entre 9 y 14 años de edad²⁴.

Impacto de la vacuna

Para obtener datos sobre el impacto de la vacunación, es necesario haber tenido información sobre la epidemiología del VPH antes y después de la vacunación, y datos sobre coberturas de vacunación (incluso con una o dos dosis de vacuna superiores al 50%). En un metanálisis publicado recientemente se observan los siguientes datos: A) en niñas de 13 a 19 años de edad, las infecciones por VPH-16/18 han disminuido en un 64% ($p = 0,01$); las infecciones por VPH-31/33/45 han disminuido en un 28% ($p = 0,44$); las infecciones por VPH-31/33/45/52/58 prácticamente no muestran descenso ($p = 0,32$); B) en mujeres de 20 a 24 años, las infecciones provocadas por VPH-16/18 han disminuido en 31% ($p = 0,00001$)⁵².

Australia es al país con la experiencia en vacunación de más larga data dado que el Programa Nacional de Inmunizaciones comenzó en 2007 a administrar la vacuna cuadrivalente en niñas y niños. Cinco años después de la vacunación, los condilomas acuminados en mujeres menores de 21 años disminuyeron de un 11,7%, en 2007, a 0,85%, en 2011⁵³. En ese mismo país, otro investigador midió la genoprevalencia del VPH en mujeres de 18 a 24 años de edad que asistían a centros de planificación familiar. Los datos correspondientes al período 2005–2007 antes de la introducción se compararon con los datos del período 2010–2011 después de la introducción. El número de infecciones provocadas por VPH-16/18/6/11 disminuyó de 28,7% a 6,7%, $p < 0,001$; las infecciones provocadas por genotipos de alto riesgo se redujeron de 47,0% a 34,2%, $p < 0,05$ ⁵⁴.

En los Estados Unidos, también se ha comparado la prevalencia de VPH-16 y 18 en CIN2/3 y adenocarcinoma in situ (CIN2+) en mujeres que se captan por el sistema de vigilancia epidemiológica a través de los centros centinelas con base poblacional entre 2008 y 2012. La prevalencia de lesiones CIN2+ por VPH-16/18 ha disminuido de 53,6% a 28,4% entre mujeres que habían recibido al menos una dosis de vacuna. Sin embargo, esta disminución fue observada en mujeres no vacunadas (57,1% contra 52,5%). La estimación de la eficacia vacunal en la prevención de CIN2+ fue de 21% (IC 95%: 1–37); 49% (IC 95%: 28–64) y 72% (IC 95%: 45–86) en mujeres que habían iniciado el esquema entre 25 y 36 meses, 37 y 48 meses y >48 meses, respectivamente, antes del tamizaje⁵⁵.

Estos hallazgos confirman que:

1. Un esquema alargado de vacunación administrada a intervalos de 0, 1 y 12 meses o 0, 2 y 12 meses no resulta en menor inmunogenia que un esquema tradicional en el que se administra la última dosis a los 6 meses. De hecho, se pueden llegar a obtener niveles de GMT más elevados con el esquema alargado.
2. Un esquema de dos dosis administrado a 0, 2 meses o a 0, 6 meses concluye que éste último con un intervalo de 6 meses resultó en mayores concentraciones de medias geométricas (CMG) en niñas de 9 a 14 años.

Respuesta inmunitaria

La infección por el VPH, cualquiera sea el genotipo, es bastante común. Se estima que entre el 50% y el 80% de las mujeres estarán infectadas en algún momento de sus vidas⁵⁶. Tras la infección, la primera barrera con la que se encuentra el virus es la inmunidad innata — fagocitos, proteínas solubles (tales como citoquinas y la barrera del epitelio) — que el virus supera en alrededor del 90% de las infecciones. Sin embargo, esta inmunidad no tiene

memoria específica. El otro mecanismo de defensa, la inmunidad adaptada, es activada por la inmunidad natural, la que es de alta especificidad y memoria inmunitaria. La respuesta de los anticuerpos a L1 frente a la vacunación confiere la protección contra la infección por VPH por medio de la inmunidad adaptativa. La inmunidad humoral mediada por anticuerpos es capaz de prevenir nuevas reinfecciones, mientras que las respuestas inmunitarias mediadas por células son esenciales para la eliminación de las infecciones transitorias. Los linfocitos T CD4(+) desempeñan una función central tanto en la inmunidad humoral como en la inmunidad mediada por células. La seroconversión y la generación de anticuerpos a las proteínas principales del virus o a la proteína L1 ocurren simultáneamente cuando se activa la inmunidad mediada por células o bien brevemente después⁵.

Las funciones principales de las células B de memoria son proveer una respuesta de anticuerpos secundarios a exposiciones y mantener niveles de anticuerpos con el tiempo. A modo de ejemplo, altos niveles de células B de memoria pueden representar un biomarcador predictivo de niveles altos de anticuerpos séricos de larga duración.

Las respuestas inmunitarias naturales a la infección por el VPH son débiles debido a los mecanismos de evasión del virus. La infección natural no produce viremia ni tampoco genera muerte celular por lo que el proceso inflamatorio es mínimo⁵⁷.

A la fecha, no se ha determinado un marcador de protección ni tampoco se ha definido una concentración de anticuerpos que se correlacione con protección⁵⁷.

En relación con la respuesta inmunitaria adaptativa inducida por la vacuna contra el VPH, se ha descrito lo siguiente⁵⁸:

1. Los VPL, los cuales no contienen el genoma vírico, activan a los linfocitos CD4+ cooperadores que entran en una etapa de proliferación y diferenciación e interactúan con células B. Las citoquinas de los linfocitos CD4 (+) activados contribuyen a la maduración de las células B, finalmente responsables de la generación de anticuerpos específicos contra los VLP del virus.
2. Se generan linfocitos T y células B de memoria para los VLP específicos al virus.
3. Al siguiente contacto con los VLP del virus o el VPH, se genera una respuesta inmunitaria dependiente de las células T en un corto plazo de alrededor de 24 a 48 horas.
4. Los VLP de las vacunas contra el VPH generan una importante respuesta inmunitaria, con títulos de anticuerpos 10 a 100 veces más altos que los inducidos por la infección natural⁵⁹.
5. La respuesta inmunitaria en niñas de 9 a 14 años es más alta que en mujeres mayores de 15 años de edad. Se ha demostrado que existe una diferencia significativa entre los receptores de las niñas en comparación con las mujeres adultas, con un mayor número de células B de memoria en las primeras, lo que sugiere que al menos para la inducción de células B de memoria, la inmunización de niñas de entre los 9 y 13 años de edad podría ser ventajosa para maximizar la respuesta a las vacunas contra el VPH y, por ende, una mayor efectividad⁵⁹⁻⁶¹.
6. La vacuna bivalente que tiene como adyuvante hidróxido de aluminio al que se le adiciona AS04 genera una mayor respuesta de anticuerpos que la vacuna quadrivalente⁶²⁻⁶⁵.
7. En un estudio de comparación con la norma que estudió la respuesta inmunitaria generada por la vacuna bivalente con la generada por la tetravalente contra los VPH-16 y 18 se demostró que la primera vacuna generaba 3,7 y 7,3 veces más anticuerpos neutralizantes, respectivamente, en mujeres de 18 a 26 años al séptimo mes de iniciado el esquema de tres dosis. Después de 48 meses de seguimiento, los títulos de medias geométricas (GMT) persistían 2,0 y 5,2 veces más altos contra el VPH-16 y VPH-18, respectivamente. Sin embargo, a la fecha no existe claridad sobre el impacto clínico que estas diferencias puedan producir, es decir cuál es la traducción clínica en la protección de la infección^{63,66}.

Eventos adversos

La Organización Mundial de la Salud (OMS), a través de su Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas, concluyó en marzo de 2014 que las vacunas disponibles contra el VPH tienen un excelente perfil de inocuidad⁶⁷. Los estudios de evaluación de la eficacia de las vacunas, han incluido una evaluación de los posibles eventos adversos que pueden presentarse en el corto plazo (evaluaciones a los 7 y 30 días después de la vacunación) y a largo plazo (seguimiento hasta los 39 meses)^{48,68}. Los eventos locales en el sitio de inyección de la vacuna contra el VPH, como dolor y edema, ocurren más frecuentemente y algunos eventos sistémicos, como fatiga y cefaleas, son menos frecuentes en comparación con el grupo de control⁶⁹. Sin embargo, no se han mostrado diferencias estadísticamente significativas en la presentación de otros eventos adversos como resultado de la vacunación contra el VPH, en comparación con el grupo de control⁶⁸. Algunos informes han relacionado la aparición de algunas enfermedades autoinmunes con la vacunación; sin embargo estudios buenos con base poblacional han descartado estas asociaciones. En un estudio publicado en el *British Medical Journal*, en el año 2013, realizado en 300.000 niñas a las que se administró la vacuna tetravalente contra el VPH, no se observó diferencia en el número de casos de enfermedades autoinmunes, alteraciones neurológicas o enfermedades venosas tromboembólicas en comparación con el grupo control⁷⁰.

No se ha establecido la inocuidad y eficacia de la vacuna en menores de 9 años. La vacuna no está recomendada para administración en embarazadas como medida precautoria.

Cobertura vacunal en América Latina

En julio de 2017, el Grupo Técnico Asesor (TAG) de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación brindó una actualización sobre el uso de las vacunas contra el VPH en la Región de las Américas. A junio de 2017, 29 países y territorios de las Américas han introducido la vacuna en sus programas nacionales de vacunación. Mediante la vacunación sistemática, cerca del 80% de la cohorte de adolescentes mujeres tiene acceso a la vacuna contra el VPH. Se ha notificado la administración mundial de cerca de 1,7 millones de dosis de la vacuna contra el VPH, pero son escasos los datos sobre cobertura de vacunación a nivel nacional, inclusive en la Región⁷¹.

Según el informe de la reunión del TAG, celebrada en 2017, "En el 2016, solo 14 de 29 países y territorios reportaron cobertura con la vacuna contra el VPH para la serie completa recomendada en sus esquemas nacionales, de dos o tres dosis. Entre estos países, la cobertura más alta con la serie completa fue del 86% y la más baja del 6%, con un rango promedio entre 47–55%. Hay confusión sobre la selección de los denominadores para cada dosis en la serie y también desafíos adicionales en hacer comparaciones dentro y fuera de los países según las distintas poblaciones meta"⁷¹.

Conclusión

La función del VPH como causa de cáncer cervicouterino así como también el riesgo atribuible a este virus sobre otros tipos de cánceres tales como el de orofaringe, pene, ano, vulva y vagina son indiscutibles. A su vez el cáncer cervicouterino es una de las principales causas de muerte femenina en todas las regiones del mundo, principalmente en África. Este virus complejo tiene más de 190 genotipos, de los cuales 12 son de alto riesgo por su poder oncogénico. La epidemiología de la infección también es compleja dado que sólo un pequeño porcentaje de las mujeres infectadas llegan a padecer cáncer cervicouterino y la mayoría tiene infecciones transitorias.

Dado que las enfermedades asociadas al VPH constituyen una prioridad de salud pública, la formulación de las vacunas contra este virus ha sido esperada por clínicos, epidemiólogos, infectólogos, sociedad civil y autoridades de salud pública nacionales e internacionales.

Actualmente se dispone de tres vacunas que difieren en cuanto al número y tipo de genotipos que incluyen. La vacuna bivalente incluye dos genotipos oncogénicos, el 16 y el 18; la vacuna cuadrivalente incluye dos genotipos de bajo riesgo, el 6 y el 11, y dos genotipos de alto riesgo, el 16 y el 18; y recientemente se ha inscrito la vacuna nonavalente que agrega cinco nuevos genotipos a los ya incluidos en la cuadrivalente: VPH-31/33/45/52/58.

La edad recomendada para la vacunación contra el VPH en la mayoría de los programas de inmunización es en niñas de entre 9 y 13 años de edad dado que la respuesta inmunitaria obtenida en este grupo de edad es varias veces superior a la obtenida en mujeres mayores de 15 años de edad, lo cual posiblemente se deba a la falta de exposición al virus y la mayor capacidad de inducción de células B de memoria en ese primer grupo.

En cuanto al número de dosis, los datos científicos han demostrado que los niveles de anticuerpos expresados como GMC en el esquema de dos dosis no fueron inferiores a los alcanzados con esquemas de tres dosis en menores de 15 años. Estos resultados han llevado a la recomendación de esquemas de dos dosis de vacuna. En cuanto al intervalo entre la primera dosis y la segunda dosis, los datos científicos también han demostrado que la respuesta a 6 meses y hasta los 12 a 15 meses es superior en menores de 15 años en comparación con esquemas con un intervalo de uno o dos meses. En mujeres de 15 años y mayores, pacientes inmunodeficientes o infectados por el VIH se recomienda mantener el esquema de tres dosis.

Algunos países desarrollados incorporaron la vacunación contra el VPH en los calendarios sistemáticos de vacunación, y ya se ha evaluado la eficacia de la intervención. Por ejemplo, Australia, como el primer país en incorporar la vacuna, ha informado que, entre 2007 y 2011, la prevalencia de condilomas acuminados ha disminuido de 11,7% a 0,85%. Los Estados Unidos han comunicado una reducción de la prevalencia de CIN2+ debido a VPH-16 y 18, de 53,6% a 28,4%.

A fines de septiembre de 2015, la OMS informó que más de 65 países han incorporado la vacuna contra el VPH en los programas de vacunación y se han distribuido más de 200 millones de dosis, demostrando un perfil de inocuidad. En la Región de América, el Grupo Técnico Asesor (TAG) informó que, a junio de 2017, 29 países habían incorporado la vacuna y cerca del 80% de las niñas adolescentes tenían acceso a ella.

Habida cuenta del largo camino que resta por recorrer, los países deben poner en marcha vigilancia epidemiológica y el control permanente antes de la introducción de las vacunas contra el VPH en sus programas de vacunación.

References

1. Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener HC. Human papillomavirus and cervical cancer. *The Lancet* 2013; 382(9895):889–899.
2. zur Hausen H. Human papillomaviruses and the possible role in squamous cell carcinomas. *Berlin Heidelberg: Springer* 1977.
3. Reference clones at International HPV Reference Center. <https://ki.se/en/labmed/international-hpv-reference-center>. Consultado el 18 de enero de 2016.
4. Bernard H-U, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, Hausen H zur, de Villiers E-M. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology* 2010; 401(1):70–79. doi:10.1016/j.virol.2010.02.002.
5. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine* 2006; 24:S16-S22. doi:10.1016/j.vaccine.2005.09.002.
6. Franceschi S, Plummer M, Clifford G, et al. Differences in the risk of cervical cancer and human papillomavirus infection by education level. *Br J Cancer* 2009;101(5):865–870. doi:10.1038/sj.bjc.6605224.
7. Bernard H-U, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, Hausen H zur, de Villiers E-M. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology* 2010;401(1):70–79. doi:10.1016/j.virol.2010.02.002.
8. Beutner KR, Tyring S. Human papillomavirus and human disease. *Am J Med* 1997;102(5):9–15.
9. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(3):252–258.
10. Goodman A, Wilbur DC. Case 32-2003: A 37 year-old woman with atypical squamous cells on a papanicolaou smear. *N Engl J Med* 2003; 349(16):1555–1564.
11. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189(1):12–19. doi:10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F.
12. Münger K, Baldwin A, Edwards KM, et al. Mechanisms of Human Papillomavirus-Induced Oncogenesis. *J Virol* 2004;78(21):11451–11460. doi:10.1128/JVI.78.21.11451-11460.2004.
13. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55(4):244–265.
14. Fact Sheets by Cancer. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx. Consultado el 18 de enero de 2016.
15. De Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7(7):453–459.
16. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007;121(3):621–632. doi:10.1002/ijc.22527.
17. Clifford G M. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal woman in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005;366(9490):991–998.
18. Valdivia IM, Aguayo F, Pruyas M, Snijders PJ, Corvalán A, Ferreccio C. Genotipos de virus papiloma humano (VPH) en pacientes con cáncer cervico-uterino en un hospital público y una clínica privada de Santiago, Chile. *Rev Chil Infectol* 2010;27(1):11–15.
19. Valenzuela MT, Pío de la Hoz F, Koumans E, Nazzarena M, Koss C, Posso H, Cavada G, Urquidi C, et al. Human Papillomavirus (HPV) and Related Burden of Disease in Latin America and the Caribbean. Enero de 2009.
20. Coutlée F, Ratnam S, Ramanakumar AV, et al. Distribution of human papillomavirus genotypes in cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Canada. *J Med Virol* 2011;83(6):1034–1041. doi:10.1002/jmv.22081.
21. Xue H, Lin X, Li T, Yan X, Guo K, Zhang Y. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection in asymptomatic women in Liaoning province, China: Prevalence and Genotype Distribution. *J Med Virol* 2015;87(7):1248–1253. doi:10.1002/jmv.24029.
22. Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, Markowitz LE, Giuliano AR. Prevalence of HPV infection among men: a systematic review of the literature. *J Infect Dis* 2006;194(8):1044–1057.
23. Baker TS. Structures of bovine and human papillomaviruses. Analysis by cryoelectron microscopy and three dimensional image reconstruction. *Biophys J* 1991;60:1445–1456.

24. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017—Recommendations. *Vaccine*. 2017 Oct 13;35(43):5753–5.
25. Monie A, Hung C-F, Roden R, Wu TC. Cervarix™: a vaccine for the prevention of HPV 16, 18-associated cervical cancer. *Biol Targets Ther* 2008;2(1):107.
26. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2004; 364(9447):1757–1765.
27. Garçon N, Chomez P, Van Mechelen M. GlaxoSmithKline Adjuvant Systems in vaccines: concepts, achievements and perspectives. *Expert Rev Vaccines* 2007;6(5):723–739. doi:10.1586/14760584.6.5.723.
28. Cervarix Clinical Review — ucm237976.pdf. <http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm237976.pdf>. Consultado el 19 de enero de 2016.
29. De Carvalho N, Teixeira J, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young adult women. *Vaccine* 2010;28(38):6247–6255. doi:10.1016/j.vaccine.2010.07.007.
30. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2, Cervarix) for use in females and updated HPV vaccination recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59(20):626–629.
31. Koenig S IS, Shaw A. Chapter 11: HPV vaccines: Commercial Research & Development. *Vaccine* 2006;S3/99 - SE/105.
32. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *The Lancet* 2009;374(9686):301–314.
33. Padmanabhan S CS. Intellectual property, technology transfer and manufacture of low-cost HPV vaccines in India. *Nat Biotechnol* 2010;28(7):671–678.
34. Cho HJ KY. Advances in human papilloma virus vaccines: a patent review. *Expert Opin Ther Pat* 2011;21:295–309.
35. McNeil C. Who invented the VLP cervical cancer vaccines? *J Natl Cancer Inst* 2006;98(7):433.
36. Harper DM. Review of Gardasil. *Vaccines Vaccin* 2010;1:p1000107.
37. Merck conducted six phase 1 and phase 2 clinical studies between 1997 and 2004–2006.
38. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6(5):271–278.
39. Gardasil, INN-human papillomavirus vaccine [Types 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbed) - WC500021142.pdf. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf. Accessed January 18, 2016.
40. Organización Mundial de la Salud. Human papillomavirus laboratory manual. 2009.
41. Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. A Review of Clinical Trials of Human Papillomavirus Prophylactic Vaccines. *Vaccine* 2012;30:F123-F138. doi:10.1016/j.vaccine.2012.04.108.
42. Dillner J. On behalf of the future i/ii Study Group Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;341:c3493.
43. Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. A Review of Clinical Trials of Human Papillomavirus Prophylactic Vaccines. *Vaccine* 2012;30:F123-F138. doi:10.1016/j.vaccine.2012.04.108.
44. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). <http://francais.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5602a1.htm>. Consultado el 18 de enero de 2016.
45. Saslow D, Castle PE, Cox JT, et al. American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin* 2007;57(1):7–28.
46. Joura E, Giuliano A, Iversen E, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, Moreira E, et al. A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. *N Engl J Med* 372(8):711–723.
47. Romanowski B. Long term protection against cervical infection with the human papillomavirus: Review of currently available vaccines. *Hum Vaccin* 2011; 7(2):161–169. doi:10.4161/hv.7.2.13690.

48. Naud Ps, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, Teixeira JC, de Borba PC, Sanchez N, Zahaf T, Catteau G, Geeraerts B, Descamps D. 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. *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10:2147–2162.
49. Neuzil KM, Thiem VD, Janmohamed A, et al. Immunogenicity and reactogenicity of alternative schedules of HPV vaccine in Vietnam: a cluster randomized noninferiority trial. *Jama* 2011; 305(14):1424–1431.
50. LaMontagne DS, Thiem VD, Huong VM, Tang Y, Neuzil KM. Immunogenicity of Quadrivalent HPV Vaccine Among Girls 11 to 13 Years of Age Vaccinated Using Alternative Dosing Schedules: Results 29 to 32 Months After Third Dose. *J Infect Dis* 2013;208(8):1325–1334. doi:10.1093/infdis/jit363.
51. Dobson SR, McNeil S, Dionne M, et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *Jama* 2013;309(17):1793–1802.
52. Drolet M, Bénard É, Boily M-C, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2015; 15(5):565–580.
53. Ali H, Donovan B, Wand H, Read T, Regan D, Grulich A, Fairley Ch, Guy R. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. 2013/4/18. 346.
54. Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2014; 14(10):958–966.
55. Hariri S, Bennett NM, Niccolai LM, et al. Reduction in HPV 16/18-associated high grade cervical lesions following HPV vaccine introduction in the United States – 2008–2012. *Vaccine* 2015;33(13):1608–1613. doi:10.1016/j.vaccine.2015.01.084.
56. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine* 2006;24 Suppl 1:S1–S15. doi:10.1016/j.vaccine.2005.09.054.
57. Stanley M. Immunobiology of HPV and HPV vaccines. *Gynecol Oncol* 2008;109(2):S15–S21. doi:10.1016/j.ygyno.2008.02.003.
58. Toh ZQ, Licciardi PV, Fong J, Garland SM, Tabrizi SN, Russell FM, Mulholland EK. Reduced dose human papillomavirus vaccination: an update of the current state-of-the-art. *Vaccine*. 2015 Sep 22;33(39):5042–50.
59. Block SL. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 28) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006;118:2135–2145.
60. Dobson SR. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association* 2013; 309:1793–1802.
61. Smolen K, Gelinas L, Franzen L, Dobson S, Dawar M, Ogilvie G, Krajden M, Fortuno E, Kollmann T. Age of recipient and number of doses differentially impact human B and T cell immune memory responses to HPV vaccination. *Vaccine* 2012; 30:3572–3579.
62. Einstein MH. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine: follow-up from months 12–24 in a Phase III randomized study of healthy women aged 18–45 years. *Human Vaccines* 2011;7:1343–1358.
63. Einstein MH. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18–45 years. *Human Vaccines* 2009; 5:705–719.
64. Toft L. Comparison of the immunogenicity of Cervarix and Gardasil human papillomavirus vaccines for oncogenic non-vaccine serotypes HPV-31, HPV-33, and HPV-45 in HIV-infected adults. *Human Vaccines and Immunotherapeutics* 2014; 10:1147–1154.
65. Barzon L. Neutralizing and cross-neutralizing antibody titres induced by bivalent and quadrivalent human papillomavirus vaccines in the target population of organized vaccination programmes. *Vaccine* 2014; 32:5357–5362.
66. Einstein M. On behalf of the HPV-010 Study Group. Comparison of immunogenicity of two prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccines as month 48. *Int J Gynecol Obstetrics* 2012; 119S3:S334.
67. Organización Mundial de la Salud. Global Advisory Committee on Vaccine Safety Statement on the continued safety of HPV vaccination. 2014. http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/GACVS_Statement_HPV_12_Mar_2014.pdf.
68. Angelo MG, David MP, Zima J, et al. Pooled analysis of large and long-term safety data from the human papillomavirus-16/18-AS04-adjuvanted vaccine clinical trial programme: POOLED SAFETY FOR HPV-16/18-VACCINE. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23(5):466–479.

69. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al. 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, randomized controlled trial. *The Lancet* 2007; 369(9580):2161–2170.

70. Arnhem-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. *Bmj*. 2013 Oct 9;347:f5906.

71. Organización Panamericana de la Salud. Grupo Técnico Asesor sobre Vacunas e Inmunización (TAG). Informe de la XXIV Reunión, julio de 2017.