

# Día Internacional de concienciación sobre el virus del papiloma humano: 15 años de vacunación

03/03/2023



**Fernando Moraga-Llop**

«Si no se vacuna a los varones, no se reducirá la prevalencia del VPH, ya que estos son transmisores de la infección.»

Harald zur Hausen, *La Vanguardia*, 18 de septiembre de 2009

Hace más de un siglo, en 1907, Ciuffo demostró la etiología infecciosa de las verrugas cutáneas y sugirió que el causante era un virus, al conseguir su transmisión mediante la inyección de extractos lesionales a voluntarios humanos; más tarde se estableció que las verrugas genitales eran una manifestación clínica de una infección de transmisión sexual. En los años 1940, el microscopio electrónico permitió identificar partículas virales en estas verrugas. Bunting, en 1953, visualizó por primera vez el virus del papiloma humano (VPH) en las células de una verruga cutánea.

En la década de 1970, Orth demostró el potencial oncogénico

del virus en la epidermodisplasia verruciforme, y en los años 1980 zur Hausen identificó ADN del VPH en la mayoría de los cánceres de cuello uterino. Este investigador fue galardonado, por la demostración del papel de la infección en la patogénesis del cáncer de cuello uterino, con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina, hace ahora 15 años, en 2008, junto con Barré-Sinoussi y Montaigner por su descubrimiento del virus de la inmunodeficiencia humana. En la década de 1990, los trabajos de Bosch, Walboomers y Nubia Muñoz confirmaron que la asociación con el VPH estaba presente en casi todos los casos (99,7%) de una serie de biopsias de cáncer de cuello uterino de 22 países. El virus es una causa necesaria, pero no suficiente, para el desarrollo de este tipo de cáncer, pues hay otros cofactores determinantes de la progresión neoplásica tras la infección por el VPH. Al cáncer de cuello uterino se llega a través de la infección persistente por alguno de los 12-15 genotipos oncogénicos o de alto riesgo, de los más de 200 tipos cutáneos y mucosos de este virus de transmisión sexual.

El riesgo de progresión de lesiones de bajo grado a lesiones de alto grado (displasia y neoplasia) es mayor en las personas con infección persistente por alguno de los genotipos oncogénicos. Sin embargo, la gran mayoría de las infecciones son inaparentes y transitorias, y se resuelven de forma espontánea en los 2 años posteriores al contagio. El 5% de los cánceres en los humanos en todo el mundo están relacionados con el VPH.

El gran progreso ha sido que, desde hace 15 años, las infecciones y las neoplasias más frecuentes relacionadas con el VPH pueden prevenirse mediante inmunización (prevención primaria), y en un futuro podrán tratarse con vacunas terapéuticas que se están investigando. A finales de 2022 se cumplieron 15 años de la comercialización en España de las dos primeras vacunas frente al VPH, primero la tetravalente, en octubre de 2007, y luego la bivalente, en enero de 2008. En

2015 se autorizó la tercera vacuna, la nonavalente.

El 10 de octubre de 2007, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud recomendó, e incluyó en el calendario de ese mismo año, la vacunación sistemática de las niñas de una cohorte, a elegir entre las de 11-14 años de edad por cada comunidad autónoma en función de sus necesidades, prioridades y logística de los programas de vacunación, con un plazo de implantación hasta el año 2010; tres comunidades la iniciaron a finales de 2007 y el resto lo hicieron durante 2008.

### **Progresos en la vacunación frente al VPH en los primeros 15 años**

En estos 15 años de vacunación frente al VPH se han producido avances importantes en las estrategias de inmunización, así como en las indicaciones y recomendaciones, entre los que cabe destacar:

- Adelanto de la edad de vacunación de los 14 años a la preadolescencia (11-12 años), con la posibilidad de hacerlo a partir de los 9 años, de acuerdo con la ficha técnica, como se hace ya en algunos países. En los menores que han sufrido agresiones sexuales es muy importante vacunarles a partir de los 9 años. Para obtener el máximo potencial preventivo hay que vacunar antes del inicio de las relaciones sexuales, lo que asegura la vacunación de las personas no infectadas.
- Aprobación de pautas de vacunación con dos dosis para las dos vacunas disponibles (bivalente y nonavalente) en la población de 9 a 14 años de edad, que facilitan el cumplimiento, la aceptabilidad y la eficiencia de la vacunación. En algunos países se ha empezado a implantar la pauta de una dosis en la adolescencia, pero se ha hecho basándose en los datos de tres estudios realizados solo en niñas, centrados en la prevención de la

infección persistente y con un corto seguimiento en el tiempo. Por ello, son necesarios más estudios y con una mayor duración que demuestren la eficacia de esta pauta frente a las lesiones preneoplásicas. Lo prudente, por el momento, es continuar con la pauta de dos dosis que indica la ficha técnica.

- Publicación de las primeras recomendaciones de vacunación para poblaciones con alto riesgo de infección por el VPH (adquisición, persistencia y progresión a lesión maligna): personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana, hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres, mujeres mayores de 25 años con infección por el VPH o con lesiones cervicales premalignas, y pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de insuficiencia medular congénita, inmunodeficiencias primarias, supervivientes de neoplasias infantiles, con trasplante de órgano sólido o de progenitores hemopoyéticos, en tratamiento inmunosupresor o biológico, o con papilomatosis respiratoria recurrente.
- La vacunación de la mujer más allá de la adolescencia: una nueva perspectiva en la prevención primaria del cáncer cervical y de la patología asociada al VPH. En las mujeres mayores de 25 años, los ensayos clínicos han demostrado que las vacunas son seguras, inmunógenas y eficaces. Sin embargo, el beneficio de la vacunación es variable debido a que esta población es muy heterogénea por su situación inmunitaria respecto al VPH, por lo que la eficiencia disminuye con la edad. Por esto, las recomendaciones que se hacen desde la perspectiva de salud pública no incluyen a las mujeres mayores de 25 años, y la vacunación depende de la decisión individualizada de la mujer y del médico.
- La vacunación sistemática en el varón, a los 12 años de edad, se ha incorporado para 2023 en el calendario común

a lo largo de toda la vida del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Cataluña ya lo hizo en su calendario de septiembre de 2022 y posteriormente también se incluyó en Galicia, Comunidad Valenciana y Región de Murcia. Esta incorporación se realizará antes del año 2024.

La inmunización previene en el varón las verrugas anogenitales y los cánceres de ano, pene, escroto y cabeza y cuello (orofaringe, cavidad oral y laringe), estos últimos con un notable incremento de su incidencia en los últimos tiempos. Otra gran justificación de la vacunación universal es la prevención de la transmisión sexual del virus, ya que tanto el hombre como la mujer están implicados en la cadena epidemiológica y pueden ser portadores asintomáticos, transmisores y enfermos. La vacunación universal disminuirá la tasa de transmisión del VPH y aumentará la protección de grupo. Como se cita al inicio del artículo, en el año 2009, poco tiempo después de que comenzaran los programas de vacunación, el Premio Nobel zur Hausen afirmaba que para reducir la prevalencia del VPH hay que vacunar a los varones, ya que estos son transmisores de la infección.

## **Epílogo**

La infección producida por el VPH es una verdadera enfermedad pandémica por ser universal (afecta a mujeres y hombres a lo largo de toda la vida y en todo el mundo), pluripatológica (por las manifestaciones clínicas: cáncer, verrugas e infecciones transitorias y persistentes) y dinámica (aumentan las tasas de infección y los casos de enfermedad, con un número creciente de localizaciones).

La historia de la patología asociada al VPH y de su prevención es un ejemplo más de transversalidad de especialidades, que está presente en muchos campos de la medicina. El papel de los profesionales de la salud vinculados con la vacunación en la adolescencia (pediatras y enfermeras pediátricas) y en la edad

adulta (médicos de familia, especialistas y enfermeras), los vacunólogos, los virólogos, los epidemiólogos, los preventivistas, los ginecólogos, los infectólogos y los dermatólogos, está siendo primordial en la información y la sensibilización sobre las infecciones producidas por el VPH y su prevención, así como en la difusión y la aplicación de la vacunación. Si queremos disminuir el cáncer relacionado con el VPH, debemos esforzarnos todos en aumentar las coberturas vacunales y lograr, con la vacunación sistemática de los varones, una inmunización universal.

---

## **Australia cambia el esquema de vacunación frente a VPH en jóvenes a una dosis**

03/03/2023

El [Australian Government Department of Health and Aged Care](#) ha anunciado que a partir del día 6 de febrero de este año se cambia el esquema de vacunación frente al virus del papiloma humano, de manera que pasan de un esquema de dos a una dosis de Gardasil 9 en los jóvenes de 12 a 13 años. Por otra parte, han ampliado el programa de catch-up para aquellos/as que no recibieron la vacunación en su momento, de modo que se extiende desde los 19 a los 25 años de edad.

Aquellos, excepto los inmunodeprimidos, que recibieron una dosis única antes de los 26 años no necesitarán una segunda dosis para considerarlos como bien vacunados, mientras que los inmunodeprimidos seguirán con pauta de tres dosis.

Para estos importantes cambios, el Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI) ha considerado las

últimas evidencias científicas y clínicas, que muestran que una dosis proporciona una protección comparable en los/las jóvenes.

---

## **La protección parcial frente a verrugas genitales de la vacuna VPH bivalente**

03/03/2023

Los resultados de un estudio retrospectivo de cohortes basado en un sistema holandés de registro [han mostrado](#) que la vacuna bivalente frente a las infecciones causadas por el virus del papiloma humano tiene un efecto protector parcial frente a los condilomas acuminados en mujeres vacunadas y nacidas entre 1993 y 2002. Para llegar a esos resultados relacionaron los datos de 96.468 mujeres con un total de 328.019 años de observación y 613 diagnósticos de verrugas genitales. La incidencia de verrugas genitales fue inferior en aquellas que habían recibido al menos una dosis de vacuna bivalente y, menor aun, en las que se vacunaron con edades comprendidas entre doce y trece años.

---

## **Test de saliva para detectar**

# carcinoma orofaríngeo por VPH escamoso

03/03/2023

Publicado en la revista [Frontiers in Oncology](#) del que se hace eco [Medscape Medical News](#), una prueba de saliva por medio de la cual se puede detectar un cáncer escamoso orofaríngeo en el adulto causado por el oncotipo 16 del papilomavirus humano. Según la autora principal del estudio, en el caso de que pueda replicarse en una amplia cohorte de individuos asintomáticos, el cribado sistemático pudiera estar un poco más cerca.

El test se lleva a cabo mediante enjuague oral durante un par de minutos para posteriormente, expulsarlo en un tubo y ser analizado para la presencia de ADN-HPV16 mediante PCR específica.

El estudio solo incluye a un adulto por lo que es imprescindible repetirlo con más sujetos. Si se confirmaran estos hallazgos con un estudio de cribado bien diseñado, se podrían eliminar las lesiones cancerosas con una mínima morbilidad.

---

## Los intervalos retrasados □ para la vacuna contra el

# virus del papiloma humano cuadrivalente no reducen la avidez de anticuerpos

03/03/2023

Brady A, Walter E, Markowitz L et al. Delayed dosing intervals for quadrivalent human papillomavirus vaccine do not reduce antibody avidity. *Hum Vacc Immunother* 2020.

Aunque no se ha descrito el nivel mínimo de anticuerpos precisos para protección frente a las infecciones causadas por el virus del papiloma humano, algunos autores abogan por el estudio de la avidez de los mismos como un posible subrogado de protección ya que representan la intensidad de la unión antígeno-anticuerpo y suponen una indicación de un *priming* inmune.

Debido a ello, se estudia la avidez en aquellas personas que reciben la vacuna tetravalente con intervalos más amplios de los recomendados mediante avidez multiplex ELISA (M4-AveLISA).

Los autores definieron un retraso en la dosis 2 cuando transcurrieron más de 90 días desde la primera y un retraso en la dosis 3 cuando el intervalo fue superior a 180 días. Encontraron que los retrasos en las dosis 2, 3 o en ambas no produjeron una reducción de la avidez de los anticuerpos al estudiarla un mes más tarde de la recepción de la tercera dosis.

De hecho, los retrasos resultaron en una mayor y significativa avidez media para los cuatro genotipos de la vacuna excepto para el tipo 6. Al mismo tiempo constataron una débil correlación entre la avidez y los títulos de anticuerpos al mes de la tercera dosis, lo que podría sugerir que los títulos no necesariamente indican una respuesta inmune de calidad.

Concluyen que, en definitiva, que unos intervalos más amplios entre dosis resultan en mayor avidez de los anticuerpos y que, por tanto, no interfieren con la respuesta inmune.

- Los intervalos retrasados para la vacuna contra el virus del papiloma humano cuadrivalente no reducen la avidez de anticuerpos

---

# Cobertura, políticas e implementación práctica de la vacuna contra el virus del papiloma humano en toda Europa

03/03/2023

Nguyen Huu N, Thilly N et al. Human papillomavirus vaccination coverage, policies, and practical implementation across Europe. *Vaccine* 2020;38:1315-1331

Descripción de las coberturas de vacunación frente al virus del papiloma humano, las políticas de vacunación y los aspectos prácticos de la implantación de la vacuna en treinta países de la Unión Europea, del área económica y de Suiza y su relación con las altas/bajas coberturas en la población objeto de la vacunación rutinaria.

Inicialmente consultaron las webs institucionales y artículos indexados en Medline entre 2006 y 2017 y en diciembre de 2017 se llevó a cabo una encuesta transversal a los expertos de cada país para actualizar la información anterior. Se dispuso

de información de treinta y un países siendo validada por expertos nacionales de 28 de ellos.

Los programas iban dirigidos a niñas de 9 a 15 años en treinta países y a chicos en once. Era gratuita en 28 de 32 países y en todos ellos las coberturas eran altas. Las tasas de vacunación se monitorizaban en 25 países, de los que fue alta (>71%) en diez, del 51 al 70% en siete, del 31 al 50% en cuatro y menos del 30% en cuatro.

En los países con altas coberturas la vacunación se llevaba a cabo fundamentalmente mediante los servicios de salud de las escuelas y también se disponía de recordatorios de vacunación. En los países con baja tasa de vacunación, ésta tendía a ser oportunista y sin uso de recordatorios.

Los autores concluyen que las coberturas se asocian con los programas estructurados de vacunación dirigidos a niñas en las fases iniciales de la adolescencia, a la gratuidad de la vacunación, al envío de mensajes recordatorios y a la administración de la vacuna en el ámbito escolar.

- [Cobertura, políticas e implementación práctica de la vacuna contra el virus del papiloma humano en toda Europa](#)

---

## **Eficacia e inmunogenicidad de una dosis única de la vacuna**

# contra el virus del papiloma humano en comparación con ninguna vacuna o regímenes de vacunación estándar de tres y dos dosis: una revisión sistemática de la evidencia de los ensayos clínicos

03/03/2023

Whitworth H, Gallagher K, Howard N et al. Efficacy and immunogenicity of a single dose of human papillomavirus vaccine compared to no vaccination or standard three and two-dose vaccination regimens: a systematic review of evidence from clinical trials. *Vaccine* 2020;38:1302-1314

Revisión sistemática de la **eficacia e inmunogenicidad de una dosis única de vacuna frente al virus del papiloma humano** en comparación con ausencia de vacunación o con esquemas de varias dosis en caso de participantes en ensayos clínicos de la vacuna. Se revisaron los ensayos llevados a cabo entre 1999 y 2018 para revisar los parámetros anteriores referidos a los tipos de alto riesgo 16 y 18.

Incluyeron en la revisión a siete artículos de 6523 de los que seis eran observacionales anidados de participantes que aleatoriamente recibieron dos o tres dosis o no completaron el esquema previsto con mujeres de edades entre 10 y 25 años. La frecuencia de infección por esos oncotipos fue baja (menos del 1% para la infección persistente menor de doce meses) en todos los vacunados y hasta siete años tras la vacunación, no existiendo diferencias significativas en función del número de dosis recibidas ( $p > 0.05$  en todos los casos). La frecuencia de

la infección fue significativamente inferior en los receptores de una dosis en comparación con los controles no vacunados ( $p < 0.01$ ) para todos los *end-points* de infección. Las tasas de seropositividad fueron altas en todos los que recibieron la vacuna aunque con títulos de anticuerpos inferiores en los de una dosis al comparar con los de dos o tres.

Los autores concluyen que una sola dosis puede ser igual de eficaz que dos o tres en mujeres jóvenes hasta siete años más tarde, aunque los estudios seleccionados no discernían resultados por edad. No obstante, piensan que todavía se dispone de escasa evidencia para informar adecuadamente de las políticas y las pautas de vacunación.

- Eficacia e inmunogenicidad de una dosis única de la vacuna contra el virus del papiloma humano en comparación con ninguna vacuna o regímenes de vacunación estándar de tres y dos dosis: una revisión sistemática de la evidencia de los ensayos clínicos

---

## **Pros y contras de las pautas mixtas (HPV9-HPV2) en los programas de vacunación escolares frente al papilomavirus**

03/03/2023

Interesante documento de pros y contras acerca del esquema de

vacunación frente al papilomavirus humano adoptado en la región de Quebec en 2018, que administra a los/as escolares una primera dosis de VPH9 seguida a los seis meses de otra de VPH2.

La postura contraria la defiende Marc Steben de la *Canadian HPV Prevention Network*. Sus argumentos se pueden resumir en:

- . La pauta no está recomendada ni por el NACI ni por la OMS.
- . Se desconoce la magnitud de la protección frente a tipos no incluidos en la de dos genotipos.
- . Ausencia de estudios de efectividad en la vida real y ausencia de subrogados de protección. Además, desde 2018 se ha suprimido el programa de citologías.
- . Preferible no hacer ningún cambio y esperar a que se apruebe la pauta de una dosis de HPV9

La postura a favor de la pauta mixta la defienden desde el *Institut National de Santé Publique du Québec*. Básicamente la utilizan como paso intermedio para ir a un esquema de dosis única. Entretanto la segunda dosis supondría una “red de seguridad” hasta disponer de información sólida de una dosis, y en el caso de que la pauta mixta fuera inferior, siempre habría una segunda oportunidad a los 14-15 años coincidiendo con otras vacunas. En último lugar es una manera de evitar monopolios y situaciones de desabastecimiento mientras que se adquirieren vacunas a un precio accesible. A esta postura también se opone alguna firma farmacéutica.

- [Evidencia consolidada sobre la vacunación frente al VPH](#)

---

# **Prevalencia del virus del papiloma humano en varones heterosexuales adolescentes tras la implementación de la vacunación escolar femenina y masculina en Australia: 2014-2017**

03/03/2023

Chow E, Tabrizi S, Fairley Ch et al. Prevalence of human papillomavirus in teenage heterosexual males following the implementation of female and male school-based vaccination in Australia: 2014-2017. *Vaccine E* pub ahead of print September 24, 2019

Estudio observacional de prevalencia en Australia destinado a comparar la prevalencia de papilomavirus en pene de adolescentes varones heterosexuales en cohortes elegibles o no elegibles para vacunación escolar por el programa de

vacunación masculino.

El país introdujo la vacunación escolar en niñas en 2007 con repesca hasta los 26 años y la de varones escolares de 12-13 años en 2013 con repesca hasta los quince. Entre 2014 y 2017 se reclutaron en centros de educación sexual y centros comunitarios a varones heterosexuales de entre 17 y 19 años de todo el país. Calcularon las prevalencias ajustadas en dos periodos: 2014-2015 (antes de la implantación de la vacunación en varones) y 2016-2017 (posterior). Globalmente se reclutaron 152 varones en 2014/15 y 146 en 2016/17 de los que el 55% había recibido al menos una dosis de vacuna tetravalente, siendo similar para ambos periodos el uso de condones y el número de partners sexuales. La prevalencia de genotipos prevenibles por la vacuna tetravalente fue bajo en ambos periodos (2.6% vs 0.7% con aPR: 0.28 (IC 95%:0.03-2.62). Al comparar con los de 2014/15, los de 2016/17 tenían menor prevalencia de cualquiera de los 37 genotipos de HPV que se testaron (21.7% vs 11.6%) y de los trece genotipos de alto riesgo (15.8% vs 7.5% con aPR: 0.59, IC 95%: 0.30-1.19). La prevalencia de tipos de bajo riesgo no difirió entre los dos periodos.

Los autores concluyen que la prevalencia de tipos vacunales en heterosexuales en ambas cohortes es baja, probablemente debido a la protección comunitaria del programa exclusivo de vacunación a mujeres. Hacen falta más estudios que determinen el impacto de la vacunación universal en cuanto a la prevalencia de papilomavirus en varones.

- [Prevalencia del virus del papiloma humano en varones heterosexuales adolescentes tras la implementación de la vacunación escolar femenina y masculina en Australia: 2014-2017](#)

---

# Efectividad relacionada con la dosis de la vacuna cuadrivalente frente al virus del papiloma contra la neoplasia intraepitelial cervical: un estudio de cohorte nacional danés

03/03/2023

Verdoodt F, Dehlendorff Ch, Kjaer S. Dose-related effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine against cervical intraepithelial neoplasia: a Danish nationwide cohort study. *Clinical Infectious Disease* published on line March 20, 2019

Estudio nacional de cohortes llevado a cabo en Dinamarca en mujeres de 17 a 25 años y residentes en el país entre 2006 y 2016 para evaluar la efectividad en relación al número de dosis de **vacuna tetravalente de papilomavirus** recibidas a niñas menores de dieciséis años frente a lesiones cervicales de alto grado. Para ello utilizan registros individuales tanto de patologías como de dosis recibidas de vacunas.

La cohorte comprendió 590.083 mujeres de las que 215.309 (36%) se vacunaron con menos de 16 años y de ellas 40.742 (19%) recibió menos de tres dosis de vacuna. Los diagnósticos de CIN3+ fueron 5.561. Se encontró una efectividad considerable de la vacuna frente a CIN3+ tras haber recibido una dosis (ratio de tasas de incidencia, IRR, 0.38 con IC 95%:

0.14-0.98), dos dosis (IRR: 0.38 con IC 95%: 0.22-0.66) o tres dosis (IRR: 0.37 con IC 95%: 0.30-0.45), en relación a las mujeres no vacunadas. Los resultados frente a CIN2+ fueron similares.

Tras exponer las limitaciones y las fortalezas del estudio, los autores concluyen que con datos de uso de la vacuna en la vida real, hay evidencias de una efectividad similar tras dos o tres dosis de vacuna, lo que refuerza el actual esquema de vacunación en preadolescentes. Incluso sus hallazgos apuntan a que una dosis de vacuna pudiera proporcionar protección similar. Es capital la vigilancia activa continuada que permita conocer la duración de la protección conferida con menos de tres dosis de vacuna.

- [Efectividad relacionada con la dosis de la vacuna cuadrivalente frente al virus del papiloma contra la neoplasia intraepitelial cervical: un estudio de cohorte nacional danés](#)