

Protocolos en ITS

Motivo de consulta: vacunación frente al virus del papiloma humano (VPH)

Dra. S. Beà Ardébol¹, Dr. J. Ballesteros Martín²

¹Servicio de Dermatología. Hospital Universitario “Príncipe de Asturias”. Alcalá de Henares. Madrid

²Infecciones de transmisión sexual. Centro Sanitario “Sandoval”. Madrid

Las lesiones producidas por el virus del papiloma humano (VPH) son conocidas desde los primeros tiempos de la humanidad, si bien se pensaba que eran producto de la maceración que producían los fluidos de “enfermedades venéreas” como la gonococia o la balanitis, aunque en algunos casos aparecieran sin que existiera una de estas infecciones¹. En la actualidad sabemos que la infección producida por este virus es la más prevalente de todas las infecciones de transmisión sexual, y hasta organismos públicos tan reconocidos como la OMS o los CDC admiten que cualquier persona que haya mantenido relaciones sexuales tiene riesgo de haber sido contagiado por el VPH.

Pero cuando esta infección toma una relevancia esencial es cuando en 1995² y con la mejora en la detección del VPH, en 1999³, un grupo de investigadores (International biological study on cervical cancer study group) correlaciona al virus del papiloma humano como causa necesaria para el desarrollo de cáncer de

cérvix uterino, encontrando su presencia en el 99.8% de las biopsias analizadas de esta patología, sin hallarse diferencias entre cualquiera de los 22 países de procedencia de las mujeres estudiadas.

Posteriormente, la investigación, tanto en la prevención secundaria como primaria, del cáncer de cérvix se intensificó, obteniendo, como uno de los beneficios más relevantes, el descubrimiento de una vacuna para la prevención de la infección por el VPH. El 8 de junio de 2006 la FDA concede la licencia a la primera de las dos vacunas frente al VPH que disponemos en la actualidad, y en los meses siguientes fue comercializándose en el resto del mundo. En nuestro país estuvo disponible desde octubre de 2007, siendo el último país de la Unión Europea en acceder a ella.

Actualmente en España la vacuna frente al virus del papiloma humano está incluida dentro del calendario vacunal para chicas entre 9-14 años de edad, sin em-

bargo no hay cobertura para mujeres de mayor edad ni para varones, sujetos susceptibles de acudir a nuestra consulta para que les aconsejemos sobre el posible beneficio que podrían obtener accediendo a ella. En este artículo intentaremos dar respuesta a esta cuestión, atendiendo a los distintos prototipos más frecuentes entre nuestra población.

Dada la alta prevalencia de la infección por el VPH, reconocemos hasta un riesgo del 80% de haber sido infectado por este virus, a la hora de discriminar entre las distintas situaciones que nos pueden plantear nuestros pacientes, los parámetros que mejor definirán las circunstancias en cada uno de ellos serán su actividad sexual hasta el momento de la consulta y la posible exposición previa al VPH, ejes que pueden marcar la eficacia y más aún la eficiencia de la aplicación de esta vacuna en los distintos colectivos.

Por el momento disponemos de dos tipos de vacuna recombinantes, una tetravalente (Gardasil®), que incluye proteínas similares a las de superficie (L1) de los genotipos de VPH de bajo riesgo 6 y 11 y de los de alto riesgo de transformación neoplásica 16 y 18, y otra bivalente (Cervarix®), que incluye VLP (*virus like particles*) sólo de los dos genotipos de alto riesgo mencionados previamente. El hecho de estar constituidas por partículas generadas por ingeniería genética remedando estructuras de la proteína mayor de superficie del VPH, impide que tengan capacidad infectiva y de transformación neoplásica. Ambas incluyen, además, distintos adyuvantes con la intención de aumentar la respuesta inmune y mejorar aún más la protección que confieren las vacunas.

MUJERES QUE NO HAN INICIADO AÚN RELACIONES SEXUALES

Ante una mujer que no ha iniciado relaciones sexuales con otras personas nos encontramos frente a la situación ideal para aplicar esta vacuna, ya que al tener plena certeza de que no ha tenido contacto previo con el VPH, el efecto profiláctico conseguido será el máximo posible, como se ha buscado obtener al introducirla en el calendario vacunal en mujeres preadolescentes. La única variante sería conocer si la

vacuna será eficaz en mujeres de mayor edad y hasta cuándo es conveniente la vacunación en este colectivo de mujeres. Los estudios iniciales para ambas vacunas, fueron en mujeres entre 15 y 26 años para la tetravalente⁴ y en aquellas de edad comprendida entre 15 y 25 años en la bivalente⁵, no encontrándose ninguna diferencia significativa en la eficacia según la edad de la mujer vacunada. Más aún, al estudiar la ampliación de la captación de mujeres entre aquellas que tenían de 24 hasta 45 años de edad, la vacuna tetravalente mostró su alta eficacia y una inmunogenicidad y seguridad aceptable⁶. Por tanto, cualquier mujer que aún no inició relaciones sexuales es susceptible de ser vacunada frente al virus del papiloma humano, hasta la edad de 45 años, ya que todos los estudios demuestran su eficacia, inmunogenicidad y seguridad en todos los grupos etarios analizados.

¿Y qué beneficio obtendrán las pacientes vacunadas?

Un primer paso para llegar a conocer el impacto real que puede tener la vacuna y reconocer los beneficios que podremos obtener en nuestra población, es objetivar la implicación en la patología producida por los distintos genotipos de VPH incluidos en las vacunas que disponemos en la actualidad.

En un estudio retrospectivo realizado en 38 países de los cinco continentes, los genotipos de VPH 16 y 18 se encontraron en 6357 biopsias con diagnóstico confirmado de cáncer cervical invasivo de las 8977 analizadas, esto supone el 71% de los casos, mientras que de los 470 adenocarcinomas analizados en 443 casos, el 94%, se encontraron los genotipos 16, 18 o 45⁷. En España los datos son perfectamente superponibles, y de los 1043 casos analizados de cáncer invasivo de cérvix, de 1940 a 2007, en 6 comunidades autónomas, el 72.4% se atribuyen a los genotipos 16 y 18, mientras que su implicación en los adenocarcinomas llega hasta el 94% de los casos analizados⁸.

En un metaanálisis, donde se incluyen 14595 casos de cáncer de cérvix y 7094 lesiones precursoras con diagnóstico histopatológico de SIL-AG (lesión intraepitelial escamosa de alto

grado), encuentran datos similares en la etiopatogenia de las lesiones neoplásicas producidas por VPH-16 y/o VPH-18 del 65-77% según áreas geográficas (74-77% en Europa, América del Norte y Australia). Mientras que los casos de SIL-AG relacionados con estos genotipos virales suponen el 52% de las piezas de biopsia analizadas⁹. En otro estudio prospectivo realizado sobre citologías cervicales realizadas a 24.510 mujeres, el 53.4% de las displasias severas estaban producidas por el VPH-16 y un 11.6% por el VPH-18¹⁰.

Todos los datos obtenidos nos permiten estimar que el 41-67% de las lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (SIL-AG), el 16-32% de las lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (SIL-BG) y el 6-27% de los casos de atipias celulares escamosas de significado indeterminado (ASC-US) son positivos para los genotipos 16 y/o 18 del VPH¹¹, lo cual pone de relieve la relación entre la frecuencia relativa creciente de estos genotipos virales y la presencia de lesiones de mayor gravedad, ya que aquellas producidas por otros virus del papiloma humano involucionan con mayor frecuencia, al ser bloqueada su replicación por nuestro sistema inmune con mayor facilidad.

Las lesiones externas por el virus del papiloma humano, verrugas ano-genitales o condilomas acuminados, pueden estar producidas por cualquier genotipo de VPH ya sea de alto o bajo riesgo, si bien se han identificado al VPH-6 y al VPH-11 en casi el 100% de todas ellas, aunque en el 20-50% de estas lesiones muestran distintas coinfecciones con otros genotipos de VPH^{12,13}.

Una vez situada la prevalencia de los genotipos virales incluidos en las vacunas, en relación con la patología producida por el VPH en nuestra población, el siguiente paso es conocer el grado de eficacia de las dos vacunas, de las que disponemos en la actualidad, en la prevención de la infección y en la aparición de cualquier tipo de clínica relacionada.

Para conocer la eficacia de la vacuna tetravalente se realizaron un estudio en fase II^{14,15} cuyo *end-point* era la aparición de infección persistente por uno de los 4 VPH vacunados y dos ensayos en fase III^{4,16} cuyo *end-point* era la apari-

ción de lesiones de CIN (neoplasia intraepitelial cervical), VaIN (neoplasia intraepitelial vaginal), VIN (neoplasia intraepitelial vulvar) o verrugas ano-genitales; si bien el *end-point* primario para demostrar eficacia y para conseguir su registro por la FDA y la EMEA fue la aparición de CIN 2/3 o adenocarcinoma *in situ* (AIS). Al finalizar todos ellos se pudo apreciar que la vacuna tetravalente tiene una eficacia muy alta tanto para evitar la infección persistente por los genotipos 6, 11, 16, 18, como para prevenir la aparición de clínica producida por los VPH vacunados, en todas aquellas que completaron las tres dosis de vacuna.

La vacuna bivalente ha sido estudiada en un grupo de 1113 de entre 15 y 25 años de edad¹⁷, obteniendo a los 18 meses una eficacia 100% para infección persistente frente a VPH 16/18 tanto en tomas cervicales como cervicovaginales, siendo también altamente eficaz frente a alteraciones celulares inducidas por estos dos genotipos del virus del papiloma humano. Al ampliar el estudio hasta 4.5 y 6.4 años de seguimiento^{18,19} se confirma que la eficacia frente a infección persistente es muy alta (94.3% en infecciones de 6 meses de duración y 100% al considerar un año) así como a las lesiones cervicales relacionadas con VPH 16/18.

Como resumen sobre este punto podemos citar el mayor metaanálisis realizado sobre eficacia y seguridad de las vacunas empleadas en la actualidad²⁰, en el cual, se analizan siete ensayos clínicos que incluyen un total de 44.142 mujeres, en los que se demuestra que la vacuna es segura y eficaz tanto para prevenir la infección persistente, así como las lesiones de cérvix uterino producidas por los VPH vacunados.

Tras analizar todos estos datos, tanto de la relación existente entre los genotipos de VPH incluidos en las vacunas y el posible desarrollo de patologías preneoplásicas y neoplásicas, como de la alta eficacia de la vacuna en la aparición de infección persistente (verdadero factor de riesgo de desarrollo de patología trascendente) y frente a las alteraciones celulares producidas por los virus vacunados, no cabe duda de que, ante una mujer que no ha iniciado relaciones sexuales con otras personas, entre los 9 y los 45 años, se perfila como el modelo perfecto para beneficiarse de esta vacuna.

MUJERES QUE YA HAN INICIADO RELACIONES SEXUALES

Como ya comentamos al inicio del artículo, la infección por el VPH es muy común y admitimos que todo el mundo que ha mantenido relaciones sexuales está en riesgo de haber sido infectado; pero, hasta qué punto sabemos cómo se correlaciona el inicio de la vida sexual y el virus del papiloma humano, nos es conocido gracias a estudios como el realizado en la Universidad de Washington²¹ donde hacen un seguimiento de 244 mujeres entre 18 y 22 años, cuando inician sus relaciones sexuales con otras personas por un periodo de 3 años, encontrando que la incidencia acumulada del primer año, es una tasa de infección del 28.5 %, que aumenta hasta el 39.2% a los 24 meses y hasta el 49.1% al llegar al tercer año de relaciones sexuales, tasas muy elevadas, más aún teniendo en cuenta que las mujeres enroladas en este estudio sólo habían mantenido coito vaginal con una sola o dos parejas distintas, desde su primera relación sexual hasta finalizar el ensayo, 3 años después. De hecho, este estudio ha podido confirmar que el 78.9% de las nuevas infecciones por el VPH han sido transmitidas por la primera pareja sexual.

Sin embargo, también sabemos que la detección del ADN-VPH suele objetivarse por un periodo corto de tiempo. Así durante los primeros años de relaciones sexuales la duración media de la detección de ADN-VPH es aproximadamente de 8 meses, encontrando persistencia en la detección más de 6 meses en mujeres de mayor edad, infectadas por VPH de alto riesgo oncogénico, e infección por múltiples tipos, pero no con el uso de tabaco²², aún así estos datos si fueran revisados empleando en lugar de PCR no cuantitativas, las actuales *real time PCR* mucho más sensibles (con capacidad de detección próxima a 200 copias) este dato de persistencia en detección se vería incrementado.

Distintos estudios han demostrado una peor respuesta de la vacuna en mujeres previamente infectadas, así, en aquellas en las que es detectable una infección por VPH de los incluidos en la vacuna, no se consigue que se haga indetectable la carga viral de forma más rápida²³ y por lo tanto la reducción de riesgo en padecer cualquier patología relacionada con este virus

del papiloma permanece inalterada. De hecho en todos los estudios de eficacia los resultados en pacientes incluidos por protocolo, frente a las cohortes por intención de tratar las diferencias son bastante elevadas, muy probablemente porque en estos últimos se incluyen pacientes previamente infectados sin o con alteraciones citológicas leves, mientras que en la cohorte por protocolo se han excluido todas aquellas mujeres en las que se detecta previamente a la vacunación ADN-VPH de los virus vacunados o cualquier patología relacionada²⁰.

En dos estudios patrocinados por la empresa GlaxoSmithKline^{24,25} se plantean que la inmunización natural puede no ser suficiente y tras “aclarar” una infección previa volver a ser infectada la mujer por la misma u otra pareja diferente, mientras que tras vacunarse al aumentar la concentración de anticuerpos neutralizantes se reduciría el riesgo de verse infectada de nuevo. Pero esta aseveración plantea al menos dos controversias, la primera es cómo es posible dar por aclarada una infección viral cuando existen límites en la capacidad de detección del VPH, y por tanto lo único que sabemos es que en ese momento es indetectable y sin embargo, es posible que vuelva a encontrarse carga viral posteriormente sin poder confirmar nueva infección; y la segunda es que en ambos estudios es un planteamiento sin ningún tipo de respaldo experimental y evidencia científica, por tanto esta tesis en relación con beneficios de vacuna superiores en eficacia a la inmunidad natural están aún por probar.

Una vez que hemos planteado que la posibilidad de ser infectada por el VPH es alta hasta en adolescentes con sólo una o dos parejas durante toda su vida sexual, y conociendo las limitaciones en la detección del ADN-VPH, las mujeres que acuden a consulta para establecer si es conveniente o no vacunarse frente a este virus tras tiempo de iniciar sus relaciones sexuales, en primer lugar, habrá que exponerles el escenario ante el que se encuentra; a mayor número de parejas en su vida, mayor probabilidad de infección previa y por tanto probable disminución en la eficacia de la vacuna. De hecho, en los estudios previos a su comercialización se excluyen a mujeres que hayan mantenido más de cinco parejas sexuales en su vida, por lo cual no existe evidencia científica de eficacia en mujeres con este número de contactos⁴. Ya

sabemos que la eficacia de la vacuna es muy alta en mujeres que no han iniciado relaciones sexuales, en el resto todos los datos comentados apuntan a una disminución de eficacia según aumenta el número de parejas sexuales en la vida de la mujer, especialmente en aquellas con un número superior a 5, de quienes desconocemos el grado de protección.

No obstante, tampoco se puede afirmar que no suponga ningún beneficio a mujeres que ya hayan iniciado sus relaciones sexuales, ya que la probabilidad de ser infectada simultáneamente por todos los VPH incluidos en la vacuna es improbable y necesitamos estudios a más largo plazo para saber otros posibles beneficios de la vacunación. Muy probablemente, si el precio de estas vacunas no fuera tan alto, comparadas con otras incorporadas también al calendario vacunal, alentaríamos a todas nuestras pacientes a que lo hicieran, pero no es posible demostrar que sea coste-efectiva en mujeres sexualmente activas.

MUJERES QUE PRESENTAN UNA PATOLOGÍA PRODUCIDA POR ALGUNO DE LOS VPH INCLUIDOS EN VACUNA

Cuando se plantea un modelo de prevención sobre una patología concreta, todos los estudios se encaminan a conocer los beneficios obtenidos por cualquier sujeto que no ha tenido aún contacto con el agente infeccioso contra quien se ha diseñado la vacuna. En el caso de la vacuna frente al virus del papiloma humano se riza más el rizo, y se intenta conocer si alguien que ha tenido una infección persistente del VPH, suficiente para producir alteraciones celulares, se beneficiaría al aplicar una vacuna profiláctica, preventiva de una infección concreta como todas con las que contamos en la actualidad.

Se parte del principio de que la infección por el virus del papiloma humano es evanescente y que en la mayoría de los casos “se aclara” espontáneamente en un periodo de 6-12-24 meses según el genotipo viral, sin embargo, como comentamos previamente no existe ninguna evidencia científica que confirme este supuesto, ya que nos basamos en la detección del ADN del

VPH pero aún no conocemos si por debajo de los umbrales de detección de las pruebas que empleamos no hay alguna cepa viral replicando como ocurre con el virus del herpes simple, el virus de la hepatitis C o el virus de la inmunodeficiencia humana, sobre los cuales determinamos carga viral indetectable y nunca aclaramiento viral.

Obviando este planteamiento inicial, algunos estudios han analizado la relación existente entre mujeres que tenían alguna enfermedad producida por el VPH (cualquier manifestación de transformación celular inducida por este virus, clínica o subclínica) y la aplicación de la vacuna frente al virus del papiloma humano. Más aún una ampliación del estudio FUTURE II con vacuna tetravalente²⁶ defiende que, en el caso de que las mujeres vacunadas que en algún momento presentan posteriormente displasia cervical la posibilidad de que haya recurrido la misma es aproximadamente la mitad que en el grupo de mujeres que recibieron placebo, sin embargo las diferencias entre ambos grupos no son estadísticamente significativas a la hora de que aparezcan o que recurran lesiones externas (verrugas ano-genitales) o displasia leve de cérvix, de hecho, concluyen que la vacunación frente al VPH ni reduce ni evita la progresión hasta lesiones de alto grado producidas por VPH 16/18, en las mujeres previamente infectadas a la vacunación²⁷. Otro estudio randomizado demuestra que la aplicación de la vacuna no acelera el paso a la situación de indetectabilidad del VPH y no manifiesta ningún efecto terapéutico sobre lesiones preexistentes²³.

Si alguno de los estudios que se están realizando demostrara con evidencia científica que la vacunación frente al VPH, con Gardasil® o Cervarix®, puede inhibir la reactivación de la replicación viral del VPH, la aparición de recurrencias de cualquier patología producida por los virus vacunados, o acelerara o favoreciera la desaparición de las lesiones producidas por este virus, bien por un efecto terapéutico directo o como adyuvante de las terapias actualmente recomendadas, las mujeres que ya han mantenido relaciones sexuales e incluso aquellas a quienes se les practicó algún tratamiento para eliminar cualquier patología producida por el VPH, serían sin duda beneficiarias de la aplicación de la vacuna.

Hasta que no pueda ser demostrado, vacunar a mujeres que han tenido varias parejas sexuales en su vida, y que además parten con patología producida por el VPH tratada o sin aplicar ningún tratamiento, no sabemos realmente si pueden verse beneficiadas, aunque sea sólo parcialmente, por la vacuna frente al VPH, porque no se puede asegurar, ni es probable, que sea cierto que la vacunación dé lugar a una reducción real de patología producida por este virus, ya que no ha demostrado ningún efecto terapéutico.

VACUNA FRENTE AL VPH DE VARONES

Cuando se planifican los beneficios de vacunación frente a cualquier microorganismo, el objetivo primario es obtener el acceso universal para toda la población, ya que así se intenta evitar que se conserve algún nicho de personas infectas que sirva de reservorio de la infección. Por otro lado, se decide que toda la población debe ser vacunada frente a un patógeno concreto cuando la vacuna de la que se dispone es eficaz y el beneficio de la población general es coste-efectivo.

La vacuna frente al virus del papiloma humano está incluida dentro del calendario vacunal en España en mujeres entre 12 y 14 años, según comunidad autónoma. El resto de la población femenina puede acceder a esta vacuna sin cobertura pública, total o parcial, por prescripción facultativa. Sin embargo, la población masculina no está contemplada, ni definido su papel en ningún programa de prevención frente al VPH o de patología neoplásica relacionada.

Distintos estudios sobre coste-efectividad de la vacuna concluyen que generalizar la vacunación frente al VPH, tendría poco impacto en países donde los niveles de vacunación en mujeres preadolescentes es alta, puesto que este hecho ya beneficia indirectamente a los hombres, al disminuir la prevalencia y por tanto la posibilidad de ser infectados²⁸, en esta línea otros investigadores encuentran escaso beneficio al vacunar a los hombres cuando las tasas de vacunación en mujeres preadolescentes y adultas jóvenes es del 70-80%^{29,30}, sin embargo sí lo justificarían en el caso de Estados Unidos ya que allí el número

de mujeres entre 12-17 años que han completado las 3 dosis de vacuna está sólo en torno al 27%, probablemente por no estar financiada por el erario público³¹. Partiendo de la base teórica de que si están vacunadas el 100% de las mujeres y el 0% de los hombres, en una relación heterosexual al menos uno de los dos estará vacunado, mientras que si se vacuna al 50% tanto de hombres como mujeres sólo un 75% de las relaciones heterosexuales contarían con al menos una persona vacunada, lo que favorecería que se mantuvieran cifras de prevalencia altas.

En diciembre de 2011 se publica un estudio comparativo³² entre vacunar mujeres jóvenes sólo, hombres jóvenes sólo o ambos, cuando aún no han iniciado relaciones sexuales, que toma como puntos de análisis, con el fin de elegir la mejor estrategia preventiva, las diferencias en la capacidad de transmisión, el curso clínico de la infección por el VPH y la inmunidad natural frente a este virus entre ambos sexos; concluyendo que aumentar el número de mujeres preadolescentes que completan la vacunación es más efectivo para reducir la infección por el VPH, que incluir a los varones preadolescentes en los programas puestos en marcha hasta la actualidad, ya que vacunar al grupo poblacional (sexo femenino) en el que es más prevalente la infección persistente, es la forma de disminuir en mayor grado la prevalencia entre la población general, beneficiándose así los hombres por lo que se denomina comúnmente inmunidad de rebaño.

Y es seguro que estos modelos matemáticos están correctamente diseñados y realizados, pero no tienen en cuenta la población de hombres que tienen sexo con hombres (HSH), más aún cuando es evidente que los mayores beneficios de la vacuna frente al VPH se obtienen cuando aún no se han iniciado las relaciones sexuales; entonces a esa edad ¿cómo alguien va a saber si la elección de un joven preadolescente será tener sexo en el futuro con mujeres, hombres o ambos?, o ¿simplemente aceptan que los HSH en los que la prevalencia de otras infecciones de transmisión sexual suele ser más alta, deben ser el nicho reservorio de la infección por el VPH 6, 11, 16 y 18?

Vamos a darle la vuelta a todo, siguiendo estos supuestos teóricos si vacunamos al 100% de los hombres y al 0% de las mujeres, también en

todas las relaciones heterosexuales al menos uno de los dos participantes estaría vacunado frente al VPH, pero en esta situación, también en el caso de relaciones entre hombres que tienen sexo con hombres ambos estarían vacunados, lo cual aumenta la eficacia poblacional de la vacunación al acceder a un número mayor de individuos, evitando la transmisión tanto en las relaciones heterosexuales como en HSH. Evidentemente esto no se va a hacer ni se contempla, pero desde el punto de vista teórico y matemático la eficacia de este modelo es mayor.

Cuando se pone sobre la mesa la vacunación frente al VPH en varones, primero debemos analizar su eficacia en este sexo, y después ampliar miras y no quedarnos en la patología del cérvix uterino que produce este virus, sino su relación con el cáncer anorrectal y orofaríngeo, ambos mucho más prevalentes entre HSH que en población femenina y para los que aún no existen programas de cribado consensuados y generalizados, y por tanto no podemos basarnos en la prevención secundaria para disminuir la tasa de neoplasias como se hace en cuello del útero. Tomando todo ello en cuenta si será el momento de hacer un estudio de coste-efectividad de la vacunación en varones, porque así se contemplarán realmente todos beneficios que se pueden obtener.

Hasta el momento sólo se ha finalizado un estudio randomizado sobre eficacia de la vacuna del VPH tetravalente en hombres, en el que se incluyen 4065, de los cuales 3463 eran heterosexuales de edades comprendidas entre 16 y 23 años y 602 hombres que tienen sexo con hombres de edades comprendidas entre 16 y 26 años y, en ambos grupos, con un máximo de 5 parejas sexuales en su vida. De este estudio se ha realizado una publicación sobre la totalidad de los pacientes participantes que incluye perfil de seguridad y eficacia frente a la infección y frente a la aparición de lesiones externas por los VPH vacunados³³ y otra analizando el subgrupo de los 602 HSH en el que se estudia la eficacia frente a neoplasia intraepitelial anal (AIN)³⁴.

En ambos se obtienen resultados de eficacia algo inferiores a los encontrados en mujeres tanto frente a la infección de los virus vacunados como sobre las distintas manifestaciones de la enfermedad producida por VPH, verrugas ano-

genitales y AIN. Así en los pacientes por protocolo, la eficacia de la detección de cualquiera de los virus vacunados en algún momento del estudio fue del 44.7%, frente a infección persistente que fue del 85.6% y frente a la aparición de lesiones externas del 90.4%, mientras que específicamente frente a la neoplasia intraepitelial anal de grados 2 y 3 la reducción encontrada fue del 74.9%. Si analizamos a la población por intención de tratar, la eficacia frente a la detección de cualquiera de los VPH vacunados fue del 27.1%, frente a infección persistente del 47.8%, mientras que en relación con la aparición de lesiones externas por VPH 6/11/16/18 en región ano-genital encontraron 33 pacientes en el grupo de vacuna y 89 en el grupo que recibió placebo por lo que la eficacia fue del 60.2% y en relación con AIN 2/3 por lo virus vacunados la reducción en este grupo de intención de tratar fue del 54.2%.

En cuanto a la inmunogenicidad de la vacuna tetravalente en varones los índices de seroconversión y los títulos de anticuerpos postvacunales fueron satisfactorios, pero más altos entre aquellos que tenían entre 9 y 15 años que entre los que estaban entre 16 y 26³⁵.

Estos resultados demuestran que la vacuna tetravalente frente al VPH es eficaz para prevenir la infección y la aparición de enfermedad tanto externa como AIN asociada a los virus vacunados. De hecho, esta vacuna recibe el 16 de octubre de 2009 la aprobación de la FDA con el fin de prevenir la aparición de verrugas genitales producidas por VPH 6/11 en varones entre 9 y 26 años de edad; remarcando que no se obtienen beneficios en aquellos que estaban previamente infectados por estos virus antes de la vacunación³⁶. El 25 de octubre de 2011³⁷ el *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*, dando un paso más, recomienda la generalización de la aplicación de la vacuna tetravalente en varones entre 11 y 12 años, manteniendo la recomendación hasta los 26 años de edad, tras evaluar la eficacia de las dos publicaciones mencionadas anteriormente.

Una vez conocida la eficacia de la vacunación, es necesario saber la prevalencia en la población masculina de infección VPH, enfermedad externa y de las lesiones neoplásicas y preneoplásicas anorrectales y orofaríngeas.

En Estados Unidos se estima que aparecen cada año unos 250.000 casos de enfermedad externa por virus del papiloma en hombres sexualmente activos, causados en más del 90% por los genotipos VPH 6 y 11³⁷.

En un estudio en el que se sigue a 1159 hombres entre 18 y 70 años de edad residentes en EE. UU., Brasil y Méjico, realizando triple toma con torunda del pene y una de escroto cada 6 meses, con un seguimiento medio de 27.5 meses, encuentra una incidencia de nuevas infecciones genitales del VPH de 38.4 por 1000 personas y mes.

En otros dos estudios analizan la detección de ADN-VPH en región anal encontrando una incidencia del 8% y del 32.8% de los hombres enrolos. En el primer estudio son parejas estables de mujeres en las que se detectó también la presencia de VPH, de hecho el 76% fueron positivos entre pene, escroto y ano³⁸ y el segundo estudio está realizado en hombres que tienen sexo con hombres³⁹ y es destacable que la incidencia de ADN-VPH es mayor en ano que en el surco balano-prepucial de los HSH estudiados y que la detección de dos o más genotipos o la presencia de uno sólo de alto riesgo fue mayor en VIH+ que en pacientes seronegativos al VIH.

En cuanto a la incidencia de cáncer anorrectal las tasas estimadas son de 37 casos por 100.000 hombres que tienen sexo con hombres, comparables a las de cáncer de cérvix uterino en la etapa pre-cribado con citología⁴⁰; situación que se agrava en el caso de pacientes VIH en los cuales el riesgo relativo de padecer cáncer invasivo de anorrecto es de 37 para hombres VIH+ frente al 6.8 en mujeres VIH+⁴¹.

Todos estos datos sobre la situación en la que se encuentra la infección por VPH en hombres y la correcta eficacia y seguridad de la vacuna en ellos, confirman que se recomiende el uso de la misma en todos aquellos varones que no hayan iniciado relaciones sexuales, en los que ya lo hicieron no se ha probado la eficacia vacunal y no se aconseja su aplicación³⁷, por su propia salud y como valor añadido por el beneficio que la vacunación sistemática rinde en la población general.

Los beneficios de la vacunación han sido expuestos según los datos conocidos hasta el momento,

no obstante, distintas voces apuntan a una menor reducción de la carga de enfermedad de la esperada al vacunar sólo 2 o 4 genotipos virales, sin embargo, hay que mencionar que la infección del VPH no es competitiva por el mismo territorio, es decir, la presencia de un genotipo no evita la infección por cualquier otro y si “eliminamos” de nuestro entorno los genotipos VPH 6/11/16/18 evitamos las enfermedades producidas por ellos, sin aumentar la proporción de infecciones y su patología relacionada por el resto de genotipos que se consideran de transmisión sexual.

Así mismo, ciertos autores y, en especial, los laboratorios farmacéuticos que comercializan las vacunas apoyan que la vacunación frente a estos 2 o 4 genotipos virales beneficiarán más allá de los VPH vacunados por un fenómeno de inmunidad cruzada, que permitiría una cobertura de un número mayor de genotipos de VPH que los incluidos en vacuna, por tanto las tasas de infección por el virus del papiloma humano y la carga de enfermedad relacionada disminuirían, pero hasta el momento todos los estudios publicados son insuficientes en número de personas vacunadas, el seguimiento es escaso en tiempo y carecen de evidencia científica, motivos por los cuales el posible valor añadido de la protección cruzada no es reconocido aún por ningún organismo médico.

DECÁLOGO SOBRE LAS RECOMENDACIONES DE LA VACUNA DEL VPH

1. La inclusión en el calendario vacunal de mujeres entre 9 y 14 años es una excelente medida preventiva frente a la infección VPH, las verrugas genitales y las lesiones neoplásicas y preneoplásicas relacionadas.
2. La vacunación de mujeres entre 14 y 45 años que no han iniciado relaciones sexuales con otras personas, debe recomendarse al igual que hacemos con las de menor edad.
3. La vacunación de mujeres que han tenido en su vida entre 1 y 5 parejas pueden beneficiarse sólo parcialmente de la eficacia de vacuna, disminuyendo las ventajas al aumentar el número de parejas sexuales.
4. No se debe recomendar la vacunación de ninguna mujer que haya tenido más de cinco

- parejas en su vida, porque ni siquiera se ha estudiado que tenga algún tipo de beneficio.
5. No se debe vacunar a ninguna mujer en la que se haya detectado ADN-VPH o tenga o haya tenido lesiones producidas por los genotipos VPH 6/11/16/18, porque no se han encontrado diferencias significativas con las mujeres que no fueron vacunadas en las mismas circunstancias.
 6. No se debe vacunar a ninguna mujer a la que se ha realizado tratamiento para eliminar patología producida por VPH 6/11/16/18, porque no se ha podido demostrar que cambie el curso clínico de la infección o el desarrollo de recurrencias. Ninguna de las dos vacunas actuales ha demostrado tener ningún efecto terapéutico.
 7. Sería conveniente la inclusión de los hombres entre 9 y 14 años de edad en el calendario vacunal, al menos desde el punto de vista de eficacia de la vacuna; se precisarían estudios de coste-beneficio en España para que fuera costeada por el sistema nacional de salud.
 8. Hay que recomendar la vacuna en todos los hombres que no han iniciado relaciones sexuales con otras personas aún, como hacemos con las mujeres.
 9. La vacunación de hombres, especialmente de HSH, que han tenido en su vida entre 1 y 5 parejas puede prevenir en algún caso el desarrollo de patología, siendo como en las mujeres su impacto menor al aumentar el número de parejas sexuales.
 10. La vacunación de hombres en los que se ha detectado o tratado patología por VPH 6/11/16/18, no debe ser recomendada, ya que no ha demostrado ningún efecto terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schäffer F. Condiloma acuminado. Terapéutica de las enfermedades de la piel y venéreas. Biblioteca contemporánea de ciencias médicas Editorial Labor SA, Tomo IX. 1924. 139-141.
2. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N *et al*. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst*. 1995; 87: 796-802.
3. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM *et al*. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Pathol*. 1999; 189: 12-19.
4. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions. *N Engl J Med*. 2007; 356:1915-27.
5. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM *et al*. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol*. 2012 Jan; 13(1): 89-99.
6. Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P *et al*. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *British Journal of Cancer*. 2011; 105: 28-37.
7. de Sanjosé S, Quint WG, Alemany L, *et al*. Human papillomavirus genotype attributions in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*. 2010; 11: 1048-56.
8. Alemany L, Pérez C, Tous S, *et al*. Human papillomavirus genotype distribution in cervical cancer cases in Spain. Implications for prevention. *Gynecol Oncol*. 2012; 124: 512-7.
9. Smith JS, Lindsay L, Hotts 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: 621-32.
10. Sargent A, Bailey A, Almonte M, *et al*. Prevalence of type-specific HPV infection by age and grade of cervical cytology: data from the ARTISTIC trial. *British Journal of Cancer*. 2008; 98: 1704-1709.
11. Clifford G, Franceschi S, Díaz M, *et al*. Capítulo 3: Distribución de los tipos del VPH en mujeres con y sin patologías neoplásicas cervicales. *Vaccine*. 2006; S3/25- S3/34.
12. Lacey CJ. Therapy for genital human papillomavirus-related diseases. *J Clin Virol*. 2005; 32: S82-90.
13. Vandepapeliere P, Barrasso R, Meijer CJ, *et al*. Randomised controlled trial of an adjuvanted human papillomavirus (HPV) type 6 L2E7 vaccine: infection of external anogenital warts with multiple HPV types and failure of therapeutic vaccination. *J Infect Dis*. 2005; 192: 2099-107.
14. 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: 271-8.
15. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, *et al*. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine*. 2006; 24: 5571-83.

16. Garland SM, Hernández-Ávila M, Wheeler CM, *et al.* Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent Anogenital Diseases. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1928-43.
17. 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. *Lancet.* 2004; 364: 1757-65.
18. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, *et al.* Sustained efficacy up to 4•5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet.* 2006; 367: 1247-55.
19. The GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6•4 years. *Lancet.* 2009; 374: 1975-85.
20. Lu B, Kumar A, Castellsagué X et Giuliano AR. Efficacy and Safety of Prophylactic Vaccines against Cervical HPV Infection and Diseases among Women: A Systematic Review & Meta-Analysis. *BMC Infectious Diseases.* 2011, 11: 13.
21. Winer RL, Feng Q, Hugues JP, *et al.* Risk of Female Human Papillomavirus Acquisition Associated with First Male Sex Partner. *J Infect Dis.* 2008; 197: 279-82.
22. Ho GYF, Bierman R, Beardsley L *et al.* Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 1998; 338: 423-8.
23. 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: 743-753.
24. Schwarz TF, Leo O. Immune response to human papillomavirus after prophylactic vaccination with AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine: improving upon nature. *Gynecol Oncol* 2008. 110 (suppl 1): S1-10.
25. Garçon N, Chomez P, Van Mechelen M. GlaxoSmithKline Adjuvant Systems in vaccines: concepts, achievements and perspectives. *Expert Rev Vaccines.* 2007; 6: 723-39.
26. Joura EA, Garland SM, Paavonen J, *et al.* Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ.* 2012; 344: e1401 doi: 10. 1136/bmj. e1401 (Published 27 March 2012).
27. Haupt RM, Wheeler CM, Brown DR, *et al.* Impact of an HPV6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine o progression to cervical intraepithelial neoplasia in seropositive women with HPV16/18 infection. *Int. J. Cancer.* 2011; 129: 2632-2642.
28. Donovan B, Franklin N, Guy R, Grulich AE, Regan DG, *et al.* Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 39-44.
29. Jit M, Choi YH, Edmunds WJ. Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in the United Kingdom. *BMJ* 2008; 337: a769.
30. Brisson M, van de Velde N, Franco EL, Drolet M, Boily MC. Incremental impact of adding boys to current human papillomavirus vaccination programs: the role of herd immunity. *J Infect Dis* 2011; 204: 372-376.
31. Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A, Herrero R, Porras C, *et al.* Proof-of-principle: efficacy of fewer than 3-doses of a bivalent HPV 16/18 vaccine against incident persistent HPV infection in Guanacaste, Costa Rica [abstract]. 26th International Papillomavirus Conference 2010; 3-8 July 2010; Montreal, Canada.
32. Bogaards JA, Kretzschmar M, Xiridou M, *et al.* Sex-Specific Immunization for Sexually Transmitted Infections Such as Human Papillomavirus: Insights from Mathematical Models. *PLoS Med.* 2011; 8 (12): e1001147. doi: 10.1371/journal.pmed.1001147.
33. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, *et al.* Efficacy of Quadrivalent HPV Vaccine against HPV Infection and Disease in Males. *N Engl J Med.* 2011; 364: 401-11.
34. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, *et al.* HPV Vaccine against Anal HPV Infection and Anal Intraepithelial Neoplasia. *N Engl J Med.* 2011; 365: 1576-85.
35. Food and Drug Administration. Product approval-prescribing information [package insert]. Gardasil [human papillomavirus quadrivalent (types 6, 11, 16, and 18) vaccine, recombinant], Merck & Co, Inc: Food and Drug Administration 2009. Available at <http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm094042.htm>. Acceso 27 de abril de 2012.
36. Morbidity and Mortality Weekly Report. FDA Licensure of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine (HPV4, Gardasil) for Use in Males and Guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR.* 2009; 59: 630-2.
37. Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations on the Use of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Males-Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR.* 2011; 60: 1705-8.
38. Nicolau SM, Camargo CG, Stávale JN, *et al.* Human papillomavirus DNA detection in male sexual partners of women with genital human papillomavirus infection. *Urology.* 2005; 65: 251-5.
39. van der Snoek EM, Niesters HG, Mulder PG, *et al.* Human papillomavirus infection in men who have sex with men participating in a Dutch gay-cohort study. *Sex Transm Dis.* 2003; 30: 639-44.
40. Chin-Hong PV, Palefsky JM. Natural history and clinical management of anal human papillomavirus disease in men and women infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 2002; 35: 1127-34.
41. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92: 1500-10.