

RECOMENDACIÓN DEL CAVEI SOBRE LA INCORPORACIÓN DE VACUNA CONTRA VIRUS PAPILOMA HUMANO EN ESCOLARES VARONES

Introducción

Los virus papiloma humano (VPH) son un grupo heterógeno de virus ADN no envuelto con más de 200 genotipos identificados, de los cuales alrededor de un tercio pueden infectar la mucosa del hospedero. El VPH es causa de la infección de transmisión sexual más común del tracto reproductivo, tanto en mujeres como en hombres, infecciones que con frecuencia son asintomáticas (70%-90%) y transitorias (se resuelven en uno a dos años) (1). Algunos tipos de este virus pueden persistir y causar cáncer de cuello uterino y otros cánceres menos frecuentes, como de ano, pene, vulva, vagina y cavidad bucofaríngea. Otros tipos de VPH no cancerígenos pueden causar verrugas genitales y verrugas en las vías respiratorias de los niños (papilomatosis respiratoria) (2).

La aparición del cáncer de cuello uterino es más frecuente entre los 35 a 55 años, debido a que el tiempo entre la infección por VPH y el desarrollo del cáncer es de 20 años en promedio, por lo que las personas con más riesgo de infectarse son los adolescentes y personas menores de 25 años. Debido a que la infección ocurre principalmente en la adolescencia, se recomienda la vacunación a la edad más temprana posible, antes del inicio de la actividad sexual (1,2).

Existen tres vacunas disponibles para la prevención de VPH. En Chile, la vacunación programática de escolares mujeres de 4° y 5° básico se realiza con la vacuna contra VPH 6, 11, 16 y 18. Los tipos 16 y 18 son causa de aproximadamente 70% de los cánceres de cuello uterino, cáncer anal (95% relacionado con HPV), vulvar (50% vinculado), vaginal (65% vinculado) y orofaríngeo (60% relacionado), mientras que los tipos 6 y 11 causan alrededor del 90% de las verrugas genitales externas (2).

Antecedentes

La mayoría de las personas, hombres y mujeres, se infectarán con VPH en algún momento de sus vidas y, en ciertos casos, algunos se infectarán en repetidas ocasiones. Una corta ventana de tiempo inmediatamente posterior al inicio de la actividad sexual es el momento de mayor vulnerabilidad para adquirir la infección, tanto en hombres como mujeres (3). La probabilidad de infectarse con VPH a 24 meses del inicio de la actividad sexual es de 39% en mujeres y de 62% en varones (4). El peak de infección en las mujeres es al final de la adolescencia hasta el comienzo de los veinte años para después declinar en la siguientes décadas, mientras que los hombres suelen adquirir la infección al final de la adolescencia y su prevalencia se mantiene estable a medida que avanza la edad (5-7).

El período entre la infección por VPH y el desarrollo de malignidad es de 20 años, aproximadamente. Algunos tipos de VPH, llamados de alto riesgo, tienen la capacidad de producir infecciones persistentes y se relacionan con cáncer de cuello uterino, ano, vagina, pene, vulva y cavidad oral. Otros tipos de VPH, denominados de bajo riesgo, se asocian a verrugas genitales y al aparato respiratorio (papilomatosis respiratoria).

Asociada al VPH, la causa de muerte más frecuente es la infección cervical. Sin embargo, la infección de hombres también es preocupante, tanto por la carga de enfermedad que produce en ellos como por el riesgo de transmisión de VPH. En hombres, el VPH está asociado a cáncer anal y a algunos tipos de cáncer oral y de pene. La infección de pene por VPH es común en hombres heterosexuales de distintos grupos etarios, y la infección anal y la neoplasia anal intraepitelial son frecuentes en hombres que tienen sexo con hombres (MSM), VIH positivo o negativo (8).

En los años 2013-2014 en Estados Unidos, la prevalencia estimada de cáncer de pene por VPH fue 42,2%, y 23,4% por VPH de alto riesgo (9). Un estudio multicéntrico de infección por VPH de cualquier tipo en hombres heterosexuales de 16 a 24 años de 18 países de Europa, América, Asia Pacífico y África estimó una prevalencia de infección de pene de 18,7%, de 13,1% en escroto, de 7,9% en área perianal, y de 21% en cualquier zona (10). Otras enfermedades de importancia clínica en hombres asociadas a infección por VPH son las verrugas genitales (*condylomata acuminata*) y la papilomatosis respiratoria recurrente (8). En Chile, el año 2010 se atendieron 7.219 personas con diagnóstico de condilomas, 35% hombres. Los condilomas representan el 31% de las ITS diagnosticadas en el servicio de salud pública en Chile (2).

A diferencia del cáncer cervical, otros tipos de cáncer asociados a VPH no están sujetos a screening. En el cáncer anal, más del 90% de los casos son atribuibles a infección por VPH, particularmente VHP 16. Mientras la incidencia de este tipo de cáncer es mayor en mujeres de más de 50 años, en hombres la incidencia de cáncer anal va en aumento y es predominante en el grupo de 20 a 49 años. En hombres, las tasas de cáncer anal son más altas en MSM y se estima que la incidencia en este grupo podría ser equivalente a la del cáncer cervical en poblaciones sin acceso a chequeo preventivo (11–14).

Igualdades en salud

Desde una perspectiva de igualdad en salud, los hombres debieran recibir protección directa con la vacunación, lo que les permitiría obtener su propia inmunidad, evitar la infección y las secuelas relacionadas a verrugas genitales y carcinoma, independiente de la cobertura de vacunación en las mujeres. Por otro lado, el cáncer anal y el carcinoma de células escamosas de la orofaringe, cuya incidencia en hombres va en aumento (14), no cuentan con screening para una detección precoz. Esta condición produce un conglomerado de cáncer por VPH sin screening exclusivamente en hombres, lo que favorece el diagnóstico tardío, mayor morbilidad y mortalidad.

Si bien la vacunación de niñas se considera la estrategia de prevención de VPH más costo-efectiva por la protección indirecta de los hombres (1,3), esta supone un patrón de relación

heterosexual. Bajo este tipo de estrategia, en Australia se mostró que en un periodo de tres años posterior al inicio de la vacunación, la incidencia de verrugas genitales en mujeres menores de 21 años disminuyó en más de 90%, pero no hubo cambios en MSM ni en mujeres mayores (probablemente no vacunadas) (15). En Dinamarca, posterior a la implementación de vacunación de mujeres, las hospitalizaciones y consultas ambulatorias por verrugas genitales mostraron una drástica caída en ellas, pero no en hombres (16).

Según modelos predictivos, la extensión de la vacunación contra VPH a los hombres adolescentes podría agregar beneficios poblacionales por la protección que otorgaría a mujeres adolescentes no vacunadas y a MSM, en pequeña escala (17). Una estrategia de vacunación neutra al género podría ser más robusta frente a fluctuaciones en las coberturas de vacunación y reducir, posiblemente, la carga de enfermedad maligna asociada a VPH más rápido que una política enfocada solo en la vacunación de mujeres (17). Entre los países que ofrecen vacunación contra VPH neutra al género se encuentran Australia, Austria, Brazil, Canada, Croacia, Estados Unidos, Israel, Liechtenstein, Lituania, Italia, Nueva Zelanda (18,19), mientras los Comité Asesores en Prácticas de Inmunizaciones de Alemania y Reino Unido emitieron la recomendación de extensión de vacunación a hombres adolescentes recientemente durante el año 2018 (17,20).

Inmunogenicidad y eficacia

La evidencia indica que las tres vacunas contra VPH tienen eficacia similar en prevenir cáncer cervical. La infección natural genera anticuerpos específicos que no logran proteger frente a una nueva infección. Un estudio en MSM demostró la reinfección por VPH tipo 16 en pacientes con títulos de anticuerpos positivos (21).

La vacuna tetravalente incorporada al calendario de vacunación programática de Chile contiene los tipos 6 y 11 (principales causantes de verrugas genitales), otorga protección contra verrugas ano genitales y lesiones pre cancerosas en hombres y mujeres. En hombres protege en forma moderada frente a lesiones ano genitales pre cancerosas cuando es administrada sin considerar el estatus de infección por VPH. La eficacia de la vacuna es mayor en población naive a la infección (22). La introducción de la vacuna tetravalente en los programas de inmunización a nivel internacional ha mostrado una rápida disminución de la prevalencia de verrugas genitales incluyendo a hombres jóvenes donde los programas se enfocan solo en mujeres, lo que indica un efecto de inmunidad de rebaño.

Hasta la fecha, debido a lo prolongado del período de latencia de la enfermedad, no se cuenta con evidencia en relación a la prevención de lesiones malignas de pene intra epiteliales de alto grado o carcinoma de células escamosas. La evidencia en hombres con vacuna tetravalente muestra que induce anticuerpos en la cavidad oral y se correlacionan adecuadamente con los niveles séricos (23). Las vacunas contra el virus papiloma han demostrado, hasta ahora, 10 años de protección en el esquema inicial de tres dosis (24). Un esquema de dos dosis ha demostrado títulos de anticuerpos similares y con una cinética similar.

Protección cruzada

Se ha demostrado protección cruzada en serotipos no incluidos en la vacuna y relacionados a cáncer cérvico uterino en particular tipos 31,33,45 (25) que se asocian al 13% de los casos. La vacuna nonavalente da protección directa contra tipo 31, 33,45, 52 y 58 asociado con el 18% de los casos.

Seguridad

Desde la introducción de la vacuna VPH el año 2006, se han administrado más de 270 millones de dosis en el mundo.

Dos estudios aleatorizados controlados en hombres evaluaron tolerancia y reacciones adversas severas después de la vacunación contra VPH, y demostraron una buena tolerancia con un riesgo relativo en relación al placebo de 0,73 (IC_{95%} 0,25 – 1,99), sin demostrar reacciones adversas severas en el grupo de pacientes (26).

La OMS y el comité global de seguridad de vacunas han evaluado la seguridad de la vacuna desde su implementación. Hasta la fecha, la vacuna ha demostrado ser segura, el riesgo calculado de anafilaxia es de 1,7 por millón de dosis y el síncope que se ha descrito como efecto adverso común se relaciona a estrés y temor durante el proceso de vacunación. Estos datos han sido evaluados principalmente en mujeres adultas y niñas.

En cuanto a los esquemas de vacunación, todas la vacunas se pueden administrar en esquema de dos dosis. En individuos de 9 a 13 años de edad, la vacuna tetravalente puede administrarse de acuerdo con un esquema de dos dosis de 0–6 meses ó 0–12 meses (2). En estrategias de vacunación contra VPH neutra al género, la vacuna tetravalente es administrada en esquema de dos dosis, por ejemplo, en Australia, Nueva Zelanda e Israel (27–29). El comité asesor de vacunas e inmunizaciones de Reino Unido consideró que se requiere contar con más evidencia para evaluar la posibilidad de reducir el esquema de vacunación contra VPH a una dosis (17), aunque, antes de eso, pareciera necesario llegar a un consenso sobre el umbral de seroprotección esperado y así facilitar la interpretación de las diferencias de títulos de anticuerpos según los distintos esquemas probados (30).

Coadministración con otras vacunas

La vacuna de VPH se puede administrar en forma concomitante con vacuna difteria, tétanos y pertussis acelular con o sin IPV sin interferencia clínica relevante con los componentes de cada vacuna. Una revisión sistemática (26) demostró no inferioridad en la administración de vacuna VPH con la coadministración de otras vacunas como meningococo, sin aumento de las reacciones adversas. La vacuna nonavalente con meningococo y dTpa no demostró interferencia y es bien tolerada (31).

Propuesta del CAVEI

En consideración de los siguientes:

- a) La infección por VPH representa un problema de salud pública nacional y mundial que afecta tanto a población femenina y masculina. Es la infección de transmisión sexual más frecuente y es responsable de infección a nivel genital y de cavidad oral, abarcando un amplio espectro clínico desde condilomas genitales y papilomas faríngeos a lesiones pre malignas o cáncer, con una importante carga de enfermedad. Los tratamientos asociados a las infecciones por VPH pueden causar discapacidades en el bienestar psicosocial de los pacientes y afectar su calidad de vida.
- b) La incorporación de vacuna tetravalente a los calendarios de inmunización ha sido exitosa en el control de condilomas genitales y en la prevención de lesiones pre malignas a nivel de cuello uterino, demostrando además efecto rebaño en hombres heterosexuales no vacunados, manteniendo un alto perfil de seguridad.
- b) La población masculina se beneficia por efecto rebaño de la inmunización en mujeres, sin embargo, esto no garantiza la prevención de la infección por VPH en hombres, especialmente en los que mantienen sexo con hombres. La incorporación de vacuna VPH en población masculina beneficia directamente a este grupo y potencia el efecto en mujeres.
- c) El momento ideal para lograr el mayor efecto protector contra la infección es en población que no ha tenido exposición al virus, idealmente antes del inicio de la actividad sexual.
- d) En la población masculina no existe una herramienta como el PAP que permita la detección precoz de patologías relacionadas a infección por VPH, lo que determina que las patologías oncológicas se detecten en forma tardía, agregando mayor morbilidad y mortalidad.

El CAVEI recomienda la incorporación de vacuna contra VPH en población de escolares varones con el objetivo de reducir la carga de enfermedad de infección por VPH y las lesiones tumorales asociadas (lesiones malignas y pre malignas a nivel genital y oral), además de verrugas genitales.

Como estrategia de implementación, se recomienda incorporar la vacuna VPH para escolares hombres en conjunto con la administración actual de la vacuna VPH en 4° año básico, en esquema de dos dosis.

Esta estrategia debe estar apoyada en un programa de vigilancia epidemiológica que permita medir adecuadamente su impacto, junto con un programa activo y permanente de educación de salud sexual orientado a la prevención de infecciones de transmisión sexual en la población escolar.

*Comité Asesor en Vacunas y Estrategias de Inmunización
Santiago, 29 de octubre 2018*

Referencias

1. WHO. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017–Recommendations. Vol. 35, Vaccine. 2017. p. 5753–5.
2. Departamento de Inmunizaciones. Vacunación contra VPH: vacunación en hombres (documento de uso interno). 2018.
3. WHO. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer [Internet]. 2018 [cited 2018 Oct 3]. Available from: [http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hvp\)-and-cervical-cancer](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hvp)-and-cervical-cancer)
4. Comité Consultivo de Inmunizaciones– Sociedad Chilena de Infectología. Relevancia y seguridad de las vacunas contra el virus del papiloma humano [Internet]. 2016. Available from: http://www.sochinf.cl/portal/templates/sochinf2008/documentos/2016/VIRUS_PAPILOMA_CCI_2016.pdf
5. Peto J, Gilham C, Deacon J, Taylor C, Evans C, Binns W, et al. Cervical HPV infection and neoplasia in a large population-based prospective study: The Manchester cohort. *Br J Cancer*. 2004;91(5):942–53.
6. Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa LL, Flores R, Salmeron J, Lee JH, et al. The human papillomavirus infection in men study: Human papillomavirus prevalence and type distribution among men residing in Brazil, Mexico, and the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(8):2036–43.
7. Giuliano AR, Lee JH, Fulp W, Villa LL, Lazcano E, Papenfuss MR, et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): A cohort study. *Lancet*. 2011;377(9769):932–40.
8. Palefsky JM. Human Papillomavirus-Related Disease in Men: Not Just a Women’s Issue. Vol. 46, *Journal of Adolescent Health*. 2010. p. S12–9.
9. Gargano JW, Unger ER, Liu G, Steinau M, Meites E, Dunne E, et al. Prevalence of genital human papillomavirus in males, United States, 2013–2014. In: *Journal of Infectious Diseases*. 2017. p. 1070–9.
10. Vardas E, Giuliano AR, Goldstone S, Palefsky JM, Moreira ED, Penny ME, et al. External genital human papillomavirus prevalence and associated factors among heterosexual men on 5 continents. *J Infect Dis*. 2011;203(1):58–65.
11. Hoots BE, Palefsky JM, Pimenta JM, Smith JS. Human papillomavirus type distribution in anal cancer and anal intraepithelial lesions. *Int J Cancer*. 2009;124(10):2375–83.
12. Brewster DH, Bhatti LA. Increasing incidence of squamous cell carcinoma of the anus in Scotland, 1975–2002. *Br J Cancer*. 2006;95(1):87–90.
13. Denny LA, Franceschi S, de Sanjosé S, Heard I, Moscicki AB, Palefsky J. Human papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression. Vol. 30, *Vaccine*. 2012. p. F168–74.
14. Stanley M. HPV vaccination in boys and men. Vol. 10, *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2014. p. 2104–11.
15. Read TRH, Hocking JS, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS, Fairley CK. The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect*. 2011;87(7):544–7.
16. Baandrup L, Blomberg M, Dehlendorff C, Sand C, Andersen KK, Kjaer SK. Significant decrease in the incidence of genital warts in young danish women after implementation of a national human papillomavirus vaccination program. *Sex Transm Dis*. 2013;40(2):130–5.
17. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Statement on HPV vaccination [Internet]. 2018. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/726319/JCVI_Statement_on_HPВ_vaccination_2018.pdf
18. Kmietowicz Z. Boys in England to get HPV vaccine from next year. *BMJ*. 2018;362:k3237.
19. European Centre for Disease Prevention and Control. Human Papillomavirus Infection:

- Recommended vaccinations [Internet]. Vaccine Scheduler. [cited 2018 Oct 24]. Available from: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=38&SelectedCountryIdByDisease=-1>
20. Takla A, Wiese-Posselt M, Harder T, Meerpohl J. Background paper for the recommendation of HPV vaccination for boys in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz*. 2018;61(9):1170–86.
 21. Beachler D, Pinto L, Kemp T, Nyitray A. An Examination of HPV16 Natural Immunity in Men Who Have Sex with Men (MSM) in the HPV in Men (HIM) Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018;27(4):496–502.
 22. CDC. Human Papillomavirus. In: *The Pink Book* [Internet]. 2015. p. online. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hpv.html>
 23. Pinto LA, Kemp TJ, Torres BN, Isaacs-Soriano K, Ingles D, Abrahamsen M, et al. Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Induces HPV-Specific Antibodies in the Oral Cavity: Results from the Mid-Adult Male Vaccine Trial. *J Infect Dis*. 2016;214(8):1276–83.
 24. Das R. Effectiveness, Immunogenicity, and Safety of Gardasiltm in Pre-Adolescents and Adolescents – 10 Years of Follow-Up. *J Adolesc Heal*. 2016;58(2):s10.
 25. Malagón T, Drolet M, Boily MC, Franco EL, Jit M, Brisson J, et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(10):781–9.
 26. Noronha AS, Markowitz LE, Dunne EF. Systematic review of human papillomavirus vaccine coadministration. *Vol. 32, Vaccine*. 2014. p. 2670–4.
 27. Australian Government– Department of Health. National Immunisation Program Schedule [Internet]. 2018 [cited 2018 Oct 23]. Available from: <https://beta.health.gov.au/health-topics/immunisation/immunisation-throughout-life/national-immunisation-program-schedule>
 28. New Zealand Ministry of Health. New Zealand Immunisation Schedule [Internet]. 2018 [cited 2018 Oct 23]. Available from: <https://www.health.govt.nz/our-work/preventative-health-wellness/immunisation/new-zealand-immunisation-schedule>
 29. State of Israel– Ministry of Health. Vaccine against cervical cancer from the papilloma virus [Internet]. 2018 [cited 2018 Oct 23]. Available from: https://www.health.gov.il/English/Topics/Pregnancy/Vaccination_of_infants/Pages/Papilloma.aspx
 30. Gilca V, Salmerón-Castro J, Sauvageau C, Ogilvie G, Landry M, Naus M, et al. Early use of the HPV 2-dose vaccination schedule: Leveraging evidence to support policy for accelerated impact. *Vaccine*. 2018;36(32):4800–5.
 31. Schilling A, Parra MM, Gutierrez M, Restrepo J, Ucros S, Herrera T, et al. Coadministration of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine With Meningococcal and Tdap Vaccines. *Pediatrics* [Internet]. 2015;136(3):e563–72. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2014-4199>