



UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA URUGUAY
FACULTAD DE MEDICINA – CARRERA DOCTOR EN MEDICINA
CHPR - DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA – CLÍNICA PEDIÁTRICA B PROF. DRA. LORELEY GARCÍA GARIGLIO

Infecciones anogenitales por HPV luego de la estrategia de inmunización a varones

Ciclo de metodología científica II - 2020
Grupo 37

Autores:

Br. Melissa Rubi Figarola Amarelle
Br. María Eugenia García Alves
Br. Julieta Mylene Haab Geymonat
Br. Sabrina Hernández Mateos
Br. Juliana Peraza Robledo

Tutores: Prof. Dra. Loreley García Gariglio - Prof. Adj. Dra. Lucía Maurente - Asist. Dr. Gabriel Dapuetto

Montevideo, Uruguay - Noviembre, 2020

CONTENIDO

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
MARCO TEÓRICO.....	3
Virus del Papiloma Humano	3
Vacunas contra el HPV	3
Situación actual en Uruguay.....	4
OBJETIVOS	5
METODOLOGÍA	6
RESULTADOS.....	7
Tabla 1. Vacunación exclusiva en mujeres versus vacunación en hombres y mujeres	7
Tabla 2. Regímenes de vacunación de 2 dosis versus 3 dosis.....	9
Tabla 3. Edad de administración de vacuna contra HPV	11
DISCUSIÓN	13
Vacunación exclusiva en mujeres versus vacunación en hombres y mujeres	13
Número de dosis de administración de la vacuna	13
Edad de administración de la vacuna.....	14
CONCLUSIÓN	16
BIBLIOGRAFÍA.....	17

RESUMEN

Introducción: el Virus del Papiloma Humano (HPV) es uno de los gérmenes que con mayor frecuencia causa infecciones de transmisión sexual en hombres y mujeres en todo el mundo. La importancia de la infección radica en que es el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de cuello uterino e infecciones anogenitales. Con la intención de disminuir la incidencia de esta enfermedad se han desarrollado tres vacunas, aprobadas inicialmente para la población femenina, incluyendo luego a los hombres. **Objetivo:** conocer la incidencia de infecciones anogenitales causadas por el HPV posterior a la inmunización en varones; analizando diferentes aspectos del plan de vacunación como sexo, edad, número de dosis y obligatoriedad. **Metodología:** se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, Timbó y SciELO; la selección preliminar de 72 artículos finalizó con la elección de 11 artículos para su inclusión en esta revisión. **Conclusión:** se ha observado una disminución en la incidencia de infecciones anogenitales provocadas por HPV, al incluir varones en los planes de vacunación principalmente dirigidos a niños en edades tempranas y poblaciones con bajas tasas de cobertura vacunal exclusiva en mujeres.

Palabras clave: HPV, vacuna, infección, hombres

Introduction: Human Papilloma Virus (HPV) is one of the most frequent germs that causes sexually transmitted diseases in men and women throughout the world. The infection is the main risk factor for the development of cervical cancer and anogenital infections. In order to reduce the incidence of this disease, three vaccines have been developed. There were initially approved for the female population and later for men. **Objective:** to know the incidence of anogenital infections caused by HPV after immunization in men; analyzing different aspects of the vaccination program such as sex, age, number of doses and mandatory vaccination. **Methodology:** a bibliographic search was carried out in PubMed, Timbó and SciELO; the preliminary selection of 72 articles ended up with the election of 11 articles for the inclusion in this review. **Conclusion:** by including young men in the vaccination programs, a decrease in the incidence of anogenital infections caused by HPV has been observed, especially in populations with low rates of vaccination coverage in women.

Key words: HPV, vaccine, infection, men

INTRODUCCIÓN

El Virus del Papiloma Humano (HPV) es una de las causas más frecuentes de infección de transmisión sexual en hombres y mujeres en todo el mundo. La OMS estimó que en el año 2017 la prevalencia mundial de HPV en mujeres era de 11,7% y en hombres de 21% ⁽¹⁾. La importancia radica en el potencial oncogénico que ocasiona la infección, siendo el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de cuello uterino ⁽²⁾. En Uruguay dicho cáncer es el tercero más frecuente y la quinta causa de muerte por cáncer en la mujer. Anualmente se registran unos 314 casos nuevos y fallecen un promedio de 130 personas por año, asociándose la infección por HPV en más del 90% de los casos ⁽³⁾.

El estudio de los genotipos y la determinación de los más prevalentes ha permitido el desarrollo de diferentes vacunas profilácticas; la primera fue tetravalente (HPV4), Gardasil[®], aprobada en el año 2006 y le siguieron la vacuna bivalente (HPV2), Cervarix[®], aprobada en el año 2009 y la nonavalente (HPV9), Gardasil 9[®] en el año 2014 ⁽⁴⁾.

El principal propósito de la vacunación es disminuir la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino. La población objetivo inicial de la estrategia de vacunación fueron las mujeres. Posteriormente, se extendió a la población masculina, ya que además de ser portadores y transmisores del virus (y por lo tanto fundamentales en la epidemiología del mismo), también tienen riesgo de desarrollar otras enfermedades vinculadas al HPV, tales como el cáncer de pene, de ano, de boca y verrugas genitales ⁽¹⁾.

Uruguay implementó la vacunación gratuita para niñas en el año 2013 y para niños a partir del año 2019. El plan vigente recomienda administrar 2 dosis de HPV4 con un intervalo de 6 meses para menores de 15 años, y a partir de esta edad en plan de 3 dosis ⁽⁵⁾. Cabe destacar que no forma parte del esquema de vacunación obligatorio.

Dado que la ventana temporal aún no es suficiente para valorar el efecto de la aplicación de la vacuna sobre la incidencia de cáncer de cuello uterino, nuestra revisión se enfocará en conocer el impacto de vacunar varones sobre la incidencia de la infección por HPV.

MARCO TEÓRICO

Virus del Papiloma Humano

Morfología y clasificación

El HPV pertenece a la familia de los *Papillomaviridae*. Se conocen más de 200 genotipos, aproximadamente 40 de estos infectan el aparato genital y la región anal y al menos 15 son clasificados como oncogénicos. Mundialmente, los genotipos 16 y 18 juntos, son responsables de más del 70% de los casos de cáncer de cuello uterino⁽⁶⁾⁽⁷⁾.

También existen aquellos serotipos que se denominan de bajo riesgo dado que no tienen poder oncogénico pero son causantes de lesiones benignas. El 90% de las verrugas genitales son causadas por HPV 6 y 11⁽⁸⁾.

Transmisión

El principal mecanismo de transmisión es por vía sexual, existiendo otras vías menos prevalentes. La infección se produce por contacto piel con piel, o piel con mucosa. Se estima que la transmisión es más frecuente de mujeres a hombres⁽⁹⁾.

El número de parejas y conductas sexuales son predictores del riesgo para la adquisición del virus, siendo mayor la prevalencia de HPV en individuos con mayor número de parejas sexuales⁽⁹⁾. La prevención primaria para la adquisición del virus se basa en educación sexual, haciendo hincapié en el uso de preservativos (previene hasta 70% de las infecciones) e inmunización⁽¹⁰⁾.

Infecciones anogenitales

La mayoría de las personas que adquieren la infección por HPV cursan asintomáticas y la resolución de la misma se da espontáneamente⁽⁹⁾. Su manifestación clínica benigna son las verrugas genitales que tienen diversas morfologías que varían desde pápulas planas hasta las lesiones verrugosas exofíticas clásicas, llamadas condilomas acuminados⁽¹¹⁾. Estas verrugas se pueden desarrollar en la parte inferior del aparato reproductor, ano, boca y aparato respiratorio⁽¹⁾⁽¹¹⁾.

Vacunas contra el HPV

Composición y presentación

Las vacunas contra HPV son de tipo recombinante, están compuestas por la proteína L1 de la cápside viral ensamblada con *virus like particles* (VLPs), y un adyuvante⁽¹²⁾⁽¹³⁾. No contienen el ADN del virus, por lo tanto no son capaces de causar enfermedad pero tienen poder inmunogénico.

HPV4 contiene partículas similares a los serotipos 16, 18, 6 y 11⁽¹⁴⁾ y HPV2 está compuesta por los serotipos 16 y 18⁽¹⁵⁾. Estudios han demostrado protección cruzada contra los genotipos 31 y 45 al administrar las vacunas HPV2 o HPV4⁽¹⁶⁾. Por último, HPV9 protege contra los serotipos incluidos en HPV4, agregando los serotipos 31, 33, 45, 52 y 58⁽¹⁷⁾.

Eficacia

Varios ensayos clínicos demostraron que las tres vacunas son altamente eficaces (entre 90% y 100%) en la prevención de neoplasia intraepitelial cervical grado 2 (CIN2) o lesiones de mayor grado relacionadas con los genotipos de alto riesgo incluidos en las vacunas; y que no tienen actividad terapéutica frente a infecciones o lesiones presentes en el momento de la vacunación⁽¹⁶⁾.

Planes de vacunación

Actualmente las tres vacunas se aplican en 2 dosis con un intervalo de 6 o 12 meses para edades entre 9 y 14 años. Para mayores de 15 años se recomiendan 3 dosis: HPV2 se administra a los 0, 1 y 6 meses y HPV4 y HPV9 a los 0, 2 y 6 meses⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁷⁾.

Situación actual en Uruguay

Al año 2014, la prevalencia de HPV en una muestra de mujeres entre 30 y 69 años de edad era de 24%, siendo más prevalentes los genotipos de alto riesgo, principalmente 16 y 31⁽¹⁸⁾.

Si bien están registradas para su uso las vacunas HPV4 y HPV2, en el año 2013 la vacuna HPV4 fue la seleccionada para la etapa de ofrecimiento (se ofreció gratuitamente, con previo consentimiento informado) y actualmente la misma es recomendada⁽¹⁹⁾. En el año 2019 se introduce la vacuna en varones y los porcentajes de niñas de 11 años y niños de 11 y 12 años que recibieron la primera dosis de HPV4 fue de 39% y 27,9%, respectivamente*.

* datos aportados por la División Epidemiológica del Ministerio de Salud Pública en el año 2020.

OBJETIVOS

Objetivo general: conocer la incidencia de infecciones anogenitales causadas por el Virus de Papiloma Humano posterior a la inmunización en varones.

Objetivos específicos:

- Comparar las diferencias en la incidencia de infecciones anogenitales causadas por HPV al aplicar vacunación exclusiva en mujeres y vacunación en hombres y mujeres.
- Describir si existen diferencias en la incidencia de infecciones anogenitales por HPV ante planes de vacunación obligatorios o recomendados.
- Identificar si el número de dosis de las diferentes vacunas impacta sobre la incidencia de infecciones anogenitales vinculadas al HPV.
- Conocer si la edad de administración de la vacuna es un determinante en la incidencia de infecciones anogenitales por HPV.

METODOLOGÍA

Se decidió orientar la búsqueda bibliográfica a cada objetivo específico planteado. Con este fin se utilizaron los motores de búsqueda PubMed, portal Timbó y SciELO, en el período del 1 de abril al 14 de noviembre del año 2020. Se seleccionó para cada caso diferentes combinaciones de palabras claves y términos MeSH. En PubMed los términos MeSH utilizados fueron: Papillomaviridae, HPV, vaccine, vaccination, infection, men, women, child, adolescent, y en portal timbó y SciELO las palabras claves fueron: HPV, vaccine, infection, men, women, child, adolescent. Se filtró la búsqueda con el fin de recabar artículos publicados en los últimos 10 años, en los idiomas español, inglés o portugués, para todos los casos. También se sumaron al análisis preliminar artículos recomendados por el gestor de referencias bibliográficas de ElSevier (Mendeley), luego de haber ingresado a su sistema los artículos de la búsqueda.

Se excluyeron los artículos que se refirieran al HPV en poblaciones que asocian otras enfermedades de transmisión sexual, y las infecciones por HPV en otros órganos y sistemas fuera de la región anogenital. También aquellos realizados en poblaciones específicas, todo estudio incluido en las revisiones seleccionadas para el análisis y artículos publicados en fase preliminar.

El resultado de la búsqueda preliminar fue un total de 72 artículos. De los cuales 31 artículos fueron para el objetivo que refiere a la vacunación exclusiva en mujeres y vacunación en ambos sexos, 22 para el objetivo referente a las dosis de vacunación, y 19 para el objetivo de la edad de vacunación. Por último, no se encontraron artículos que cumplieran con el objetivo que refiere a la distinción de programas de vacunación recomendados u obligatorios para el HPV.

Se seleccionaron para incluirse en la revisión narrativa un total de 11 artículos; 3 para lo que respecta al género (ver Tabla 1), 3 para las dosis de la vacuna (ver Tabla 2) y 5 para la edad de vacunación (ver Tabla 3).

RESULTADOS

Tabla 1. Vacunación exclusiva en mujeres versus vacunación en hombres y mujeres

Autor y año	Título	Vacunación	Población de estudio	Metodología	Resultados
Marty, R.(20), 2013	Estimating the clinical benefits of vaccinating boys and girls against HPV-related diseases in Europe	HPV4 en niñas y niños de 12 años.	-	Se realizó el análisis en base a un modelo de transmisión dinámica de vacunación contra el HPV, y datos epidemiológicos europeos sobre la incidencia de enfermedades relacionadas con el virus. Proyecta a 100 años los beneficios incrementales de vacunar a niñas y niños de 12 años de edad frente a la vacunación solo para niñas. Se realizaron análisis de sensibilidad en torno a la cobertura de la vacuna y la duración de la protección.	La vacunación exclusiva en mujeres reduciría la incidencia de verrugas genitales en 62% en hombres y 79% en mujeres. La vacunación en hombres y mujeres lo haría en un 89% para hombres y un 91% en mujeres. Hasta un 58% de verrugas en mujeres y un 71% en hombres se prevendrían únicamente con la implementación de vacunación en hombres y mujeres.
Flagg, E. (21), 2018	Declines in Anogenital Warts Among Age Groups Most Likely to Be Impacted by Human Papillomavirus Vaccination, United States, 2006–2014	HPV4 niñas y niños de 11 y 12 años	Hombres y mujeres entre 15 y 39 años con diagnóstico de verrugas genitales.	Observacional retrospectivo. Se obtuvo información de 100 a 170 aseguradoras de salud en Estados Unidos, para evaluar la incidencia de verrugas genitales entre los años 2006 y 2014, que abarca el inicio de la vacunación en niñas (2007) y niños (2011).	Se evidenció una disminución en la incidencia de verrugas genitales en mujeres de hasta 29 años de edad, siendo especialmente significativa entre 15 y 19 años durante todo el período. En menor medida, la prevalencia disminuyó en hombres entre 15 y 24 años de edad, en el periodo que abarca la introducción de la vacuna en niños.

<p>Brisson, M. (22), 2019</p>	<p>Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models</p>	<p>HPV4 en niñas y niños de 12 años de edad.</p>	<p>-</p>	<p>Revisión sistemática y meta-análisis</p> <p>Búsqueda en base de datos Medline de estudios publicados entre los años 2009 y 2015, de modelos dinámicos de transmisión que predijeran a 70 años el impacto poblacional de la vacunación sobre las infecciones causadas por los serotipos vacunales (HPV4) en países de alto ingreso.</p> <p>Se realiza un análisis de sensibilidad de la cobertura vacunal, la efectividad de la vacuna y la duración de la protección.</p>	<p>Aumentando la cobertura en las mujeres en un 40% adicional (de 40% a 80%), se reduciría la prevalencia de los serotipos 16, 18, 6 y 11 en mujeres y hombres. El beneficio sería menor si en vez de aumentar la cobertura en mujeres, se vacunara el 40% de los hombres y 40% de las mujeres. Llegando al máximo beneficio con coberturas de 80% y 60% en mujeres y vacunación en ambos sexos, respectivamente.</p> <p>Assumiendo que la vacuna tiene efecto de por vida y manteniendo las coberturas vacunales en ambos sexos se podría llegar a la eliminación de los serotipos vacunales.</p>
-------------------------------	--	--	----------	--	--

Tabla 2. Regímenes de vacunación de 2 dosis versus 3 dosis

Autor y año	Título	Vacunación	Población de estudio	Metodología	Resultados
Iversen, O. (23), 2016	Immunogenicity of the 9-valent HPV Vaccine Using 2-Dose Regimens in Girls and Boys Vs A 3-Dose Regimen in Women	HPV9 a distintos grupos etarios con regímenes de 2 dosis con 6 o 12 meses de diferencia o 3 dosis a los 0, 2 y 6 meses.	1518 niñas y niños de 9 a 14 años de edad y mujeres jóvenes de 16 a 26 años.	Ensayo clínico aleatorizado abierto. Se tomaron muestras serológicas un mes antes de la primera dosis y un mes después de la última dosis para evaluar inmunogenicidad y no inferioridad de 2 dosis contra 3 dosis.	Entre las niñas y los niños de 9 a 14 años de edad que recibieron regímenes de 2 dosis de HPV9 separadas por 6 o 12 meses, la inmunogenicidad 4 semanas después de la última dosis no fue inferior a un régimen de 3 dosis en una cohorte de mujeres de 16 a 26 años de edad. En el grupo que recibió 2 dosis, al mes posterior a la última, el 98% seroconvirtió para todos los serotipos vacunales.
Tunis, M. (24), 2017	Updated Recommendations on Human Papillomavirus (HPV) Vaccines: 9-valent HPV vaccine 2-dose immunization schedule and the use of HPV vaccines in immunocompromised populations	HPV9 HPV4 HPV2	-	Revisión narrativa.	La vacuna contra HPV fue autorizada para su utilización en base a la demostración de su eficacia en mujeres de 16 a 45 años de edad y hombres de 16 a 26 años. Datos sugieren que la inmunogenicidad de 2 dosis de la HPV9 en niños es comparable con la inmunogenicidad de 3 dosis en mujeres, con la sugerencia que el intervalo inter dosis de 12 meses tiene mayores ventajas que el de 6 meses al comparar la inmunogenicidad entre grupos.

<p>Gilca, V. (25), 2018</p>	<p>Immunogenicity and safety of a mixed vaccination schedule with one dose of nonavalent and one dose of bivalent HPV vaccine versus two doses of nonavalent vaccine – a randomized clinical trial</p>	<p>HPV9 en 2 dosis o una combinación de 2 dosis de HPV9 y HPV2, con 6 meses de intervalo entre dosis.</p>	<p>Población de 371 niñas y niños 9-10 años.</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado ciego simple. Se midió el nivel de anticuerpos mediante técnica de ELISA luego de la primera y segunda dosis.</p>	<p>Los medición de anticuerpos por técnica de ELISA luego de la primera y segunda dosis de HPV9, demostró que todos los participantes seroconvirtieron. Luego de la segunda dosis de HPV9 se vio un aumento significativo de los títulos de anticuerpos y que la inmunogenicidad fue similar en niños y niñas.</p>
-----------------------------	--	---	--	---	---

Tabla 3. Edad de administración de vacuna contra HPV

Autor y año	Título	Vacunación	Población de estudio	Metodología	Resultados
Giuliano, A. (26), 2015	Immunogenicity and safety of Gardasil among mid-adult aged men (27–45 years)—The MAM Study	HPV4 al día 1, mes 2 y mes 6.	Población de 150 hombres de edad entre 27 y 45 años, de Estados Unidos y México provenientes del estudio HIM.	<p>Ensayo clínico abierto sin grupo control.</p> <p>Al día 1 y mes 7 se recolectaron las muestras de sangre en busca de anticuerpos contra HPV 6/11/16/18.</p>	<p>Del día 1 al mes 7 todos los hombres del estudio seroconvirtieron (100%) para todos los serotipos de la vacuna.</p> <p>Los hombres que al día 1 eran seropositivos tuvieron mayor respuesta serológica.</p>
Ferris, D.(27), 2017	4-valent human papillomavirus (4vHPV) vaccine in preadolescents and adolescents after 10 years	HPV4 en 3 dosis, a niños y niñas entre 9 y 15 años de edad.	Se incluyeron 1245 individuos que participaron en el estudio base.	<p>El estudio base fue un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico para evaluar la inmunogenicidad y seguridad de HPV4 en niños y niñas de 9 a 15 años de edad.</p> <p>A partir de este estudio, se realizó un seguimiento a 10 años para evaluar la duración de la inmunogenicidad y efectividad de HPV4. La inmunogenicidad se midió mediante la seroconversión para serotipos vacunales y los títulos de anticuerpos. La eficacia se determinó con la incidencia de enfermedades por HPV.</p>	<p>Los resultados de inmunogenicidad mostraron que la seroconversión tuvo un pico a los 7 meses de la primera dosis de la vacuna, para luego mantenerse constante hasta finalizar el seguimiento. Se vio que los participantes vacunados en la preadolescencia (9 a 12 años) tuvieron títulos de anticuerpos más altos al mes 7 que los adolescentes (13 a 15 años).</p> <p>En cuanto a la efectividad, de los 765 participantes hombres, 6 presentaron infección persistente (por más de 6 meses). Al final del seguimiento, no se registraron casos de lesiones relacionadas con el HPV.</p>

Mikamo, H. (28), 2019	Efficacy, safety, and immunogenicity of a quadrivalent HPV vaccine in Japanese men: A randomized, Phase 3, placebo-controlled study	HPV4 al día 1, mes 2 y mes 6.	Población de hombres Japoneses, sanos, de 16 a 26 años de edad (n= 1124), separados en dos grupos: hombres heterosexuales (HM) y hombres que tengan sexo con hombres (MSM).	Ensayo clínico controlado randomizado, doble ciego. Mediante inspección genitourinaria y recolección de muestras por biopsia, se evaluó la inmunogenicidad y eficacia de HPV4 ante lesiones benignas y malignas por HPV.	La eficacia ante infección persistente por HPV 6, 11, 16, 18 y lesiones genitales externas fue de 87,4% en HM. La eficacia ante infección intraanal persistente por HPV 6, 11, 16, 18 fue de 100%. Al mes 7 la seroconversión fue de 97,1% a 100% para los 4 serotipos en el grupo vacunado y al mes 36 fue de 60,7% a 93,3%.
Murata, S. (29), 2019	Safety and Immunogenicity of the Quadrivalent HPV Vaccine in Japanese Boys: a Phase 3, Open-Label Study	HPV4 al día 1, mes 2 y mes 6.	Población de niños sanos de 9 a 15 años de edad que no hubieran iniciado relaciones sexuales.	Ensayo clínico abierto no randomizado sin grupo control. Se evaluó la inmunogenicidad al día 1 y al mes 7 mediante la seroconversión y medición de títulos de anticuerpos.	Al mes 7 las tasas de seroconversión fueron 94.9% para el HPV 6 y 99.0% para HPV 11, 16 y 18. La respuesta serológica en los niños entre 9 y 15 años de edad no fue inferior a la respuesta en varones entre 16 y 26 años.
Derstenfel, A. (30), 2020	Review of Evidence and Recommendation for Human Papillomavirus (HPV) Vaccination of Canadian Males Over the Age of 26 Years	HPV4 HPV9	-	Revisión narrativa.	La evidencia sugiere que es beneficioso vacunar a hombres entre 27 y 45 años de edad, ya que luego de los 26 años los hombres adquieren la mayoría de las infecciones por HPV capaces de generar verrugas anogenitales. El pico de incidencia para las verrugas anogenitales se encuentra a edades más avanzadas en hombres (25 a 44 años) que en mujeres (20 a 34 años).

DISCUSIÓN

Vacunación exclusiva en mujeres versus vacunación en hombres y mujeres

La implementación de la vacunación en hombres y mujeres, en países que no alcanzan altas tasas de cobertura vacunal exclusiva en mujeres, es una buena estrategia para lograr una reducción mayor y más rápida de la incidencia de infecciones por HPV⁽²⁰⁾⁽²²⁾. Esto se proyecta en un modelo de transmisión dinámica (asumiendo una cobertura vacunal con HPV4 del 70% para niñas y niños) donde se evidencia un beneficio clínico adicional en comparación a la vacunación exclusiva en niñas; incrementando la reducción de la incidencia de verrugas genitales en hombres y mujeres⁽²⁰⁾. Incluso, con la vacunación en ambos sexos, se prevendrían más de la mitad de los casos de verrugas anogenitales no prevenibles por la vacunación exclusiva en mujeres⁽²⁰⁾.

Por otra parte, se proyecta que duplicar la cobertura con HPV4 en niñas, reduciría la prevalencia de los serotipos vacunales en ambos sexos⁽²²⁾. Esta reducción no sería tan marcada, si en cambio la población vacunada fueran niñas y niños; sin embargo, la vacunación en esta población produciría una disminución más rápida en la prevalencia de los serotipos vacunales en ambos sexos. Manteniendo estos niveles de cobertura, ambas estrategias, podrían llevar a la eliminación de los serotipos vacunales, existiendo más evidencia a favor de la vacunación conjunta de niñas y niños. No obstante, el beneficio no sería mayor con una cobertura vacunal superior al 80% en niñas y 60% al vacunar niñas y niños⁽²²⁾.

Los modelos de transmisión dinámica que expusieron estos resultados se realizan en base a condiciones preestablecidas que se desconoce si se ajustan a la realidad de la población. Sin embargo, en un estudio sobre poblaciones donde se implementó la vacunación en hombres y mujeres, se observó un incremento de la reducción de verrugas anogenitales en la población general, siendo más marcada en el sexo femenino⁽²¹⁾. Se prevé que con una mayor cobertura de vacunación en varones, la reducción de las verrugas anogenitales seguiría la misma tendencia⁽²¹⁾.

Número de dosis de administración de la vacuna

No se han encontrado estudios científicos que evalúen la relación entre el número de dosis y su impacto sobre las infecciones anogenitales causadas por HPV. Por lo cual, se incluyen artículos que evalúan la inmunogenicidad y la seroconversión.

La administración de la vacuna HPV9 en niños y hombres ha demostrado tener alta inmunogenicidad y porcentajes de seroconversión⁽²³⁾⁽²⁵⁾. Un ensayo clínico demuestra que al

administrar HPV9 en régimen de 2 dosis, a niños y niñas, entre 9 y 14 años de edad, la inmunogenicidad 4 semanas después de la última dosis no es inferior a un régimen de 3 dosis aplicado en una cohorte de mujeres jóvenes⁽²³⁾. Sumado a esto, los títulos de anticuerpos en programas de 2 dosis (separadas por 6 o 12 meses) fueron mayores que en los de 3 dosis en un intervalo de 6 meses, y en niñas y niños que completaron un régimen de 2 dosis la seroconversión es del 98% al 100% al mes⁽²³⁾⁽²⁵⁾. Con estos trabajos se demuestra que se puede optar por la administración de 2 dosis de HPV9 en el rango etario de 9 a 14 años.

En base a resultados similares a los expuestos anteriormente, está recomendado un plan de 2 dosis de HPV9 o HPV4 en varones menores de 15 años de edad, el cual ha demostrado inmunogenicidad comparable con el de 3 dosis en mujeres⁽²⁴⁾. Para este grupo de varones, se obtienen mejores resultados de inmunogenicidad con un intervalo inter dosis de 12 meses en comparación con uno de 6 meses. En mayores de 15 años, se continúa recomendando el plan de 3 dosis de HPV4 o HPV9⁽²⁴⁾.

Edad de administración de la vacuna

Para el rango de edad entre 9 y 15 años, la seroconversión para los serotipos de HPV4, alcanza a corto plazo valores entre 94,9% y 99%⁽²⁹⁾. En cuanto a la incidencia de verrugas anogenitales e infección persistente por HPV, luego de 10 años de seguimiento posterior a la vacunación en hombres y mujeres con HPV4, no se registraron casos de lesiones relacionadas con el HPV⁽²⁷⁾. Se demuestra también que los títulos de anticuerpos anti-HPV son mayores en sujetos que recibieron la vacuna entre los 9 y 12 años de edad⁽²⁷⁾. Lo expuesto anteriormente, justifica la vacunación a edades tempranas⁽²⁷⁾⁽²⁹⁾.

En hombres de 16 a 26 años de edad que no presentaban infección clínicamente evidente, la eficacia de HPV4 ante la infección persistente y lesiones externas relacionadas a los serotipos vacunales ha alcanzado valores de 85,9%, y la eficacia ante la infección intraanal persistente hasta un 100%⁽²⁸⁾. Por otra parte, la inmunogenicidad de la vacuna, presenta un pico a los 7 meses post vacunación y a mediano plazo decrece, principalmente para los serotipos 11 y 18⁽²⁸⁾.

En cuanto a la vacunación en edades entre 27 y 45 años, la seroconversión para HPV4 es del 100% al mes de completar el esquema⁽²⁶⁾. Los participantes seropositivos para alguno de los serotipos vacunales previo a la vacunación, obtienen una respuesta inmunológica significativamente mayor⁽²⁶⁾. Sumado a la alta inmunogenicidad, se ha estudiado que en los hombres el pico de adquisición de la infección genital por HPV se da en edades más tardías en comparación con las mujeres⁽³⁰⁾.

En resumen, la evidencia expuesta demuestra que la vacunación con HPV4 en hombres de edades menores a 45 años es eficaz y genera alta inmunogenicidad a corto plazo. Sin embargo,

administrarla en el rango etario de 9 a 12 años otorga mayor beneficio en términos de inmunogenicidad a largo plazo⁽²⁷⁾. Se debe tener en cuenta a los hombres entre 25 y 44 años no cubiertos por los planes de vacunación actuales, ya que es a la edad en que presentan el pico de incidencia de verrugas anogenitales⁽³⁰⁾.

CONCLUSIÓN

En líneas generales, se ha observado una disminución en la incidencia de infecciones anogenitales provocadas por HPV, al incluir varones en los planes de vacunación; principalmente dirigidos a niños en edades tempranas y poblaciones con bajas tasas de cobertura vacunal exclusiva en mujeres. Adicionalmente, vacunar niños entre 9 y 15 años de edad, permite administrar 2 dosis de la vacuna, lo que apoya al aumento de la accesibilidad y la adherencia.

Consideramos que es limitada la literatura científica que aborda los objetivos planteados en esta revisión narrativa. No se ha investigado la relación entre la incidencia de infecciones anogenitales por HPV respecto a un plan obligatorio de inmunización; esto puede deberse a la dificultad de implementar la vacunación obligatoria. A su vez, el escaso tiempo transcurrido desde la incorporación de la vacunación en hombres, es un factor limitante para poder evaluar el impacto real de esta estrategia.

El objetivo a futuro sería realizar un seguimiento a largo plazo para determinar si se mantiene la tendencia al descenso de las infecciones anogenitales en la población general.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization(WHO). Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. *Wkly Epidemiol Rec* [Internet]. 2017;92(19):241-68. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255353/WER9219.pdf;jsessionid=CBD7814FEC33EF497BE3F85E4781BB31?sequence=1>
2. Anzalone L, Mattera A. Infecciones de transmisión sexual. En: *Temas de Bacteriología y Virología Médica*. 3a ed. Montevideo, Uruguay: Oficina del Libro FEFMUR; 2008. p. 271-88.
3. Comisión Honoraria De Lucha Contra el Cáncer. Cáncer de cuello de útero en Uruguay [Internet]. Montevideo, Uruguay; 2016. Disponible en: <https://www.comisioncancer.org.uy/Ocultas/Cancer-de-CUELLO-UTERINO-uc80>
4. Viroga S, Speranza N. Seguridad de la vacuna VPH: ¿Qué sabemos y qué hay de nuevo? *Boletín Farm* [Internet]. 2016;7(1). Disponible en: http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/images/stories/boletin/seguridad_de_la_vacuna_vph.pdf
5. Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes (CHLAEP). Cronograma de vacunación – Programa Nacional Operativo de Inmunizaciones [Internet]. [citado 28 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://chlaep.org.uy/programa-nacional-operativo-de-inmunizaciones/informacion-al-publico/cronograma-de-vacunacion/>
6. Muñoz N, Bosch FX, De Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah K V, et al. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2003;348:518-45. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa021641>
7. Bosch FX, de Sanjosé S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr* [Internet]. 2003;(31):3-13. Disponible en: <https://academic.oup.com/jncimono/article-lookup/doi/10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003479>
8. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol* [Internet]. 2005;32:16-24. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.12.008>
9. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Chesson HW, Curtis CR, Gee J, et al. Human Papillomavirus Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Reports* [Internet]. 2014;63(5):1-30. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6305.pdf>

10. Notejane M, Zunino C, Aguirre D, Méndez P, García L, Pérez W. Estado vacunal y motivos de no vacunación contra el virus del papiloma humano en adolescentes admitidas en el Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell. *Rev MEDICA DEL URUGUAY* [Internet]. 1 de mayo de 2018;34(2):1-6. Disponible en: <http://www.rmu.org.uy/revista/2018v2/art2.pdf>
11. Hoffman B, Schorge J, Schaffer J, Halvorson L, Bradshaw K, Cunningham F. *Ginecología de Williams*. 2da ed. McGRAW-HILL INTERAMERICANA, editor. Dallas, Texas; 2014.
12. Pinchak C, De Olivera N, Iturralde A. *Atención Pediátrica. Normas nacionales de diagnóstico, tratamiento y prevención*. 8va ed. Oficina del Libro-FEFMUR, editor. 2014.
13. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Capítulo 42 - Virus del papiloma humano [Internet]. 2020. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-42#6>
14. Asociación española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha técnica Gardasil suspensión inyectable en jeringa precargada [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/06357007/FT_06357007.html
15. Asociación española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha técnica Cervarix suspensión inyectable en jeringa precargada [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07419004/FT_07419004.html
16. Bruni L, Serrano B, Bosch X, Castellsagué X. Vacuna frente al virus del papiloma humano. Eficacia y seguridad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 1 de mayo de 2015;33(5):342-54. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.03.018>
17. Asociación española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha técnica Gardasil 9 suspensión inyectable en jeringa precargada [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151007002/FT_1151007002
18. Berois N, Heard I, Fort Z, Alonso R, Sica A, Moerzinger P, et al. Prevalence of Type-Specific HPV Infection in Uruguay. *J Med Virol*. 2014;86:647-52.
19. Ministerio de salud pública. Vacuna contra el virus del papiloma humano. Plan Nacional de Prevención Del Cáncer de Cuello Uterino. [Internet]. Montevideo, Uruguay; 2013. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/vacuna-contra-virus-del-papiloma-humano>
20. Marty R, Roze S, Bresse X, LARGERON N, Smith-Palmer J. Estimating the clinical benefits of vaccinating boys and girls against HPV-related diseases in Europe. *BMC Cancer* [Internet]. 2013;13. Disponible en:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3561184/>
21. Flagg EW, Torrone EA. Declines in anogenital warts among age groups most likely to be impacted by human papillomavirus vaccination, United States, 2006-2014. *Am J Public Health* [Internet]. 2018;108(1):112-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5719685/>
 22. Brisson M, Bénard É, Drolet M, Bogaards JA, Baussano I, Vänskä S, et al. Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models. *Lancet Public Heal* [Internet]. 2016;1(1):1-19. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(16\)30001-9](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(16)30001-9)
 23. Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, Soerdal T, Lazarus E, Chokephaibulkit K, et al. Immunogenicity of the 9-valent HPV Vaccine Using 2-Dose Regimens in Girls and Boys Vs A 3-Dose Regimen in Women. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2016;316(22):2411-21. Disponible en: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2588254?utm_campaign=articlePDF&utm_medium=articlePDFlink&utm_source=articlePDF&utm_content=jama.2016.17615
 24. Tunis M, Ismail S, Deeks S. Updated Recommendations on Human Papillomavirus (HPV) Vaccines: 9-valent HPV vaccine 2-dose immunization schedule and the use of HPV vaccines in immunocompromised populations. Vol. 28, National Advisory Committee on Immunization (NACI). 2017. 1-12 p.
 25. Gilca V, Sauvageau C, Panicker G, De Serres G, Ouakki M, Unger ER. Immunogenicity and safety of a mixed vaccination schedule with one dose of nonavalent and one dose of bivalent HPV vaccine versus two doses of nonavalent vaccine – A randomized clinical trial. *Vaccine* [Internet]. 2018;36(46):7017-24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6497054/>
 26. Giuliano AR, Isaacs-Soriano K, Torres BN, Abrahamsen M, Ingles DJ, Sirak BA, et al. Immunogenicity and safety of Gardasil among mid-adult aged men (27-45 years)-The MAM Study. *Vaccine* [Internet]. 2015;33(42):5640-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.08.072>
 27. Ferris DG, Samakoses R, Block SL, Lazcano-Ponce E, Restrepo JA, Mehlsen J, et al. 4-valent human papillomavirus (4vHPV) vaccine in preadolescents and adolescents after 10 years. *Pediatrics* [Internet]. 2017;140(6). Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/140/6/e20163947.full.pdf>
 28. Mikamo H, Yamagishi Y, Murata S, Yokokawa R, Han SR, Wakana A, et al. Efficacy,

- safety, and immunogenicity of a quadrivalent HPV vaccine in Japanese men: A randomized, Phase 3, placebo-controlled study. *Vaccine* [Internet]. 2019;37(12):1651-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.01.069>
29. Murata S, Takeuchi Y, Yamanaka K, Hayakawa J, Yoshida M, Yokokawa R, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent HPV vaccine in Japanese boys: A phase 3, open-label study. *Jpn J Infect Dis* [Internet]. 2019;72(5):299-305. Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/yoken/72/5/72_JJID.2018.448/_article
30. Derstenfeld A, Cullingham K, Ran ZC, Litvinov I V. Review of Evidence and Recommendation for Human Papillomavirus (HPV) Vaccination of Canadian Males Over the Age of 26 Years. *J Cutan Med Surg* [Internet]. 2020;24(3):285-91. Disponible en: <https://journals-sagepub-com.proxy.timbo.org.uy/doi/10.1177/1203475420911635>