

Comisión Nacional de Vacunas y Estrategias de Vacunación (CAVEI)

VACUNA CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)

El virus papiloma humano (VPH) - como principal responsable del cáncer cervicouterino - tiene gran impacto en salud humana. Actualmente existen dos vacunas disponibles comercialmente, de reconocida eficacia, que se están usando en varios países, e incluso informalmente en cierta población en Chile. El MINSAL ha planteado la necesidad de hacer un estudio sobre la pertinencia de incorporar dicha vacuna al Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI), solicitando formalmente la opinión del Comité Asesor en Vacunas y Estrategias de Inmunización (CAVEI).

Con dicho objeto el CAVEI organizó un Subcomité para analizar el tema, encabezado por la Dra. Catterina Ferreccio, una reconocida especialista en la materia. A partir de marzo 2012 se empezó a discutir en el CAVEI la conveniencia de incorporar la vacuna VPH al PNI. Se invitó a representantes de Merck Sharp & Dohme y GlaxoSmithKline - empresas que comercializan las dos vacunas existentes en el mercado, Gardasil® y Cervarix®, respectivamente - a exponer las características de ellas ante los miembros del CAVEI el 9 de mayo ppdo. Posteriormente, se ha discutido el tema en varias reuniones, llegando a la conclusión que en Chile están las condiciones técnicas y económicas para plantear la incorporación de la vacuna VPH al PNI. En estas circunstancias, se encargó a la Dra. Ferreccio que presentara un informe fundamentado de la recomendación que el CAVEI debe hacer al MINSAL, para lo cual ella contó con la colaboración de la Dra. Patricia Roessler y de la Dra. Vanessa Van De Wyngard.

Las recomendaciones que a continuación se presentan llevan implícitas la necesidad de vigilancia. Como las vacunas contra VPH tienen poco tiempo de aplicación y la investigación respectiva sigue en curso, algunas indicaciones pueden variar a la luz de nuevos resultados, por lo que debe estarse permanentemente atentos a actualización de las mismas; en particular hay alta incertidumbre sobre protección cruzada, posibilidad de aumento de genotipos no vacunales y duración de la protección a más largo plazo, todo lo cual debe ser materia de vigilancia de las infecciones prevalentes en la población vacunada y no vacunada.

A diferencia de otras vacunas del PNI, en que la vigilancia se basa en la constatación de la disminución de la incidencia de la enfermedad, el objetivo central de la vacunación contra el VPH es la prevención del cáncer cervicouterino, efecto que puede demorar más de 30 años en observarse. En este sentido, sería muy recomendable que, junto con aprobar el financiamiento para la vacunación, se destinara una proporción del mismo a financiar una vigilancia sistemática de sus resultados.

Con estos antecedentes, el CAVEI presenta las siguientes recomendaciones y sus fundamentos:

Conclusiones y Recomendaciones sobre la vacuna anti-VPH en Chile (octubre 2012)

A la fecha hay evidencia suficiente para recomendar que se incorpore la vacunación anti-VPH en los programas de vacunación chilenos con las siguientes características:

1. Vacunar solamente a niñas.
2. Aplicar las vacunas en colegios o escuelas para maximizar cobertura.
3. Aplicar la vacuna a una cohorte de niñas entre los 9 y 11 años de edad.
4. Evaluar la factibilidad económica de vacunar más de una cohorte entre los 9-13 años con el objetivo de proteger un mayor número de niñas.
5. Aplicar 2 dosis de la vacuna: meses 0-12 y vigilancia para decidir 3ª dosis, posiblemente a los 60 meses. Alternativamente, decidir por esquema de 3 dosis: 0-12-24 o 0-12-60.
6. Vigilar la inmunogenicidad de la vacuna para evaluar la evolución de los niveles de anticuerpos.
7. La información disponible indica que la vacuna bivalente produce moderada protección cruzada por los primeros cuatro años post vacunación, en mayor medida que la vacuna tetravalente, pero es incierta la duración de esta protección después de los cuatro años.
8. La mayor inmunogenicidad demostrada por la vacuna bivalente le otorga una ventaja para su uso en un esquema de dos dosis.
9. Si a la prevención del cáncer cervicouterino se agregase la prevención de condilomas acuminados como objetivo principal de esta vacunación, debiera usarse la vacuna tetravalente, administrada en tres dosis.
10. Junto con la incorporación de la vacuna anti-VPH se debe iniciar la vigilancia de las infecciones por VPH en el país.
11. Actualmente se están desarrollando múltiples estudios en forma paralela, en países desarrollados y en desarrollo, en relación a vacunación con distintas dosis, en distintos esquemas, eficacia en niñas pre-púberes, protección cruzada a largo plazo y administración concomitante con otras vacunas. Los resultados de estos estudios podrían motivar un cambio a estas recomendaciones, por lo tanto, su revisión será necesaria cuando la información se haga disponible.

PRE-INFORME: VACUNA CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)

Catterina Ferreccio Readi
Profesora Titular
Directora Magíster Epidemiología
Departamento de Salud Pública, Escuela de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile

23 de octubre de 2012

Versión editada y actualizada

Vanessa Van De Wyngard
Asistente Investigación
Departamento de Salud Pública, Escuela de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile

Colaboración:

Patricia Roessler Vergara
Inmunóloga
Hospital San Juan de Dios
Clínica Alemana

Los autores declaran no presentar conflictos de interés de ningún tipo para la preparación de esta recomendación.

Introducción y Resumen Ejecutivo

La infección por virus del papiloma humano (VPH) es una enfermedad de transmisión sexual frecuente, cuya prevalencia ha ido en incremento en Chile.¹ La mayor parte de las infecciones se resuelven espontáneamente, pero la infección persistente por 13 a 15 genotipos de VPH de alto riesgo causa cerca del 100% de los cánceres cervicouterinos, siendo los genotipos VPH16 y VPH18 responsables de alrededor del 70%; juntos son los VPH de alto riesgo más frecuentes en las mujeres chilenas de la población general¹ y en aquellas con lesiones preneoplásicas² y cáncer invasor.³ Las dos vacunas existentes, bivalente (Cervarix®, GlaxoSmithKline) y tetravalente (Gardasil®, Merck Sharp & Dohme), están dirigidas a estos dos virus; la tetravalente agrega protección contra VPH6 y VPH11, que son genotipos de bajo riesgo oncogénico asociados a condiloma acuminado.

Ambas vacunas son seguras y bien toleradas y han demostrado alta inmunogenicidad y efectiva protección contra infecciones por VPH y lesiones precancerosas en mujeres no expuestas previamente a los virus vacunales (seronegativas y ADN-negativas para VPH16 y VPH18). Existe evidencia de que la inmunogenicidad es mayor en niñas pre-púberes que reciben una dosis que en mujeres adultas con tres dosis y que la inmunogenicidad y protección contra la infección en niñas que reciben una y dos dosis es similar a la alcanzada por las que reciben tres dosis. También existe evidencia de que estas vacunas producen una mayor respuesta inmunogénica a mayor intervalo entre dosis y de que generan una respuesta inmunitaria de memoria de largo plazo. No existe suficiente evidencia de eficacia contra cáncer peneano con la vacunación de hombres.

Aunque las dos vacunas son comparables en eficacia, la vacuna bivalente presenta mejor inmunogenicidad, en términos de mayores niveles de anticuerpos y mayor duración de estos niveles; esta vacuna también genera mayor inmunidad celular, cuya significación clínica aún no es clara. Otro elemento a favor de la vacuna bivalente es que entrega mayor protección cruzada contra la infección persistente por ciertos genotipos de VPH no vacunales durante los primeros cuatro años; sin embargo, la duración de esta protección es incierta. La ventaja de la vacuna tetravalente es la protección contra condilomas acuminados, sin embargo, para valorar la importancia de ello es necesario conocer la asociación de los genotipos 6 y 11 a los condilomas en Chile; no obstante, actualmente no hay información confiable al respecto.

Existe evidencia suficiente para recomendar que se incorpore la vacunación anti-VPH a niñas pre-púberes chilenas. Se recomienda la vacunación a niñas de 9-11 años, en forma de aplicación en colegios, en dos dosis con esquema de 0-12 meses; la administración diferida de una tercera dosis podrá decidirse frente a la información que surja de la vigilancia de la evolución de los niveles de anticuerpos. Alternativamente, si se opta por 3 dosis, se recomienda considerar estos esquemas: 0-12-24 o 0-12-60 meses. Debido a las diferencias de inmunogenicidad, si se opta por un esquema de 2 dosis, es preferible elegir la vacuna bivalente; si se opta por un esquema de 3 dosis, cualquier vacuna es elegible.

Las mujeres vacunadas deberán continuar en el programa de tamizaje para cáncer cervicouterino, ya que ellas podrán desarrollar lesiones precancerosas y cáncer por genotipos distintos de los de la vacuna.

Como en todo programa de vacunación, será necesario implementar una vigilancia de las infecciones por VPH para asegurar la efectividad del programa e identificar un posible remplazo viral.

La estrategia de vacunación será eficaz en la prevención del cáncer cervicouterino en las mujeres que hoy están en edad pre-puberal, observándose el impacto en lesiones precancerosas en 15 a 20 años; el impacto en mortalidad se observará 35 a 40 años más tarde (cuando ellas tengan > 50 años de edad). Por ello, junto con implementar la vacunación, debe reforzarse el programa de tamizaje de lesiones precancerosas si se desea documentar una disminución de la mortalidad en un plazo menor.

Panorama epidemiológico de la enfermedad o condición a prevenir

El cáncer cervicouterino mata a más de 600 mujeres al año en Chile y es la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres en edad reproductiva. La tasa de mortalidad por este cáncer (7.6/100.000 mujeres)^{4a} es cuatro veces mayor que la de países desarrollados y presenta una marcada estratificación social, con tasas ajustadas por edad de <2/100.000 en mujeres con educación media completa y >12/100.000 en mujeres con menos de 8 años de escolaridad;⁵ asimismo, presenta alta variabilidad entre los servicios de salud/regiones, desde 5.4/100.000 en la RM hasta 10.1/100.000 en la Región IX.^{4b} Mientras que las mujeres de nivel socioeconómico alto tienen acceso a las nuevas herramientas de prevención en base al virus del papiloma humano (VPH), vacuna y tamizaje, las mujeres de nivel socioeconómico bajo sólo tienen acceso al Papanicolaou, que en un estudio reciente demostró tener una sensibilidad menor al 40%.⁵ Dado que la vacuna anti-VPH está ampliamente disponible y en uso en el sector privado, es importante plantearse una estrategia de prevención primaria que cubra a las mujeres del sistema público para no aumentar aún más la inequidad anteriormente descrita.

Vacunas existentes en el mercado global y aprobadas en el entorno local

Existen dos vacunas contra VPH:

- Vacuna tetravalente (VPH 6, 11, 16 y 18): Gardasil® de Merck Sharp & Dohme.
- Vacuna bivalente (VPH 16 y 18): Cervarix® de GlaxoSmithKline.

Ambas están elaboradas a partir de la proteína L1 de la cápside viral en la forma de partículas similares a virus (VLP); no contienen productos biológicos vivos ni DNA viral. Su mecanismo de acción no está completamente definido, pero parece estar relacionado a una inducción de la inmunidad humoral a través de la producción de células B de memoria y anticuerpos neutralizantes contra proteínas de la cápside, así como una inducción de la inmunidad celular a través de la estimulación de linfocitos T CD4. No contienen antibióticos, tiomersal u otros preservativos. Ambas están disponibles en frascos de un solo uso o en jeringas pre-llenadas; la bivalente también está disponible en presentación de dos dosis. Deben mantenerse entre 2–8 °C (sin congelar). Su administración es intramuscular. Las vacunas son de acción profiláctica solamente, por lo que la vacunación debe realizarse antes de la exposición al VPH, es decir, antes del inicio de actividad sexual.⁶

Revisión de cada una de ellas desde el punto de vista de su naturaleza biotecnológica, inmunogenicidad, eficacia, seguridad y fármaco-economía

I. Naturaleza Biotecnológica

Tetraivalente (Gardasil®)		Bivalente (Cervarix®)	
Composición	VLP L1 VPH 6/11/16/18	Composición	VLP L1 VPH 16/18
Dosis 0.5 ml	VPH 6: 20 µg VPH 11: 40 µg VPH 16: 40 µg VPH 18: 20 µg	Dosis 0.5 ml	VPH 16: 20 µg VPH 18: 20 µg
Adyuvante	AAHS: 225 µg hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo	Adyuvante	AS04: 500 µg hidróxido de aluminio + 50 µg monofosforil lípido A
Tecnología recombinante	Sistema de expresión en levadura <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Tecnología recombinante	Sistema de expresión de baculovirus en células de insecto <i>Trichoplusia ni</i>

II. Inmunogenicidad

II-a. Respuesta inmune contra VPH16 y VPH18

Ambas vacunas inducen títulos de anticuerpos 10-100 veces mayores a los producidos en la infección natural.^{7,8} Las mujeres vacunadas entre los 9-10 y 14-15 años alcanzan títulos de anticuerpos significativamente mayores que las mujeres vacunadas a mayor edad.⁸⁻¹¹

Comparación directa de la respuesta inmune en estudio cara a cara:

Tetraivalente (Gardasil®)		Bivalente (Cervarix®)	
<u>Seropositividad y Título de anticuerpos neutralizantes 2 años post-vacuna (n: 238, 18-26 años):¹²</u>			
	% (IC 95%)	MG (IC 95%)	
VPH16:	98.3 (93.9-99.8)	1135 (870-1481)	VPH16: 100 (97.0-100) 5060 (4080-6274)
VPH18:	85.3 (77.6-91.2)	196 (149-259)	VPH18: 100 (97.0-100) 1710 (1368-2137)
<u>Respuesta específica de células B de memoria 2 años post-vacuna: % mujeres con respuesta (n: 72)¹²</u>			
VPH16:	67	VPH16:	83
VPH18:	53	VPH18:	76
			p=0.2122 p=0.0489
<u>Respuesta específica de células T CD4+ 2 años post-vacuna: % mujeres con respuesta (n: 60)¹²</u>			
VPH16:	60	VPH16:	91
VPH18:	40	VPH18:	74
			p=0.0128 p=0.0152
<u>Positividad de anticuerpos neutralizantes en secreciones cervicovaginales 1.5 años post-vacuna: %¹³</u>			
VPH16:	14.0	VPH16:	20.9
VPH18:	0.0	VPH18:	7.0

Comparación de la evolución de la respuesta inmune en estudios independientes de cada vacuna:

Tetravalente (Gardasil®)			Bivalente (Cervarix®)		
<u>Evolución de Seropositividad y Título de anticuerpos:</u>					
<u>FUTURE I-II (n: 2330-2800, serología: cLIA)¹⁴</u>			<u>HPV001/007/023 (n: 25-46, serología: PBNA)⁴⁶</u>		
<u>VPH16</u>	% (IC 95%)	MG (IC 95%)	<u>VPH16</u>	% (IC 95%)	MG (IC 95%)
mes 7:	99.8 (99.5-99.9)	2294 (2185-2408)	mes 7:	100 (92.3-100)	25771 (18384-36126)
año 2:	99.4 (99.0-99.6)	460 (441-481)	año 3:	100 (86.3-100)	2788 (1750-4442)
año 4:	98.4 (97.8-98.9)	335 (319-351)	año 9:	100 (88.4-100)	1550 (1028-2337)
<u>VPH18</u>			<u>VPH18</u>		
mes 7:	99.5 (99.1-99.7)	462 (444-480)	mes 7:	100 (92.3-100)	16776 (11701-24052)
año 2:	71.6 (69.9-73.4)	52 (49-55)	año 3:	100 (86.3-100)	1067 (624-1823)
año 4:	60.3 (58.4-62.2)	34 (32-36)	año 9:	100 (88.4-100)	552 (359-850)
En un seguimiento a 5 años (n: 80) los niveles de anticuerpos se mantuvieron muy superiores a los de la infección natural para VPH16, pero para VPH18 los niveles fueron similares a ésta. ¹⁵			En un seguimiento de hasta 9.4 años (n: 304) todas las mujeres permanecieron seropositivas para VPH16 y VPH18 con niveles de anticuerpos al menos 4 veces los de la infección natural. ¹⁶		

II-b. Respuesta inmune contra VPH31 y VPH45

Con ambas vacunas se ha observado respuesta inmunogénica, aunque en menor medida, contra genotipos de VPH oncogénicos no incluidos en la vacuna, VPH31 y VPH45; estos dos genotipos son los que con más frecuencia, después de VPH16 y VPH18, se encuentran asociados a cáncer invasor en mujeres chilenas.²⁰

Comparación directa de la respuesta inmune en estudio cara a cara:

Tetravalente (Gardasil®)		Bivalente (Cervarix®)	
<u>Seropositividad para anticuerpos neutralizantes 2 años post-vacuna (n: 45, 18-26 años): % mujeres seropositivas²¹</u>			
VPH31: 27		VPH31: 35	
VPH45: 0		VPH45: 13	
<u>Respuesta específica de células B de memoria 2 años post-vacuna (n: 75): % mujeres con respuesta²¹</u>			
VPH31: 63		VPH31: 64	
VPH45: 50		VPH45: 51	
<u>Respuesta específica de células T CD4+ 2 años post-vacuna (n: 64): % mujeres con respuesta²¹</u>			
VPH31: 43		VPH31: 87	p=0.0009
VPH45: 38		VPH45: 63	p=0.0793

III. Eficacia

Considerando que no es posible evaluar en forma directa la capacidad de las vacunas para prevenir el cáncer de cuello uterino, las autoridades regulatorias han aceptado que la eficacia sea evaluada utilizando los eventos previos al cáncer, como son las infecciones persistentes y las neoplasias intraepiteliales (NIE) de distinto grado.

III-a. Protección contra lesiones cervicales asociadas a genotipos vacunales

Tetravalente (Gardasil®)		Bivalente (Cervarix®)	
<u>Protección contra lesiones asociadas a VPH16/18 (población <i>naive</i>): % eficacia (IC 95%)</u>			
<u>3.6 años post-vacuna</u>			
<u>FUTURE I-II (n: 9,296)¹⁷</u>		<u>PATRICIA (n: 10,918)¹⁸</u>	
NIE2:	100 (91.4-100)	NIE2+:	99.0 (94.2-100)
NIE3:	100 (90.5-100)	NIE3+:	100 (85.5-100)
AIS:	100 (<0-100)	AIS:	100 (15.5-100)
Ambas vacunas han demostrado protección a largo plazo contra NIE2+ asociadas a VPH 16/18:			
7.0 años ¹⁹		9.4 años ¹⁶	

III-b. Protección contra lesiones cervicales independiente de VPH causal

Tetravalente (Gardasil®)		Bivalente (Cervarix®)	
<u>Protección contra total de lesiones independiente de VPH causal (población <i>naive</i>): % eficacia (IC 95%)</u>			
<u>3.6 años post-vacuna</u>			
<u>FUTURE I-II (n: 9,296)¹⁷</u>		<u>PATRICIA (n: 10,918)¹⁸</u>	
NIE2:	42.9 (20.2-59.5)	NIE2+:	64.9 (52.7-74.2)
NIE3:	43.0 (13.0-63.2)	NIE3+:	93.2 (78.9-98.7)
AIS:	100 (<0-100)	AIS:	100 (31.0-100)
<u>9 años post-vacuna</u>			
		<u>HPV001/007/023 (n: 431)⁴⁶</u>	
NIE2:	n/i	NIE2+:	52.6 (-52.3-87.3)
NIE3:	n/i	NIE3+:	n/i
AIS:	n/i	AIS:	n/i
n/i: no se reporta información			

Con ambas vacunas se reportó protección parcial contra el total de lesiones independiente de VPH causal a 4 años de seguimiento, siendo mayor para la vacuna bivalente. Otro estudio de la vacuna bivalente con seguimiento a 9 años mostró protección parcial contra NIE2+ similar a la observada a 4 años, pero, por su bajo tamaño muestral (aprox. 200 mujeres por grupo), carece de poder estadístico para este análisis. No se reporta información de protección contra total de lesiones a >4 años de la vacuna tetravalente.

III-c. Protección contra infección persistente por genotipos no vacunales

Tetravalente (Gardasil®)		Bivalente (Cervarix®)	
<u>Protección contra infección persistente ≥6 meses por genotipos no vacunales (población <i>naive</i>): % eficacia (IC 95%)</u>			
<u>4 años post-vacuna</u>			
<u>FUTURE I-subgrupo (n: 2,068)²²</u>		<u>PATRICIA (n: 10,826)²³</u>	
		<u>GUANACASTE (n: 5,312)⁴⁸</u>	
VPH31:	46.2 (15.3-66.4)	VPH31:	77.1 (67.2-84.4)
VPH33:	28.7 (-45.1-65.8)	VPH33:	64.7 (42.6-78.9)
VPH45:	7.8 (-67.0-49.3)	VPH33:	32.1 (-41.1-68.2)
VPH52:	18.4 (-20.6-45.0)	VPH45:	79.0 (61.3-89.4)
		VPH52:	73.0 (45.3-87.8)
			19.6 (-8.1-40.4)
<u>9 años post-vacuna</u>			
		<u>HPV001/007/023 (n: 430)⁴⁶</u>	
VPH31:	n/i	VPH31:	10.3 (-235.6-76.0)
VPH33:	n/i	VPH33:	-37.1 (-560.4-67.5)
VPH45:	n/i	VPH45:	-52.7 (-883.5-70.3)
VPH52:	n/i	VPH52:	3.7 (-82.9-49.1)
n/i: no se reporta información			

Con ambas vacunas se reportó protección parcial contra infección persistente por algunos genotipos oncogénicos no vacunales a 4 años de seguimiento, siendo mayor para la vacuna bivalente. Un meta-análisis publicado recientemente⁵⁰ sugiere una caída de esta protección cruzada 9 años post vacunación con la vacuna bivalente; dicho análisis se basa en el seguimiento de sólo 430 mujeres (Tabla III-c), careciendo de poder estadístico para evaluar protección cruzada. No se reporta información de protección cruzada a >4 años de la vacuna tetravalente. Por lo tanto, en la práctica no se dispone de información confiable sobre la duración de esta protección.

III-d. Protección contra lesiones cervicales asociadas a genotipos no vacunales

Tetravalente (Gardasil®)		Bivalente (Cervarix®)	
<u>Protección contra lesiones cervicales por genotipos no vacunales (población <i>naive</i>): % eficacia (IC 95%)</u>			
<u>4 años post-vacuna</u>			
<u>FUTURE I-II (n: 9,296)⁴⁷</u>		<u>PATRICIA (n: 10,918)²³</u>	
<u>NIE2+</u>		<u>NIE2+</u>	
10 genotipos:	4.9 (-36.6-33.9)	12 genotipos:	17.1 (-25.5-45.4)
VPH31:	57.4 (-2.0-83.9)	VPH31:	83.4 (43.3-96.9)
VPH33:	-21.6 (-214.2-51.9)	VPH33:	76.3 (35.5-93.0)
VPH45:	no evaluable	VPH45:	100 (-429.7-100)
VPH52:	-1.3 (-111.0-51.4)	VPH52:	-132.3 (-637.5-16.2)
<u>NIE3+</u>	n/i	<u>NIE3+</u>	
		12 genotipos:	81.9 (17.1-98.1)
<u>9 años post-vacuna</u>			
		<u>HPV001/007/023 (n: 486)⁴⁶</u>	
<u>NIE2+</u>		<u>NIE2+</u>	
10 genotipos:	n/i	12 genotipos:	40.6 (-105.8-84.7)
VPH31:	n/i	VPH31:	100 (-3598.8-100)
VPH33:	n/i	VPH33:	-90.4 (-11130.2-90.1)
VPH45:	n/i	VPH45:	no evaluable
VPH52:	n/i	VPH52:	68.3 (-295.-99.4)
<u>NIE3+</u>	n/i	<u>NIE3+</u>	n/i
n/i: no se reporta información			

En el seguimiento a 4 años de la vacuna bivalente la protección contra lesiones asociadas al conjunto de genotipos no vacunales estudiados no alcanzó significancia estadística para NIE2+, pero sí para NIE3+; además, se observó protección parcial significativa contra NIE2+ por VPH31 y VPH33 individualmente. La vacuna tetravalente no mostró protección cruzada significativa a 4 años. El único estudio a 9 años de la vacuna bivalente, como se mencionó anteriormente, no tiene suficiente poder estadístico para este análisis. No se reporta información de protección contra lesiones por genotipos no vacunales a >4 años de la vacuna tetravalente.

IV. Seguridad

Con las dos vacunas los eventos adversos graves son de muy baja frecuencia y similares al grupo control. La seguridad es satisfactoria, con muy escasos eventos adversos serios relacionados a la vacuna (bronco-espasmo, gastroenteritis, cefalea, hipertensión arterial, dolor y compromiso de la movilidad articular en sitio de inyección, hipersensibilidad a la inyección, calofríos, cefalea, fiebre); no ha habido muertes relacionadas a la vacuna.²⁴ Ambas vacunas están contraindicadas en el embarazo.

Tetravalente (Gardasil®)		Bivalente (Cervarix®)	
<u>Síntomas locales dentro de los 7 días post-vacuna: % (IC 95%)</u> ²⁵ (comparación cara a cara)			
3.4 (2.0-5.4)	Dolor que interfiere con actividad normal	17.4 (14.2-20.9)	
25.6 (21.9-29.5)	Eritema	44.3 (40.0-48.6)	
0.6 (0.1-1.7)	Aumento de volumen	1.0 (0.3-2.2)	
Todos los síntomas locales son transitorios (duración media \leq 3.3 días) y se resuelven espontáneamente sin secuelas.			
<u>Síntomas generales dentro de los 7 días post-vacuna: % (IC 95%)</u> ²⁵ (comparación cara a cara)			
15.4 (12.48-18.8)	Artralgia	21.7 (18.2-25.4)	
39.8 (35.6-44.1)	Fatiga	49.8 (45.5-54.2)	
11.0 (8.5-14.0)	Fiebre	14.4 (11.6-17.7)	
26.5 (22.7-30.5)	Molestias gastrointestinales	32.7 (28.7-36.9)	
41.9 (37.6-46.3)	Cefalea	47.5 (43.2-51.9)	
19.6 (16.3-23.3)	Mialgia	27.6 (23.8-31.6)	
3.4 (2.0-5.4)	Exantema	4.8 (3.1-6.9)	
4.0 (2.5-6.0)	Urticaria	4.9 (3.3-7.2)	
La mayoría de los síntomas generales son transitorios (duración media \leq 2.7 días) y de severidad leve a moderada.			

V. Coadministración

Para las dos vacunas se ha demostrado que la administración concomitante con vacunas comunes en la infancia es generalmente bien tolerada y no deteriora significativamente la respuesta inmune a cualquiera de las vacunas; la coadministración se ha estudiado con las siguientes vacunas:

Tetravalente (Gardasil®)	Bivalente (Cervarix®)
<ul style="list-style-type: none"> · Hepatitis B²⁶ · Difteria, Tétanos, Pertussis, Poliomielitis²⁷ · Difteria, Tétanos, Pertussis + Meningococo²⁸ 	<ul style="list-style-type: none"> · Difteria, Tétanos, Pertussis, Poliomielitis²⁹ · Difteria, Tétanos, Pertussis y/o Meningococo³⁰

VI. Fármaco-economía

Un estudio reciente de costo-efectividad de la vacuna anti-VPV en Chile realizado por el Departamento de Economía de la Salud del Ministerio de Salud concluyó que la vacuna sería muy costo-efectiva si tuviese un precio igual o menor a US\$17.86/dosis.³¹ El fondo rotatorio de la Organización Mundial de la Salud ofrece ambas vacunas a un precio considerablemente menor que el costo en el sector privado para países que implementen la vacuna en su programa nacional de salud; los valores para el año 2012 son los siguientes:³²

Tetravalente (Gardasil®)	Bivalente (Cervarix®)
US\$ 14,24/dosis	US\$ 13,48/dosis

Análisis comparativo con vacunas en competencia-Juicio de valor

Las dos vacunas producen niveles de anticuerpos varias veces mayores que la infección natural, ambas han demostrado eficacias cercanas al 100% para prevenir la infección por los tipos vacunales en mujeres vírgenes al virus y ambas presentan reacciones adversas similares.

La vacuna bivalente, sin embargo, produce un nivel significativamente mayor de anticuerpos contra VPH16 y VPH18 y una mayor respuesta de inmunidad celular contra estos virus (posiblemente explicado por las características del adyuvante de la vacuna), lo que podría traducirse en una mayor duración de la protección. Además, es frecuente que el grupo de mayor riesgo no complete las tres dosis correspondientes y la vacuna más inmunogénica otorgaría más seguridad de dejar protegidas a las personas que sólo reciban una o dos dosis. En relación a ello, la vacuna bivalente ha demostrado tener similar eficacia contra la infección persistente por VPH16/18 al administrarse una, dos y tres dosis; no se encontraron estudios que reporten la eficacia de la vacuna tetravalente al administrarse menos dosis. Por otro lado, en un estudio de más de 10.000 mujeres con seguimiento de hasta cuatro años post vacunación, la vacuna bivalente demostró una mayor eficacia contra el total de lesiones de alto grado independiente de VPH causal y contra lesiones e infección persistente por genotipos oncogénicos no vacunales frecuentemente asociados a cánceres cervicouterinos en Chile; también demostró protección contra NIE3+ por un conjunto de 12 genotipos no vacunales. Otro estudio de la vacuna bivalente, de alrededor de 400 mujeres seguidas hasta nueve años post vacunación, no demostró protección significativa contra lesiones e infección por genotipos no vacunales; sin embargo, este estudio no tiene poder estadístico para evaluar protección cruzada por el bajo número de mujeres estudiadas.

La ventaja de la vacuna tetravalente desde el punto de vista de la salud pública es su protección contra dos genotipos no oncogénicos causantes de condilomas acuminados, una enfermedad de transmisión sexual de alta prevalencia; no obstante, esta protección adicional no logra compensar por la potencial pérdida de protección contra virus oncogénicos, en particular si se considera un esquema de dos dosis. Para valorar la importancia de la prevención de los condilomas, es necesario disponer de información sobre la enfermedad en Chile; sin embargo, actualmente no hay información confiable respecto a la magnitud del problema de condilomas acuminados y su asociación a los genotipos 6 y 11. El único estudio disponible sobre genotipos de VPH en condilomas en Chile encontró que sólo 52,8% de los casos estaba asociado a los genotipos 6 u 11, en tanto que 35,1% sólo tenía genotipos 16 o 18; 5,9% tenía otros tipos de VPH y 5,4% era negativo para los VPH estudiados.⁴⁹ Estos resultados indican una prevalencia de VPH6 y VPH11 muy inferior a lo reportado en la literatura internacional, por lo que se requiere realizar nuevos estudios para confirmar la importancia de estos genotipos en Chile.

Dado lo anterior, sería preferible implementar la vacuna más inmunogénica, en este caso, la vacuna bivalente, especialmente si se opta por un esquema de dos dosis. Si se elige la vacuna tetravalente, no sería recomendable administrar solo dos dosis.

Esquemas de Administración

Los laboratorios productores recomiendan los siguientes esquemas:

	Tetraivalente (Gardasil® MSD)	Bivalente (Cervarix® GSK)
Esquema	0-2-6 meses	0-1-6 meses

No obstante, varios países han seguido estrategias alternativas a las propuestas por los laboratorios productores, variando el número de dosis y el intervalo entre ellas, con el objetivo de aumentar la cobertura y lograr una mayor eficiencia del programa de vacunación. Los sistemas públicos de salud han fundamentado su decisión de modificar el esquema en la evidencia de inmunogenicidad mantenida en el tiempo; en la evidencia de que la vacuna induce memoria inmune, generándose más anticuerpos a mayor intervalo entre dosis; y en que esta modificación se acompaña de la implementación de un sistema de vigilancia de inmunogenicidad de la vacuna, de modo de administrar un refuerzo cuando el sistema de vigilancia lo indique.

Vacuna bivalente:

Los resultados del monitoreo de anticuerpos del programa de vacunación en México con la vacuna bivalente demostraron que a los 7 meses la inmunogenicidad para VPH16 y VPH18 tras la administración de dos dosis en niñas de 9-10 años (población blanco de programas de vacunación) no fue inferior a la observada tras tres dosis en mujeres de 18-25 años (edad en que eficacia está demostrada).³³

Nivel de anticuerpos contra genotipos vacunales 7 meses post vacuna bivalente. Comparación de 2 versus 3 dosis en mujeres jóvenes y pre-púberes. México.					
Número de dosis	Edad (años)	Anticuerpos anti-VPH16		Anticuerpos anti-VPH18	
		media geom.	IC 95%	media geom.	IC 95%
2	9 - 10	9500.9	8862.1-10185.7	5678.0	5316.6-6064.0
3	18 - 25	7057.2	6302.5 - 7902.3	4030.4	3666.8-4430.1

Igualmente, un estudio de la vacuna bivalente realizado en Canadá y Alemania reportó que a los 24 meses la inmunogenicidad para VPH16 y VPH18 con el esquema de dos dosis administrado a niñas de 9-14 años no fue inferior que con el esquema de tres dosis administrado a mujeres de 15-25 años.³⁴

Nivel de anticuerpos contra genotipos vacunales 24 meses post vacuna bivalente. Comparación de 2 versus 3 dosis en mujeres jóvenes y pre-púberes. Canadá y Alemania.					
Número de dosis	Edad (años)	Anticuerpos anti-VPH16		Anticuerpos anti-VPH18	
		media geom.	IC 95%	media geom.	IC 95%
2	9 - 14	1702	1416-2045	702	563-876
3	15 - 25	1865	1505-2311	728	588-900

Un estudio de la vacuna bivalente en Costa Rica reportó una eficacia similar para prevenir infección persistente por VPH16/18 para una, dos y tres dosis.³⁵

Eficacia contra infección persistente ≥ 1 año por genotipos vacunales, hasta 4 años post vacuna bivalente. Comparación de 1, 2 y 3 dosis en mujeres jóvenes. Costa Rica.			
Número de dosis	Brazo del estudio	Infección persistente (%)	Eficacia, IC 95% (%)
3	control	4.4	80.9 (71.1-87.7)
	vacuna	0.85	
2	control	4.5	84.1 (50.2-96.3)
	vacuna	0.71	
1	control	5.3	100 (66.5-100)
	vacuna	0.0	

Vacuna tetravalente:

Un estudio de la vacuna tetravalente en Canadá reportó que a los 24 meses la inmunogenicidad para VPH16 y VPH18 con el esquema de dos dosis administrado a niñas de 9-13 años no fue inferior que con el esquema de tres dosis administrado a mujeres de 16-26 años.³⁶

Razón de la media geométrica de anticuerpos 24 meses post 2 dosis (9-13 años) versus 3 dosis (16-26 años) de vacuna tetravalente. Canadá.		
genotipo vacunal	razón 2/3	IC 95%
VPH 16	1.76	1.14-2.22
VPH 18	1.46	1.06-2.01

Actualmente hay un estudio multicéntrico en curso para evaluar la eficacia comparativa de dos versus tres dosis de la vacuna tetravalente para prevenir infecciones persistentes, lesiones cervicales precancerosas y cáncer invasor en India.³⁷

Intervalo entre dosis:

En base a la experiencia con otras vacunas se sabe que dosis muy cercanas pueden producir inmunotolerancia y que un mayor intervalo produciría una mayor respuesta inmune.³⁸ Aunque con intervalos largos se corre el riesgo de una infección intercurrente, en el caso particular de esta vacuna en que la exposición no se espera antes de los 15 años de edad (edad media de inicio de la actividad sexual en mujeres chilenas: 17.1 años³⁹), el riesgo de infección entre dosis sería mínimo; más aún si se utiliza la vacuna bivalente que demostró protección con solo una dosis. Por otro lado, la administración anual de las dosis otorga ventajas prácticas económicas y de aceptabilidad.

Un estudio de la vacuna tetravalente realizado en Vietnam reportó que al aumentar el intervalo entre la primera y segunda dosis, la respuesta inmunogénica post-segunda dosis fue mayor:⁴⁰

Inmunogenicidad de diversos intervalos entre la 1ª y 2ª dosis de vacuna tetravalente en mujeres prepúberes. Vietnam.				
Mes 2ª dosis	Anticuerpos anti-VP16 pre-3ª dosis		Anticuerpos anti-VP18 pre-3ª dosis	
	media geom.	IC 95%	media geom.	IC 95%
2	656.7	573.2-752.4	77.2	66.9-89.0
3	880.6	776.3-998.9	100.8	85.9-118.4
6	920.6	747.9-1133.2	135.0	111.8-163.1
12	1581.3	1373.1-1821.1	191.1	163.0-224.1

Por otro lado, un estudio multicéntrico de la vacuna tetravalente demostró que la administración de una dosis extra a los 60 meses generó una importante respuesta inmunitaria de memoria, con niveles de anticuerpos que superaron los medidos después de las primeras tres dosis:⁴¹

Inmunogenicidad de una dosis de refuerzo a los 60 meses de la vacuna tetravalente en mujeres jóvenes. Multicéntrico.				
Dosis vacuna / Mes medición post 1ª dosis	Anticuerpos anti-VP16		Anticuerpos anti-VP18	
	media geom.	IC 95%	media geom.	IC 95%
3 dosis / mes 7	3870.0	3157.0-4744.0	741.2	576.8-952.4
3 dosis + 1 refuerzo / mes 61	5714.0	3829.7-8525.4	1230.0	904.5-1672.5

Los esquemas alternativos elegidos por distintos sistemas de salud pública en sus programas de vacunación anti-VP18 se resumen a continuación:

- Canadá, Quebec: meses 0-6-60, a los 9-10 años.⁴²
- Canadá, Bristish Columbia: meses 0-6 y vigilancia para decidir la tercera dosis (a los 60 meses), a los 9-13 años.⁴³
- México: meses 0-6-60, a los 9 años.⁴⁴

Cabe notar que cuando estos países introdujeron el concepto de dos dosis como primovacación, aún no existía evidencia de que la inmunogenicidad obtenida era muy superior al administrar la segunda dosis a los 12 meses en comparación con los 6 meses.

Vacunación en hombres

La eficacia de la vacunación en hombres solamente ha sido estudiada para la vacuna tetravalente y existen muy pocos estudios al respecto. El cáncer anogenital es una enfermedad de baja incidencia; un estudio con seguimiento de 3 años de 4065 hombres⁴⁵ demostró una eficacia de 90% contra condilomas acuminados, pero no demostró eficacia contra cáncer, ya que el grupo control solamente desarrolló una neoplasia intraepitelial grado 2/3 y ningún cáncer. Por otro lado, este estudio demostró una eficacia de 86% contra infección persistente por VPH6/11/16/18; sin embargo, el uso de la reducción de infecciones persistentes como indicador de protección contra cáncer es menos certero en hombres, ya que, a diferencia del caso de las mujeres, el conocimiento que existe sobre la historia natural de la infección por VPH y su progresión a cáncer en hombres es insuficiente.

Cabe destacar además que las cifras de eficacia antes mencionadas corresponden a hombres que recibieron las tres dosis de la vacuna; en aquéllos que no completaron el esquema, la eficacia fue significativamente menor (condilomas acuminados 67%, infección persistente 48%), a diferencia de lo que ocurre en el caso de las mujeres.

Por lo tanto, dada la información actualmente disponible, no se recomienda implementar la vacunación en hombres. Será necesario revisar esta recomendación una vez que exista mayor evidencia.

Referencias

1. Ferreccio C, Van De Wyngard V, Olcay F, Domínguez M, Puschel K, Corvalán A, et al. High-risk HPV infection after five years in a population-based cohort of Chilean women. *Infectious Agents and Cancer*, 2011; 6: 21.
2. Ili C, Brebi P, López J, García P, Leal P, Suarez E, et al. Genotyping of human papillomavirus in cervical intraepithelial neoplasia in a high-risk population. *J Med Virol*, 2011; 83: 833-837.
3. Roa J, Garcia P, Gómez J, Fernández W, Gaete F, Espinoza A, et al HPV genotyping from invasive cervical cancer in Chile. *Int J Gynaecol Obstet*, 2009; 105: 150-153.
4. Ministerio de Salud de Chile. Departamento de Estadísticas e Información de Salud.
 - a. Mortalidad por causas, según sexo, Chile 2000-2009. http://deis.minsal.cl/vitales/Mortalidad_causa/Chile.htm
 - b. Defunciones por tumor maligno del cuello del útero, según región de residencia. <http://www.deis.cl/estadisticas-mortalidad/>
5. Ferreccio C, Barriga M, Lagos M, Ibáñez C, Poggi H, González F et al. Screening Trial of Human papillomavirus for early detection of cervical cancer in Santiago, Chile. Publicación aprobada en *Int J Cancer*, 2012.
6. Organización Mundial de la Salud. Human papillomavirus vaccines WHO position paper. *WHO Weekly epidemiological record*, 2009; 15: 118-131.
7. Villa L, Costa R, Petta C, Andrade R, Ault K, Giuliano A, 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: 271-78.
8. Petäjä T, Pedersen C, Poder A, Strauss G, Catteau G, Thomas F, et al. Long-term persistence of systemic and mucosal immune response to HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in preteen/adolescent girls and young women. *Int J Cancer*, 2011; 129: 2147-57.
9. Block S, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti K, Colin D, et al. Comparison of the Immunogenicity and Reactogenicity of a Prophylactic Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) L1 Virus-Like Particle Vaccine in Male and Female Adolescents and Young Adult Women. *Pediatrics*, 2006; 118: 2135-45.

10. Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa L, Nolan T, Marchant C, Radley D, et al. Impact of Baseline Covariates on the Immunogenicity of a Quadrivalent (Types 6, 11, 16, and 18) Human Papillomavirus Virus-Like-Particle Vaccine. *J Infect Dis*, 2007; 196: 1153-62.
11. Pedersen C, Petaja T, Strauss G, Rumke H, Poder A, Richardus J, et al. Immunization of Early Adolescent Females with Human Papillomavirus Type 16 and 18 L1 Virus-Like Particle Vaccine Containing AS04 Adjuvant. *J Adolescent Health*, 2007; 40: 564-571.
12. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Fox B, Scholar S, et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine. Follow-up from months 12-24 in Phase III randomized study of healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccines*, 2011; 7: 1343-1358.
13. Einstein MH. Immunogenicity comparison of two prophylactic human papillomavirus cervical cancer vaccines at month 18. *Eurogin 2010, Montecarlo*; PS 3-4.
14. Joura E, Kjaer S, Wheeler C, Sigurdsson K, Iversen O-E, Hernandez-Avila M, et al. HPV antibody levels and clinical efficacy following administration of a prophylactic quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine*, 2008; 26: 6844-6851.
15. Villa L, Costa R, Petta C, Andrade R, Paavonen J, Iversen OE, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Brit J Cancer*, 2006; 95: 1459-1466.
16. Naud. HPV-16/18 vaccine: sustained immunogenicity and efficacy up to 9.4 years. *Twenty-seventh International Papillomavirus Conference, Berlin*, 2011; O-18.04.
17. Muñoz N, Kjaer S, Sigurdsson K, Iversen O, Hernandez M, Wheeler C, et al. Impact of Human Papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 Vaccine on All HPV-Associated Genital Diseases in Young Women. *J Natl Cancer Inst*, 2010; 102: 325-339.
18. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsagué X, 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; 13: 89-99.
19. Kjaer. An evaluation of the long-term effectiveness, immunogenicity, and safety of Gardasil™ in previously vaccinated women. *Eurogin 2011, Lisbon*; PS 2-6.
20. Roa J, García P, Gómez J, Fernández W, Gaete F, Espinoza A, et al. HPV genotyping from invasive cervical cancer in Chile. *Int J Gynecol Obstet*, 2009; 105: 150-153.
21. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Fox B, Scholar S, et al. Comparison of the immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and the HPV-6/11/16/18 vaccine for oncogenic non-vaccine types HPV-31 and HPV-45 in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccines*, 2011; 7: 1359-1373.
22. Brown D, Kjaer S, Sigurdsson K, Iversen O, Hernandez M, Wheeler C, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naïve women aged 16-26 years. *J Infect Dis*, 2009; 199: 926-35.
23. Wheeler C, Castellsagué X, Garland S, Szarewski A, Paavonen J, Naud P, et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4 year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol*, 2012; 13: 100-10.
24. Lu B, Kumar A, Castellsagué X, Giuliano AR. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis. *BMC Infect Dis*, 2011; 11:13.
25. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Edwards RP, Zepp F, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix™ and Gardasil® human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccines*, 2009; 5: 705-719.
26. Wheeler CM, Bautista OM, Tomassini JE, Nelson M, Sattler CA, Barr E, et al. Safety and immunogenicity of co-administered quadrivalent human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) and hepatitis B (HBV) vaccines. *Vaccine*, 2008; 26: 686-696.
27. Vesikari T, Van Damme P, Lindblad N, Pflertschinger U, Radley D, Ryan D, et al. An Open-Label, Randomized, Multicenter Study of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6/11/16/18) Vaccine Given Concomitantly With Diphtheria, Tetanus, Pertussis, and Poliomyelitis Vaccine in Healthy Adolescents 11 to 17 Years of Age. *Pediatr Infect Dis J*, 2010; 29: 314-318.

28. Reisinger KS, Block SL, Collins-Ogle M, Marchant C, Catlett M, Radley D, et al. Safety, Tolerability, and Immunogenicity of Gardasil Given Concomitantly With Menactra and Adacel. *Pediatrics*, 2010; 125: 1142-1151.
29. García-Sicilia J, Schwarz TF, Carmona A, Peters K, Malkin JE, Tran PM, et al. Immunogenicity and Safety of Human Papillomavirus-16/18 AS04-Adjuvanted Cervical Cancer Vaccine Coadministered With Combined Diphtheria-Tetanus-Acellular Pertussis-inactivated Poliovirus Vaccine to Girls and Young Women. *J Adolescent Health*; 2010; 46: 142-151.
30. Wheeler CM, Harvey BM, Pichichero ME, Simon MW, Combs SP, Blatter MM, et al. Immunogenicity and Safety of Human Papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted Vaccine Coadministered With Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis Vaccine and/or Meningococcal Conjugate Vaccine to Healthy Girls 11 to 18 Years of Age. *Pediatr Infect Dis J*, 2011; 30: e225–e234.
31. Castillo M, Castillo C. La costo-efectividad potencial de una vacuna contra el VPH en Chile. *Boletín de Economía y Salud*, 2011; 5: 2-12.
32. Pan American Health Organization. Expanded program of immunization vaccine prices for year 2012. http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=1864&Itemid=4135 [Accesado 21 abril 2012].
33. Lazcano-Ponce E. Vacunación contra VPH en México: esquema 0-6-60- Resultados preliminares dl monitoreo de anticuerpos contra VPH 16-18, vacuna bivalente. Comunicación personal, 2011.
34. Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, Peters K, Dionne M, Schulze K, et al. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule. *Hum Vaccines*, 2011; 7: 1374-1386.
35. Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A, Herrero R, Porras C, Schiffman M, et al. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst*, 2011; 103: 1444-51.
36. Dobson S. A two-dose HPV vaccine schedule in girls: immunogenicity at 24 months. *Twenty-sixth International Papillomavirus Conference, Montreal*; 2010: P-690.
37. IARC Screening Group. <http://screening.iarc.fr/hpvpvaccine.php> [Accesado 21 mayo 2012].
38. Brice GT, Dobaño C, Sedegah M, Stefaniak M, Graber NL, Campo JJ et al. Extended immunization intervals enhance the immunogenicity and protective efficacy of plasmid DNA vaccines. *Microbes Infect*, 2007; 9: 1439-1446.
39. Ministerio de Desarrollo Social. Instituto Nacional de la Juventud. *Sexta Encuesta Nacional de Juventud*, 2010.
40. Neuzil KM, Canh do G, Thiem VD, Janmohamed A, Huong VM, Tang Y, et al. Immunogenicity and reactogenicity of alternative schedules of HPV vaccine in Vietnam: a cluster randomized noninferiority trial. *J Amer Med Assoc*, 2011; 305: 1424-31.
41. Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm C, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine*, 2007; 25: 4931-4939.
42. Institut National de Santé Publique Quebec. <http://www.inspq.qc.ca/publications/notice.asp?E=p&NumPublication=1107> [Accesado 24 mayo 2012].
43. British Columbia Centre for Disease Control. http://immunizebc.ca/sites/default/files/graphics/immz_schedule_website__schoolage__immunizers_jan_2012.pdf [Accesado 24 mayo 2012].
44. Lazcano-Ponce E, Salmerón-Castro J, García-Carrancá A, Aranda-Flores C, Madrid-Marina V, Gómez-Altamirano CM, et al. Recommendations for the definition of a policy on vaccination against papillomavirus in Mexico. Strategic Advisory Group of Experts of the World Health Organization. *Salud Publica Mexico*, 2009; 51: 336-41.
45. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED Jr, Penny ME, Aranda C, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med*, 2011; 364: 401-11.
46. GlaxoSmithKline Clinical Study Register. Result summary for 109625 (Y9). http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result_detail.jsp?protocolId=109616+%28Y7%29&studyId=A66CF565-EE28-4617-B03D-E49F2145BF26&compound=Human+Papillomavirus+Types+16+and+18+Vaccine [Accesado 1 octubre 2012].

47. Brown D. The clinical impact of cross protection to non-vaccine HPV types. *Twenty-seventh International Papillomavirus Conference, Berlin, 2011*; P-18.13.
48. Herrero R, Wacholder S, Rodríguez AC, Solomon D, González P, Kreimer AR, et al. Prevention of persistent human papillomavirus infection by an HPV16/18 vaccine: a community-based randomized clinical trial in Guanacaste, Costa Rica. *Cancer Discovery*, 2011; 1: 408-19.
49. CONASIDA, División de Prevención y Control Enfermedades, Ministerio de Salud. Genotipificación del virus papiloma humano en consultantes de los centros de enfermedades de transmisión sexual (CETS) con diagnóstico de condiloma acuminado, abril 2007.
<http://www.minsal.gob.cl/portal/url/item/85381414c5ff11a9e04001011e015920.pdf> [Accesado 10 octubre 2012].
50. Malagón T, Drolet M, Boily MC, Franco EL, Jit M, Brisson J, Brisson M. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2012; 12: 781-89.