

Parte Epidemiológico Semanal (*Weekly epidemiological record/Relevé épidémiologique hebdomadaire*)

24 DE OCTUBRE DE 2014, AÑO 89

No. 43, 2014, 89, 465–492

<http://www.who.int/wer>

Índice

465 Vacunas contra papilomavirus humanos: Documento de posición de la OMS, octubre de 2014

Vacunas contra los papilomavirus humanos: Documento de posición, octubre de 2014

Introducción

De conformidad con su cometido de brindar orientación a los Estados Miembros en asuntos de política sanitaria, la OMS publica una serie de documentos de posición actualizados regularmente sobre vacunas y combinaciones de vacunas contra enfermedades que afectan la salud pública internacional. Estos documentos se refieren principalmente al uso de las vacunas en programas de inmunización a gran escala. En ellos se resume la información básica esencial sobre las enfermedades y las vacunas, y al final se enuncia la posición actual de la OMS sobre el uso de estas últimas a nivel mundial.

Los documentos han sido examinados por expertos de la OMS y expertos externos y son analizados y aprobados por el Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización (SAGE) de la OMS (<http://www.who.int/immunization/sage/en/>). Se usa la metodología GRADE para evaluar sistemáticamente la calidad de los datos disponibles. El proceso seguido para elaborar los documentos de posición sobre vacunas se describe en:

http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf .

Los documentos de posición van dirigidos principalmente a los funcionarios nacionales de salud pública y a los directores de los programas de inmunización, pero también pueden ser de interés para los organismos internacionales de financiación, los fabricantes de vacunas, la comunidad médica, los medios de información científica y el público.

Este documento reemplaza al primer documento de posición de la OMS sobre vacunas contra el virus del papiloma humano, publicado en 2009. Se centra principalmente en la prevención del cáncer cervicouterino, pero también toma en consideración el amplio espectro de cánceres y otras enfermedades que pueden prevenirse mediante la vacunación contra los PVH. En abril de 2014, el SAGE examinó los avances más recientes en el campo de las vacunas anti-PVH, así como la información disponible en materia de pautas de vacunación contra los PVH en las mujeres.¹ Los datos presentados en dicha reunión pueden consultarse en: <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>. La principal diferencia con respecto al documento de posición de la OMS de 2009 radica en el número de dosis vacunales recomendadas para los diferentes grupos etarios.

¹ Véase http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/presentations_background_docs/en/, consultado en julio de 2014.

Antecedentes

La infección por papilomavirus humanos (PVH) es la infección vírica más frecuente del aparato genital y la causa de una serie de enfermedades en mujeres y varones, entre las que se encuentran lesiones precancerosas que pueden progresar hasta volverse cancerosas. Aunque la mayoría de las infecciones por PVH no producen síntomas ni enfermedad y se resuelven espontáneamente, la infección persistente por genotipos de PVH de alto riesgo puede producir enfermedad. En las mujeres, la infección persistente por tipos oncogénos específicos de PVH (casi siempre los tipos 16 y 18) puede provocar lesiones precancerosas que, si no se tratan, son susceptibles de progresar a cáncer cervicouterino.

Epidemiología de la infección por PVH y las enfermedades relacionadas con PVH

Prevalencia de PVH en muestras de cuello uterino: Un metanálisis permitió estimar que la prevalencia ajustada de PVH en el mundo en las mujeres con resultados citológicos normales es del 11,7% (intervalo de confianza del 95% [IC95]: 11,6–11,7%).² La mayor prevalencia ajustada se halló en regiones de África subsahariana (24%; IC95: 23,1–25,0%), en América Latina y el Caribe (16,1%; IC95: 15,8–16,4%), en Europa oriental (14,2%; IC95: 14,1–14,4%) y en Asia sudoriental (14%; IC95: 13,0–15,0). No obstante, la prevalencia de PVH en las muestras cervicouterinas, ajustada por países específicos, variaba entre el 1,6 y el 41,9% en el mundo. La prevalencia de PVH por edades era máxima a edades juveniles (< 25 años), con valores del 21,8% (IC95: 21,3–22,3%, brutos) y del 24,0% (IC95: 23,5–24,5%, ajustados), y descendía hasta alcanzar una meseta a edades medianas. En América Central y América del Sur se registró una mayor prevalencia a edades mayores (\geq 45 años). En algunos países de ingresos bajos de Asia y África la prevalencia de PVH es muy similar en todos los grupos etarios.³ Los tipos 16 y 18 de PVH eran los más frecuentes a escala mundial, el PVH-16 era el más corriente en todas las regiones, y el PVH-18 y otros tipos oncogénos, como los tipos 31, 39, 51, 52, 56, 58 y 59, tenían una prevalencia similar y formaban parte de los tipos de PVH más comunes después del PVH-16.² Las mujeres infectadas por un tipo dado de PVH pueden estar coinfectadas o ser ulteriormente infectadas por varios tipos capaces de provocar lesiones cervicouterinas.⁴

Prevalencia de PVH en los varones: Una revisión sistemática de las infecciones genitales por PVH en varones del África subsahariana reveló que la prevalencia de este virus, cualquiera fuera su tipo, varía entre el 19,1 y el 100%.⁵ La prevalencia conjunta estimada de PVH (de cualquier tipo) era del 78,2% (IC95: 54,2–91,6%) en los varones VIH-positivos y del 49,4% (IC95: 30,4–68,6%) entre los VIH-negativos ($p = 0,0632$). No se observó ninguna tendencia clara en función de la edad. Los tipos de PVH de alto riesgo más frecuentes eran los PVH-16 y PVH-52, y el PVH-6 constituía el tipo de PVH de bajo riesgo más común en la población general.

En una revisión sistemática de la prevalencia del ADN de los PVH genitales en los varones, se examinaron datos que procedían mayormente de varones mayores de 18 años de Europa o América del Norte.⁶ La prevalencia estimada de PVH en los varones alcanzaba su valor máximo a una edad ligeramente mayor que en el caso de las mujeres y permanecía constante o disminuía levemente a medida que aumentaba la edad. La prevalencia de PVH era elevada en todas las regiones, pero variaba entre el 1 y el 84% en los varones con bajo riesgo de infección y entre el 2 y el 93% en los varones con alto riesgo (como los que acuden a dispensarios para el tratamiento de infecciones de transmisión sexual, los varones VIH-positivos y las parejas masculinas de mujeres con infección por PVH o citología anormal). La mayor prevalencia se ha registrado en varones VIH-positivos que mantienen relaciones

² Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*, 2010;202(12):1789–1799.

³ Smith JS, Lindsay L, Hoots B, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a metaanalysis update. *Int J Cancer*, 2007;121:621–632.

⁴ Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH, Liaw K, Barr E. Progression and regression of incident cervical HPV 6, 11, 16 and 18 infections in young women. *Infectious Agents and Cancer*, 2007; 2:15. doi:10.1186/1750-9378-2-15

⁵ Olesen TB, Munk C, Christensen J, Andersen KK, Kjaer SK. Human papillomavirus prevalence among men in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*, 2014 May 7. doi: 10.1136/sextrans-2013-051456.

⁶ Smith JS, Gilbert PA, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. Age-specific prevalence of human papillomavirus infection in males: a global review. *J Adolesc Health*, 2011;48(6):540–552.

sexuales con varones. Las infecciones anales por PVH son muy comunes en varones que mantienen relaciones sexuales con varones y su presencia es prácticamente universal en los infectados por VIH.⁷

En un ensayo clínico multicéntrico (realizado en 18 países de África, la región de Asia y el Pacífico, Europa, América Latina y América del Norte) se examinó la prevalencia basal de las infecciones por PVH penianas, escrotales y perineales o perianales en varones heterosexuales. La prevalencia de cualquier tipo de PVH era del 18,7% en el pene, del 13,1% en el escroto, del 7,9% en el periné o la región perianal, y del 21,0% en cualquier localización. La prevalencia de PVH era mayor en varones africanos y menor en varones de la región de Asia y el Pacífico. La edad no se asociaba a un riesgo de positividad de infección por los tipos 6, 11, 16, 18 o por cualquier otro tipo analizado de PVH. El hecho de tener por lo menos tres parejas femeninas a lo largo de la vida ejercía el mayor impacto en la prevalencia de PVH: la razón de los productos cruzados (OR, *odds ratio*) era de 3,2 (IC95: 2,1-4,9) para los tipos 6, 11, 16 y 18, y de 4,5 (IC95: 3,3-6,1) para el conjunto de los tipos analizados de PVH.⁸

Cáncer cervicouterino asociado a PVH en las mujeres: La infección persistente por genotipos oncogénos (de alto riesgo) de PVH guarda una estrecha asociación con el desarrollo de un cáncer cervicouterino.^{9,10} El riesgo de desarrollo de un carcinoma escamoso en el cuello del útero es unas 400 veces mayor después de una infección por PVH-16 y cerca de 250 veces mayor tras una infección por PVH-18, en comparación con el que presentan las mujeres no infectadas.¹¹ Los tipos 16 y 18 de PVH fueron los más frecuentes en el cáncer cervicouterino (CCU) invasor durante el período de 1940-2007, sin variaciones estadísticamente significativas en sus contribuciones relativas ajustadas desde el período de 1940-1959 hasta el período de 2000-2007 (la contribución del PVH-16 pasó de 61,5 a 62,1%, y la del PVH-18 de 6,9 a 7,2%).¹² Los tipos 16, 18, 45, 31, 33, 52 y 58 de PVH están presentes en cerca del 90% de los carcinomas escamosos que dan positivo en una prueba de detección de ADN de PVH.¹¹

Pese a que la infección por un tipo de PVH oncogénico (de alto riesgo) es la causa subyacente de casi todos los casos de cáncer cervicouterino, dicha infección no siempre causa cáncer. La mayoría de las mujeres infectadas por PVH de alto riesgo no enferman de cáncer, pues la mayor parte de las infecciones son de corta duración y el virus por lo general se elimina espontáneamente en un período de 2 años. La infección por PVH de algo riesgo persiste únicamente en un bajo porcentaje de mujeres; solo un pequeño porcentaje de tales infecciones crónicas progresan hasta un estado precanceroso y de las que lo hacen, un número aún menor progresará a cáncer invasor. Se estima que a lo sumo un 2% de todas las mujeres que viven en países de escasos recursos padecerán un CCU a lo largo de su vida.

La gran mayoría (más del 80%) de los casos de CCU se dan en las regiones menos desarrolladas, donde representan casi el 12% de todos los cánceres femeninos. Entre las regiones de alto riesgo, con tasas estimadas de CCU, normalizadas según la edad, superiores a 30 casos por cada 100 000 mujeres, figuran África oriental (42,7), Melanesia (33,3) y África meridional (31,5) y central (30,6). Las tasas más bajas se encuentran en Australia/Nueva Zelanda (5,5) y Asia occidental (4,4). Se estima que en el año 2012 hubo 266 000 muertes por CCU en el mundo, lo cual representa el 7,5% de todas las muertes por cáncer femenino.¹³ Las tasas de mortalidad pueden llegar a ser hasta 18 veces mayores en diferentes regiones del mundo, desde menos de 2 por cada 100 000 mujeres en los países industrializados hasta más de 20 por cada 100 000 mujeres en algunos países en desarrollo.¹³ Los

⁷ Schim van der Loeff MF, Mooij SH, Richel O, de Vries HJ, Prins JM. HPV and Anal Cancer in HIV-Infected Individuals: A Review. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2014 Jul 3.

⁸ Vardas E, Giuliano AR, Goldstone S, Palefsky JM, et al. External Genital Human Papillomavirus Prevalence and Associated Factors Among Heterosexual Men on 5 Continents. *JID*, 2011;203(1): 58–65.

⁹ Walboomers JL, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Pathol*, 1999;189:12–19.

¹⁰ Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*, 2002;55(4):244–265.

¹¹ De Sanjose S, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncology*, 2010;11:1048–1056.

¹² Alemany L, de Sanjosé S, Tous S, Quint W, et al. Time trends of human papillomavirus types in invasive cervical cancer, from 1940 to 2007. *Int J Cancer*, 2014;135(1):88–95.

¹³ Globocan 2012: <http://www.globocan.iarc.fr>, consultado en julio de 2014.

programas de cribado ejecutados adecuadamente contribuyen a la reducida mortalidad que se observa en algunos países. Las tasas de mortalidad más elevadas de algunos países se deben, al menos en parte, a la coinfección por VIH u otras infecciones de transmisión sexual (ITS).

Enfermedades asociadas a PVH en varones y mujeres: Las infecciones anogenitales por PVH pueden provocar neoplasias malignas o tumores benignos de la piel o la mucosa en varones y mujeres, por ejemplo, condilomas anogenitales. Aunque una gran variedad de tipos de PVH pueden causar tales condilomas, los tipos 6 y 11 son responsables de hasta el 90% de los casos.^{14, 15} Una revisión sistemática permitió constatar que la incidencia anual notificada global (en hombres y mujeres en conjunto) de condilomas anogenitales (tanto nuevos como recurrentes) variaba entre 160 y 289 por cada 100 000, con una mediana de 194,5 por cada 100 000. La incidencia anual mediana estimada de condilomas anogenitales nuevos era de 137 por cada 100 000 entre los varones y de 120,5 por cada 100 000 entre las mujeres.¹⁶

La infección por tipos específicos de PVH es asimismo la causa de una proporción de cánceres del ano, la orofaringe, la vulva, la vagina y el pene. Las tasas de incidencia de tales cánceres son muy inferiores a las del CCU (se ha estimado que la incidencia mundial de cáncer anal es de 1 por cada 100 000, registrándose 27 000 casos por año).¹⁷ La mayor parte (80%) de los carcinomas escamosos del ano son causados por PVH, generalmente por el PVH-16.¹⁸

Patógeno

Los PVH pertenecen a la familia *Papillomaviridae*. Los viriones correspondientes carecen de envoltura y contienen un genoma constituido por ADN bicatenario. El material genómico está rodeado por una cápside icosaédrica compuesta de dos proteínas estructurales, una principal (L1) y otra secundaria (L2). Estos virus son extremadamente específicos de ciertos tejidos e infectan el epitelio tanto cutáneo como mucoso. La secuencia nucleotídica de *L1* –el gen codificante de la proteína capsídica principal– ha permitido identificar y caracterizar por análisis molecular más de 190 tipos de PVH.^{19, 20} Tales PVH se clasifican, según su capacidad para inducir cáncer, en grupos de alto y bajo riesgo.

El Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer actualmente define 12 tipos de PVH de alto riesgo que se asocian a cánceres en el ser humano (los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59), así como otros tipos de cuyo poder cancerígeno se tienen escasos indicios (los tipos 68 y 73).¹⁸ La distribución y la prevalencia de estos tipos de PVH en los pacientes con cáncer cambian con el tiempo y suelen ser constantes en el mundo.

Enfermedad

La mayoría (70-90%) de las infecciones por PVH de alto o de bajo riesgo son asintomáticas y remiten espontáneamente en un período de 1 a 2 años. En ciertos casos, la infección persistente por PVH de alto riesgo, si no se detecta y trata adecuadamente, puede progresar hasta convertirse en carcinoma invasor en el lugar de la infección, principalmente en carcinoma del aparato genital. La infección persistente por PVH es una causa necesaria de cáncer cervicouterino.¹⁰

¹⁴ Greer CE, Wheeler CM, Ladner MB, Beutner K, Coyne MY, Liang H, Langenberg A, Yen TS, Ralston R. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. *J Clin Microbiol*, 1995;33(8):2058–2063.

¹⁵ Sturegard E, Johansson H, Ekstrom J, Hasson BG, Johnsson A, Gustafsson E, Dillner J, Forslund O. Human papillomavirus typing in reporting condyloma. *Sex Transm Dis*, 2013;40: 123–129.

¹⁶ Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infectious Diseases*, 2013;13:39.

¹⁷ De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol*, 2012; 13: 607–615.

¹⁸ International Agency for Research on Cancer. Human Papillomaviruses. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: A review of human carcinogens: Biological agents. Vol 100B. Lyon, IARC, 2012 (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100B/mono100B-11.pdf>, consultado en septiembre de 2014).

¹⁹ International Human Papillomavirus Reference Center. Human papillomavirus reference clones, 2014 (<http://www.hpvcntr.se/html/refclones.html>, consultado en septiembre de 2014).

²⁰ Doorbar J et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*, 2012; 30S: F55-F70.

La infección persistente por PVH se caracteriza por la presencia de ADN de un tipo específico de PVH en muestras clinicobiológicas repetidas a lo largo de un cierto período, que suele ser de 6 meses, aunque este lapso de tiempo no está universalmente aceptado.²¹ Entre el 5 y el 10% de las mujeres adultas infectadas acabarán teniendo una infección persistente. Las infecciones persistentes pueden progresar hasta transformarse en lesiones intraepiteliales escamosas premalignas, clasificadas histopatológicamente como «neoplasias intraepiteliales cervicales» (NIC). Las NIC se subdividen a su vez en 3 categorías: NIC 1: displasias leves; NIC 2: displasias de moderadas a marcadas; y NIC 3: comprende desde displasias intensas hasta adenocarcinomas *in situ* (AIS).

El intervalo transcurrido entre la infección por PVH y la progresión a carcinoma invasor suele ser de unos 10 años o más. No se conoce a ciencia cierta el fundamento de esta progresión, pero entre las condiciones predisponentes y los factores de riesgo figuran el tipo de PVH –su poder oncógeno–; el estado inmunitario –existe una mayor propensión en personas inmunodeprimidas, como las infectadas por VIH y las que reciben tratamientos inmunodepresores–; la presencia simultánea de otras infecciones de transmisión sexual, como las infecciones por herpes simple, clamidias o gonococos; la paridad (número de partos de una mujer); la edad joven en el momento del primer parto, y el tabaquismo. El CCU es el cuarto cáncer más frecuente en las mujeres y el séptimo en la población general de varones y mujeres, con 528 000 casos nuevos registrados en el mundo en el año 2012, según estimaciones.¹³ Las mujeres infectadas por VIH presentan una mayor prevalencia de infecciones persistentes por PVH, a menudo producidas por varios tipos de PVH, y corren un mayor riesgo de progresión a NIC de alto grado y a CCU que las que no están infectadas por VIH.²²

Las infecciones por PVH también están implicadas en el 20-90% de los carcinomas escamosos del ano, la orofaringe, la vulva, la vagina y el pene.¹⁰ Se estima que hasta el 90% de todos los cánceres anales se deben a los PVH 16 y 18 y que el 40% de los cánceres vulvares, que se aprecian sobre todo en las mujeres de mayor edad, se asocian al PVH-16.

Las infecciones causadas por los tipos de PVH de bajo riesgo producen verrugas anogenitales (condilomas acuminados o verrugas venéreas) en las mujeres y los varones. La mediana notificada de tiempo transcurrido desde la infección por PVH 6 u 11 y el desarrollo de verrugas anogenitales es de 11-12 meses en los varones y de 5-6 meses en las mujeres jóvenes.¹⁶ Las verrugas anogenitales son difíciles de tratar. En casos esporádicos pueden progresar hasta volverse malignas (tumores de Buschke-Löwenstein).

Los PVH 6 y 11 también pueden causar una enfermedad rara conocida como «papilomatosis respiratoria recurrente» (PRR), en la que se forman verrugas en la laringe u otras partes de las vías respiratorias. La PRR afecta sobre todo a los menores de 5 años (PRR de inicio juvenil)²³ o a personas que están en la tercera década de la vida (PRR de inicio en la edad adulta).²⁴ Raramente, las mujeres con infección genital por PVH transmiten el virus a sus hijos durante el parto.²⁵ La PRR no tratada puede volverse extremadamente debilitante debido a la obstrucción de las vías respiratorias.

Respuesta inmunitaria tras la infección por PVH

La mediana de tiempo transcurrido desde la infección por un PVH hasta la seroconversión es de unos 8-12 meses, aunque la respuesta inmunitaria varía según la persona y el tipo de PVH. Las infecciones

²¹ International Agency for Research on Cancer. IARC Working Group Report: Primary End-Points for Prophylactic HPV Vaccine Trials. Vol 7. Lyon, IARC, 2014 (http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk7/Prophylactic_HP_VaccineTrials.pdf).

²² Denny LA, Francheschi S, de Sanjosé S, Heard I, et al. Human Papillomavirus human immunodeficiency virus and immunosuppression. *Vaccine*, 2012;30S:F168-74.

²³ Sinal SH, Woods CR. Human papillomavirus infections of the genital and respiratory tracts in young children. *Seminars in pediatric infectious diseases*, 2005;16(4):306–316.

²⁴ International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: human papillomaviruses. Vol. 90. Lyon, IARC, 2007 (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol90/mono90.pdf>).

²⁵ Singhal P, Naswa S, Marfatia YS. Pregnancy and sexually transmitted viral infections *Indian J Sex Transm Dis*, 2009;30(2):71–78.

por PVH se restringen a la capa intraepitelial de la mucosa y no inducen una respuesta inmunitaria potente.^{26, 27} Los anticuerpos anti-PVH mejor caracterizados y más específicos de un tipo de PVH dado son los dirigidos contra la proteína L1 del virus. Tras la infección natural, entre el 70 y el 80% de las mujeres presentan seroconversión; su respuesta humoral (la producción de anticuerpos) suele ser lenta y los anticuerpos producidos tienen bajos títulos y poca avidéz.

Los datos disponibles acerca de si la infección natural por PVH induce protección contra la reinfección son cuestionables. Aparentemente existe un menor riesgo de reinfección por un PVH del mismo tipo, pero la infección no parece conferir protección inmunitaria, general o específica de un grupo, contra la reinfección por otro PVH. En los individuos con infección persistente por PVH pueden transcurrir entre varios meses y años hasta que una NIC se desarrolla y se vuelve clínicamente detectable. En la mayor parte de los casos, las personas que presentan lesiones generan una respuesta inmunitaria celular eficaz, y las lesiones remiten.²⁸ La incapacidad de generar dicha respuesta eficaz para eliminar o limitar la infección produce una infección persistente y, en el caso de los PVH oncógenos, un aumento de la probabilidad de progresión hacia una NIC de grado 2/3.²⁶

Diagnóstico de infección o enfermedad cervicouterina por PVH

La infección del cuello uterino por PVH puede diagnosticarse mediante pruebas de detección del ADN de los PVH en frotis cervicales o vaginales; los cambios inducidos por los PVH en el epitelio cervical pueden detectarse mediante un examen citológico de las células exfoliadas al microscopio, conocido como «(prueba de) Papanicolaou». En el cribado sistemático del CCU se utilizan pruebas de detección del ADN de los PVH, estudios citológicos e inspecciones visuales tras la aplicación local de ácido acético. En los entornos con escasos recursos, se hace una inspección visual tras la aplicación local de ácido acético para identificar las lesiones del cuello del útero.^{29, 30} Las verrugas anogenitales se diagnostican mediante una inspección visual que incluye una anoscopia.

Tratamiento de las enfermedades cervicouterinas preinvasoras por PVH

Aunque no existe ningún tratamiento antivírico específico contra la infección por PVH, es posible tratar las enfermedades relacionadas con los PVH con medidas de destrucción de los tejidos afectados. En los países de ingresos bajos, las lesiones precancerosas del cuello uterino se tratan generalmente con crioterapia.³¹ La escisión quirúrgica de los tejidos afectados (procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa) también es eficaz y necesaria cuando la lesión es amplia.^{29, 31} La escisión por conización se reserva para los casos más avanzados o recurrentes, especialmente aquellos en los que la enfermedad se ha extendido al canal cervicouterino. El cribado y el tratamiento de una enfermedad preinvasora del cuello uterino son extremadamente eficaces para prevenir la progresión a cáncer cervicouterino.²⁹

Vacunas

Actualmente se dispone de dos vacunas profilácticas que se comercializan en muchos países del mundo para prevenir las enfermedades relacionadas con los PVH: una vacuna tetravalente y otra bivalente, ambas dirigidas contra genotipos oncógenos. La vacuna tetravalente fue autorizada por primera vez en 2006 y la bivalente, en 2007. Ambas están pensadas para administrarse, en la medida de lo posible, antes del inicio de la actividad sexual, es decir, antes de la primera exposición a una infección por PVH. Ambas se han elaborado con técnicas de ingeniería genética a partir de proteínas

²⁶ Stanley MA. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. *Clin Microbiol Rev*, 2012;25(2):215–222.

²⁷ Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*, 1998;338:423–428.

²⁸ Stanley MA, Sterling JC. Host responses to infection with human papillomavirus. *JC Curr Probl Dermatol*, 2014;45:58–74.

²⁹ WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. 2013 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94830/1/9789241548694_eng.pdf, consultado en julio de 2014).

³⁰ WHO guidance note: comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women, 2013. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/78128/3/9789241505147_eng.pdf?ua=1, consultado en julio de 2014).

³¹ WHO guidelines: use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia, 2011 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502856_eng.pdf?ua=, consultado en julio de 2014).

estructurales L1 purificadas que se autoensamblan para formar cápsides vacías o partículas viriformes de un tipo específico de PVH. Ninguna de estas vacunas contiene productos biológicos vivos ni ADN vírico y por eso no son infecciosas; tampoco contienen antibióticos ni conservantes.

En agosto de 2014, 58 países (el 30%) habían introducido la vacuna anti-PVH en sus programas nacionales de inmunización de niñas, y algunos también de niños. La mayoría de los países que han introducido la vacuna anti-PVH pertenecen a la Región de las Américas, la Región de Europa y la Región del Pacífico Occidental de la OMS.

Vacuna anti-PVH tetravalente: La vacuna tetravalente es una suspensión inyectable por vía intramuscular que contiene proteínas víricas purificadas de 4 tipos de PVH (6, 11, 16 y 18). Está disponible en viales monodosis o en jeringas precargadas. La vacuna se elabora usando células de levadura como sustrato biológico e incluye sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo como adyuvante. Cada dosis de 0,5 ml de esta vacuna contiene 20 µg de proteína L1 del PVH-6, 40 µg de proteína L1 del PVH-11, 40 µg de proteína L1 del PVH-16 y 20 µg de proteína L1 del PVH-18 adsorbidas en 225 µg de adyuvante. Esta vacuna está indicada para administrarse a mujeres y varones mayores de 9 años de edad para prevenir lesiones genitales premalignas (cervicouterinas, vulvares y vaginales), lesiones anales premalignas, cánceres cervicouterinos y cánceres anales que guardan una relación causal con tipos oncógenos de PVH, así como verrugas anogenitales (condilomas acuminados) que guardan una relación causal con tipos específicos de PVH.³²

Vacuna anti-PVH bivalente: La vacuna bivalente es una suspensión inyectable por vía intramuscular que contiene proteínas víricas purificadas de dos tipos de PVH (el 16 y el 18). Está disponible en viales monodosis, en viales bidosis o en jeringas precargadas. Se elabora mediante un novedoso sistema de expresión baculovírico en células de *Trichoplusia ni*. Cada dosis de 0,5 ml de vacuna bivalente contiene 20 µg de proteína L1 de PVH-16 y 20 µg de proteína L1 de PVH-18 adsorbidas en el Sistema Adyuvante 04 (AS04) patentado que contiene 500 µg de hidróxido de aluminio y 50 µg de 3-*O*-desacil-4'-monofosforil lípido A. Esta vacuna está indicada para administrarse a mujeres a partir de los 9 años de edad para prevenir lesiones genitales premalignas (cervicouterinas, vulvares y vaginales) y el CCU que guarda una relación causal con ciertos tipos oncógenos de PVH.³³ No se ha estudiado en varones.

Administración y pautas de vacunación y condiciones de conservación estipuladas por los fabricantes³⁴

Tanto en el caso de la vacuna tetravalente como en el de la bivalente, las pautas de vacunación estipuladas por los fabricantes dependen de la edad de la persona que ha de vacunarse. Cabe señalar que las vacunas no están aprobadas para administrarse según una pauta de dos dosis en todos los países.

*Vacuna anti-PVH tetravalente:*³² En niñas y niños de 9-13 años, esta vacuna puede administrarse según una pauta de dos dosis (0,5 ml a los 0 y 6 meses). Si la segunda dosis de la vacuna se administra antes de que hayan transcurrido 6 meses desde la administración de la primera dosis, deberá administrarse una tercera dosis. Alternativamente, la vacuna puede administrarse según una pauta de tres dosis (0,5 ml a los 0, 2 y 6 meses). En este caso, la segunda dosis deberá inyectarse por lo menos un mes después de la primera dosis, y la tercera, al menos 3 meses después de la segunda.

En niñas y niños mayores de 14 años de edad, la vacuna deberá administrarse según una pauta de tres dosis (0,5 ml a los 0, 2 y 6 meses). La segunda dosis deberá inyectarse por lo menos un mes después de la primera dosis, y la tercera, al menos 3 meses después de la segunda. No se ha comprobado la necesidad de administrar una dosis de recuerdo.

³² Véase http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf, consultado en julio de 2014.

³³ Véase http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf, consultado en julio de 2014.

³⁴ La información presentada en este apartado procede de la monografía sobre el producto. Las recomendaciones de la OMS se presentan en el último apartado del presente documento.

La vacuna tetravalente deberá administrarse como inyección intramuscular, preferentemente en la región del músculo deltoides de la parte superior del brazo. No debe inyectarse por vía intravascular. No se ha estudiado su administración por vía subcutánea ni intradérmica, por lo que no se recomiendan estas vías.

*Vacuna anti-PVH bivalente:*³³ En niñas de 9–14 años se recomienda una pauta de dos dosis (0,5 ml a los 0 y 6 meses). La segunda dosis puede administrarse entre 5 y 7 meses después de la primera.

Si la persona tiene 15 años o más en el momento en que recibe la primera dosis, se recomiendan tres dosis (0,5 ml a los 0, 1 y 6 meses). La segunda dosis puede administrarse entre 1 y 2,5 meses después de la primera, y la tercera, entre 5 y 12 meses después de la primera. Si a una edad cualquiera la segunda dosis se inyecta antes de que hayan transcurrido cinco meses desde la administración de la primera habrá que administrar siempre una tercera dosis. No se ha comprobado la necesidad de una dosis de recuerdo. La vacuna bivalente debe administrarse en inyección intramuscular en la región del músculo deltoides.

Conservación de las vacunas anti-PVH: Las vacunas bivalentes y tetravalentes deben mantenerse a 2–8 °C y no deben congelarse. Es necesario administrarlas cuanto antes una vez que se han retirado del refrigerador. No obstante, en el caso de la vacuna bivalente, se ha demostrado que la vacuna permanece estable cuando se conserva fuera del refrigerador durante un período de hasta 3 días a una temperatura de entre 8 y 25 °C o de hasta un día a una temperatura de entre 25 y 37 °C.

Nuevas vacunas potenciales en desarrollo

A fin de aumentar la protección conferida por las vacunas anti-PVH, se ha concebido una vacuna en la que se aumentó a 9 el número de tipos de PVH mediante la adición de los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 a la vacuna tetravalente.³⁵ Esta vacuna nonavalente es actualmente objeto de un examen por parte de las autoridades sanitarias con vistas a su eventual autorización de comercialización, por lo que ya no se tratará en este documento de posición. También se están investigando otros enfoques, como la elaboración de una vacuna basada en la proteína L2 de la cápside de los PVH.³⁵

Capacidad inmunógena y eficacia de las vacunas

Respuesta inmunitaria tras la vacunación

Los datos obtenidos en modelos animales permiten suponer que el mecanismo de protección conferido por las vacunas anti-PVH está mediado por anticuerpos neutralizantes policlonales dirigidos contra la proteína principal de la cápside vírica, L1.^{20, 36, 37} En los ensayos clínicos de ambas vacunas, se observó que el título de anticuerpos alcanzaba su valor máximo 4 semanas después de la tercera dosis, descendía durante el primer año y luego se estabilizaba en un valor constante (meseta). La respuesta serológica después de la vacunación es mucho más potente (1–4 veces mayor en unidades logarítmicas) que la respuesta a una infección natural por motivos aún no esclarecidos, pero que pueden guardar relación con una mejor dianización o activación de las células de los ganglios linfáticos por parte de las vacunas parenterales que por parte de las infecciones mucosas, y posiblemente también con la utilización de adyuvantes en las vacunas existentes. Células plasmáticas longevas, que residen principalmente en la médula ósea, producen continuamente anticuerpos de tipo IgG y son responsables de la persistencia a largo plazo de los anticuerpos dirigidos específicamente contra los PVH.^{38, 39}

³⁵ Dochez C, Bogers JJ, Verhelst R, Rees H. HPV vaccines to prevent cervical cancer and genital warts: an update. *Vaccine*, 2014;32:1595–1601.

³⁶ Breitburd F, et al. Immunization with virus like particles from cottontail rabbit papillomaviruses (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. *J Virol*, 1995;69:3959–3963.

³⁷ Suzich JA, et al. Systematic immunization with papillomaviruses L1 protection completely prevents the development of viral mucosal papilloma. *PNAS*, 1995;92(25):11533–11557.

³⁸ Mamani-Matsuda M, Cosma A, Weller S, et al. The human spleen is a major reservoir for long-lived vaccinia virus-specific memory B cells. *Blood*, 2008;111(9):4653–4659.

³⁹ Ahuja A, Anderson SM, Khalil A, Shlomchik MJ. Maintenance of the plasma cell pool is independent of memory B cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008;105(12):4802–4807.

Se piensa que los anticuerpos circulantes generados por la vacunación llegan al lugar de la infección por trasudado activo de IgG, al menos en el aparato genital femenino, y por exudación pasiva en los lugares de traumatismo presuntamente necesarios para el inicio de la infección por PVH. La inmunización también genera linfocitos B de memoria, que residen principalmente en el bazo y los ganglios linfáticos.⁴⁰ Su contribución a la protección duradera no está clara. La eficacia de la protección no depende únicamente de la cantidad, sino también de la calidad (afinidad) de los anticuerpos inducidos por la vacuna.⁴¹ Los linfocitos B de memoria generados por la primera dosis vacunal necesitan por lo menos 4 a 6 meses para madurar y diferenciarse en linfocitos B de gran afinidad. Ello significa que cualquier pauta de inmunización debe incluir por lo menos un intervalo de 4 meses entre la dosis primaria (primera dosis) y la dosis primaria o de refuerzo posterior (última dosis) para reactivar eficazmente los linfocitos B de memoria e inducir su diferenciación en células plasmáticas secretoras de anticuerpos. Las pautas de vacunación con dos dosis administradas a intervalos más cortos (primaria-primaria) puede que no permitan dicha maduración de la afinidad, lo cual podría resultar en una menor duración de la eficacia de la protección. No obstante, estudios recientes permitieron constatar que la respuesta a una sola dosis de vacuna confería una protección satisfactoria, con una cifra estable de anticuerpos (meseta) durante un período de hasta 4 años.⁴² La persistencia de los anticuerpos, es decir, la meseta de anticuerpos producidos por las células plasmáticas longevas, se estima mejor al menos 6 meses después y de preferencia 30 meses después de la última dosis vacunal.

Pruebas para determinar la respuesta inmunitaria inducida por las vacunas

Aún no se han podido identificar fracasos vacunales de forma inequívoca en los ensayos clínicos, de modo que no ha sido posible identificar un valor umbral mínimo de anticuerpos que se correlacionaría con la protección contra NIC de grado 2 o 3 o contra la infección persistente. Por lo tanto, todavía no se dispone de un correlato específico de protección inmunitaria.^{43,44, 45, 46} Entre las pruebas específicas que se han concebido para evaluar la respuesta inmunitaria figuran el inmunoanálisis enzimático basado en partículas viriformes, el inmunoanálisis competitivo con anticuerpos monoclonales neutralizantes marcados y la neutralización *in vitro*.

Se han utilizado inmunoanálisis específicos de tipos víricos (inmunoanálisis competitivos basados en la tecnología de Luminex) para determinar la capacidad inmunógena de la vacuna tetravalente. La respuesta humoral a la vacuna bivalente se determinó usando una prueba de ELISA directa, específica de tipos víricos (versión 2, metodología de MedImmune, modificada por GSK). La respuesta inmunitaria también se evaluó mediante el ensayo de neutralización basado en seudoviriones. Las respuestas humorales a ambas vacunas se evaluaron en ensayos de neutralización *in vitro*.⁴⁷ En 2015 se

⁴⁰ Giannini SL, Hanon E, Moris P, Van Mechelen M, Morel S, Dessy F, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine*, 2006;24(33-34):5937–5949.

⁴¹ Dauner JG, Pan Y, Hildesheim A, Harro C, Pinto LA. Characterization of the HPV-specific memory B cell and systemic antibody responses in women receiving an unadjuvanted HPV16 L1 VLP vaccine. *Vaccine*, 2010;28(33):5407–5413.

⁴² Safaeian M, Porras C, Pan Y, et al. Durable antibody responses following one dose of the bivalent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine in the Costa Rica vaccine trial. *Cancer Prev Res*, 2013; 6:1242–1250

⁴³ Safaeian M, Porras C, Schiffman M, et al. Costa Rican Vaccine Trial Group. Epidemiological study of anti-HPV16/18 seropositivity and subsequent risk of HPV16 and -18 infections. *J Natl Cancer Inst*, 2010;102(21):1653–1662.

⁴⁴ Harper et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet*, 2006;367:1247.

⁴⁵ Rowhani-Rahbar A, Mao C, Hughes JP, Alvarez FB, Bryan JT, Hawes SE, Weiss NS, Koutsky LA. Longer term efficacy of a prophylactic monovalent human papillomavirus type 16 vaccine. *Vaccine*, 2009;27(41):5612–5619.

⁴⁶ Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, 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(26):4931–4939.

⁴⁷ WHO Human Papillomavirus Laboratory Manual (WHO/IVB/10.12). Disponible en http://www.who.int/immunization/hpv/learn/hpv_laboratory_manual__who_ivb_2009_2010.pdf, consultado en septiembre de 2014.

tiene previsto publicar una versión revisada del documento *WHO Guidelines to assure the quality, safety and efficacy of recombinant human papillomavirus-like particle vaccines*⁴⁸ de 2006.

Capacidad inmunógena y eficacia de las vacunas bivalente y tetravalente

Las vacunas anti-PVH fueron autorizadas en función de la demostración de su eficacia clínica en mujeres adultas jóvenes y, solo en el caso de la vacuna tetravalente, también en varones adultos jóvenes. La extensión de la edad para incluir a las adolescentes –en quienes los ensayos de eficacia no serían posibles (debido a consideraciones éticas y a la duración del seguimiento desde el momento en que se adquiere la infección hasta la aparición de lesiones detectables)– se autorizó en virtud de que algunos estudios demostraron que las respuestas humorales en las adolescentes no eran inferiores a las que se aprecian en las mujeres adultas («extrapolación inmunológica»). Es importante señalar que las vacunas anti-PVH son extremadamente eficaces como tratamiento de tres dosis en mujeres de 18-26 años para la prevención de las NIC 3; en breve se podrá disponer de datos de eficacia con respecto a la prevención del cáncer cervicouterino.⁴⁹

1) Pautas de tres dosis

Ambas vacunas se autorizaron y comercializaron originalmente usando pautas de inmunización a base de tres dosis.

Cuando se administran en pautas de tres dosis, ambas vacunas son extremadamente inmunógenas; las respuestas inmunitarias más elevadas se observan en las niñas de 9 a 15 años de edad.⁵⁰ Los títulos de anticuerpos permanecen altos durante al menos 8,4 años, en el caso de la vacuna bivalente, con 100% de seropositividad, y durante por lo menos 8 años, en el caso de la vacuna tetravalente. Con esta última vacuna, las tasas de seropositividad en el ensayo de determinación de IgG total fueron del 94,3%, 89,4%, 99,5% y del 88,8%, respectivamente, para los anticuerpos dirigidos contra los tipos 6, 11, 16 y 18 de PVH; y del 88,4%, 89,4%, 99,5% y 88,8%, respectivamente, en el inmunoanálisis de quimioluminiscencia.^{51, 52}

La vacuna tetravalente se ha evaluado en dos estudios de fase III.⁵³ En estos ensayos, que se realizaron con anterioridad a la aprobación de la vacuna, se comunicó una gran eficacia [100% (IC95: 90,5–100)] contra las NIC 3 debidas a PVH-16 y PVH-18 en personas vacunadas que aún no presentaban infección por PVH. También se ha demostrado la eficacia clínica de la vacuna tetravalente contra la infección y las lesiones cervicales, vaginales y vulvares asociadas al PVH-16 y al PVH-18.⁵⁰ La menor eficacia observada en el análisis por «intención de tratar» (IDT) [45,1% (IC95: 29,8–57,3)], en comparación con el análisis por IDT efectuado en personas que recibieron la vacuna sin haber estado previamente expuestas a una infección por PVH, puede explicarse por el hecho de haber incluido mujeres con infección prevalente al inicio del estudio. Con independencia del tipo de PVH, la eficacia fue del 43,0% (IC95: 13,0–63,2) contra las NIC 3 en el análisis por IDT realizado en personas que recibieron la vacuna sin haber estado previamente expuestas a una infección por PVH y del 16,4% (IC95: 0,4–30,0) en el análisis por IDT.⁵⁰

⁴⁸ Véase http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_962_eng.pdf?ua=1, consultado en julio de 2014.

⁴⁹ Grading of scientific evidence – table I: Efficacy of HPV vaccination in young females. Disponible en http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_efficacy_young_females.pdf

⁵⁰ Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine*, 2012;30 Suppl 5:F123-38.

⁵¹ Romanowski B. Long term protection against cervical infection with the human papillomavirus: review of currently available vaccines. *Hum Vaccin*, 2011;7(2):161–169.

⁵² Ferris D, Samakoses R, Block S, et al. Long Term Study of a quadrivalent Human Papilloma Virus Vaccine, *Pediatrics*, 2014, 134: e657-e665.

⁵³ Dillner J, Kjaer SK, Wheeler CM, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, et al. On behalf of FUTURE I/II Study Group. Four years efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomized controlled trial. *BMJ*, 2010;341:c3493.

La vacuna bivalente se ha evaluado en dos estudios de fase III.^{54, 55} Se observó una gran eficacia contra la infección y las lesiones cervicouterinas asociadas al PVH-16 y al PVH-18.^{50, 56} También se observó una gran eficacia en la cohorte total de personas vacunadas (CTV) sin exposición anterior a los PVH, con independencia del tipo de virus: 93,2% (IC95: 78,9–98,7) contra las NIC 3+. En el análisis de la CTV, la eficacia era del 45,6% (IC95: 28,8–58,7) contra las NIC 3, con independencia del tipo de PVH. En otro ensayo de la vacuna se constató una eficacia del 89,8% (IC95: 39,5–99,5) contra las NIC 2+ asociadas al PVH-16 o al PVH-18, y del 59,9% (IC95: 20,7–80,8) contra las NIC 2+ asociadas a PVH oncógenos distintos del PVH-16 y del PVH-18.^{55, 35}

La capacidad inmunógena de las vacunas bivalente y tetravalente se comparó de forma directa en un mismo ensayo. A los 7 meses de haber iniciado la serie de vacunaciones, se obtuvieron cifras de anticuerpos neutralizantes anti-PVH-16 y anti-PVH-18 unas 3,7 y 7,3 veces mayores, respectivamente, con la vacuna bivalente que con la vacuna tetravalente en las mujeres de 18-26 años.⁵⁷ Estas diferencias eran similares en los grupos de mayor edad. Al cabo de 48 meses de seguimiento, la media geométrica de los títulos (MGT) era sistemáticamente mayor en las personas que habían recibido la vacuna bivalente, en todas las franjas etarias: 2,0-5,2 veces mayores en el caso del PVH-16 y 8,6-12,8 mayores en el caso del PVH-18.⁵⁸ No obstante, la importancia clínica de estos resultados no resulta evidente en vista de que ambas vacunas son muy eficaces, de los títulos extremadamente elevados de los anticuerpos inducidos por ambas en comparación con la infección natural y de la ausencia de un correlato de protección.

2) Pautas de dos dosis

Los resultados de una revisión sistemática indican que dos dosis de una vacuna anti-PVH en niñas de 9–14 años no tienen una capacidad inmunógena menor que la de tres dosis administradas a niñas del mismo grupo etario o a mujeres de 15–24 años.^{59, 60}

En tres estudios aleatorizados (dos con la vacuna tetravalente y uno con la bivalente), en los que se comparó una pauta de dos dosis (0 y 6 meses) con otra de tres dosis (0, 1 o 2 y 6 meses) en niñas, se observó que, 1 mes y 24 meses después de la administración de la última dosis, las medias geométricas de las concentraciones (MGC) en el grupo que había recibido dos dosis no eran inferiores o no daban resultados concluyentes con respecto a las del grupo tratado con tres dosis. La seroconversión o la seropositividad no eran inferiores o no daban resultados concluyentes en todos los tiempos analizados. En ensayos no aleatorizados (con la vacuna bivalente) en los que se comparó una pauta de dos dosis administrada a niñas con una pauta de tres dosis administrada a mujeres, las MGC de las niñas que recibieron dos dosis no eran inferiores o eran superiores a las de las mujeres que recibieron tres dosis,

⁵⁴ Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 ASO4-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomized study in young women. *Lancet*, 2009;374(9686):301–314.

⁵⁵ Hildesheim A, Wacholder S, Catteau G, Struyf F, Dubin G, Herrero R; CVT Group. Efficacy of the HPV-16/18 vaccine: Final according to protocol results from the blinded phase of the randomized Costa Rica HPV-16/18 vaccine trial. *Vaccine*, 2014 Sep 3;32(39):5087–5097. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.06.038.

⁵⁶ Roteli-Martins, CM, Naud P, De Borba, P, et al. Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 ASO4-adjuvanted vaccine: up to 8.4 years of follow-up. *Human Vaccin Immunother*, 2012;8:390–397.

⁵⁷ Einstein MH, Baron M, Levin MJ, 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(10):705–719.

⁵⁸ Einstein M. On behalf of the HPV-010 Study Group. Comparison of immunogenicity of two prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccines at month 48. *Int J Gynecol Obstetrics*, 2012;119S3:S334.

⁵⁹ Grading of scientific evidence – table II: Immunogenicity of 2 vs. 3 doses of HPV vaccination in immunocompetent girls. Disponible en

http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_immunogenicity_2vs3_immunocompetent.pdf

⁶⁰ D'Addario M, Scott P, Redmond S, Low N. HPV vaccines: systematic review of literature on alternative vaccination schedules. Report to WHO. Institute of Social and Preventive Medicine (ISPM), University of Bern, Bern, Switzerland (24th June 2014). In: Evidence based recommendations on human papilloma virus (HPV) schedules: Background paper for SAGE discussions. Geneva: World Health Organization 2014: Annex 1 (http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_HPV_Evidence_based_recommendationsWHO_with_Appendices2_3.pdf?ua=1, consultado en julio de 2014).

en todos los ensayos y en todos los tiempos analizados, hasta 24 meses después de la vacunación. Todos los datos disponibles sobre seroconversión y seropositividad revelaron que la pauta de dos dosis no era inferior a la de tres dosis; no se dispone de datos de tales ensayos en cuanto a resultados clínicos.⁶⁰ Dos ensayos controlados aleatorizados (ECA) en los que se compararon dos pautas de dos dosis administradas a intervalos distintos (0 y 2 frente a 0 y 6 meses; 0 y 6 frente a 0 y 12 meses) revelaron que un intervalo de 6 meses producía MGC mayores que el intervalo de 2 meses al cabo de un mes de haber administrado la última dosis vacunal en todos los grupos etarios inscritos (9-14, 15-19, 20-25 años). Cinco ECA en los que se compararon pautas de tres dosis administradas a intervalos distintos (0, 1 y 12 frente a 0, 1 y 6 meses; 0, 2 y 12 frente a 0, 2 y 6 meses; 0, 3 y 9 frente a 0, 2 y 6 meses; 0, 6 y 12 frente a 0, 2 y 6 meses; 0, 12 y 24 frente a 0, 2 y 6 meses; 0, 3 y 6 frente a 0, 2 y 6 meses) indicaron que el hecho de dejar transcurrir un intervalo mayor hasta la dosis de recuerdo (la tercera) o entre las dosis primarias (las primeras dos dosis) producía MGC superiores a las que se obtienen con la pauta convencional de tres dosis.⁶⁰

Como los ensayos para demostrar la eficacia no serían éticos ni viables en adolescentes, aún no se dispone de datos de eficacia tras la inmunización de adolescentes con pautas de vacunación a base de tres o de dos dosis.⁶¹ Se han hecho varios intentos para comparar la efectividad en el terreno tras la administración de una, dos o tres dosis. Un estudio en Costa Rica puso de manifiesto la gran eficacia de la administración de una sola dosis de vacuna bivalente.⁶² No obstante, la interpretación de los resultados de los ensayos que incluyen mujeres con pautas de inmunización incompletas se ve limitada por varios factores tales como la necesidad, en las pautas de dos dosis, de dejar transcurrir un tiempo suficiente antes de administrar la última dosis (≥ 4 meses) para que funcionen como pautas de tipo «primaria-de refuerzo».

Protección contra los precánceres anales, los cánceres anales y las verrugas anogenitales

Cuando se administra en una pauta de tres dosis, la vacuna tetravalente, que incluye los PVH 6 y 11 (los tipos que con mayor frecuencia causan verrugas anogenitales), confiere una elevada protección contra las verrugas anogenitales en los varones y las mujeres y contra las lesiones precancerosas anogenitales en los varones propensos de 16-26 años. Se ha demostrado que dicha protección dura por lo menos 8 años. Se observaron tasas elevadas de seroconversión y cifras elevadas de anticuerpos dirigidos contra las partículas viriformes de PVH 6 y 11 en personas vacunadas que eran seronegativas con respecto a los tipos de PVH que componían las vacunas (mujeres de 9-45 años y varones de 9-26 años).⁶³ Los estudios de eficacia de la vacuna indican que, en los individuos sin exposición previa a PVH, la vacuna anti-PVH tetravalente confiere casi el 100% de protección contra las verrugas anogenitales asociadas a los PVH 6 y 11 y tiene una eficacia de cerca del 83% contra todas las verrugas anogenitales.^{50, 64} En los análisis por IDT realizados en una población de mujeres jóvenes vacunadas, con independencia de su exposición previa a PVH, que habían tenido como máximo 4 parejas sexuales a lo largo de su vida y ningún antecedente de frotis cervicouterino anómalo, se notificó una eficacia del 62% contra la totalidad de verrugas anogenitales.^{50, 65} En algunos países industrializados (Australia, Suecia, Dinamarca y los Estados Unidos de América) se ha observado una reducción significativa de casos de verrugas genitales como resultado de la introducción de un programa

⁶¹ Grading of scientific evidence – table III: Efficacy of 2 vs. 3 doses of HPV vaccination in immunocompetent girls to prevent cervical cancer. Disponible en:

http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_efficacy_2vs3_immunocompetent.pdf

⁶² Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A, 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;103:1444-1451. doi: 10.1093/jnci/djr319.

⁶³ McCormack PL. Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine (Gardasil®): A Review of Its Use in the Prevention of Premalignant Anogenital Lesions, Cervical and Anal Cancers, and Genital Warts. *Drugs*, 2014;74(11):1253-1283.

⁶⁴ Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Nat Cancer Inst*, 2010;102(5):325-339.

⁶⁵ Grading of scientific evidence – table IV: Protection against anogenital warts conferred by HPV vaccination in immunocompetent girls. Disponible en:

http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_protection_warts_immunocompetent.pdf

nacional de vacunación contra PVH con la vacuna tetravalente.⁶⁶ También hay pruebas de que la vacuna bivalente puede conferir un cierto grado de protección contra las verrugas anogenitales, aunque con menor eficacia que la vacuna tetravalente.^{67, 68}

Una revisión sistemática reciente no ha arrojado pruebas de la eficacia de la vacuna anti-PVH en la prevención de precánceres asociados a los tipos vacunales de PVH en mujeres con signos de exposición previa al PVH.⁶⁹

Vacunación de individuos inmunodeprimidos o infectados por VIH

Se dispone de escasa información sobre la capacidad inmunógena de las vacunas anti-PVH en personas inmunodeprimidas o infectadas por VIH. Los datos sobre el uso de vacunas anti-PVH en pautas de tres dosis en mujeres^{70, 71} y varones⁷² VIH-seropositivos y en niños de 7–12 años con infección por VIH⁷³ son tranquilizadores en lo que a inocuidad se refiere.⁷⁴ Las tasas de seropositividad en personas vacunadas VIH-positivas son comparables a las de las vacunadas VIH-negativas,⁷⁵ con independencia de que estén recibiendo tratamiento antirretrovírico, o no.⁷⁶ No se dispone de datos en materia de capacidad inmunógena sobre el uso de una pauta de dos dosis de vacuna bivalente o tetravalente en individuos infectados por VIH.

Protección cruzada

Ambas vacunas anti-PVH, cuando se administran en pautas de tres dosis, confieren un cierto grado de protección cruzada contra los genotipos de PVH que no forman parte de la vacuna.

La vacuna bivalente induce una potente respuesta humoral a base de anticuerpos neutralizantes (> 50% de seropositividad) contra los tipos PVH-31, PVH-33, PVH-45 y PVH-52. La vacuna tetravalente genera anticuerpos neutralizantes contra los tipos PVH-31, PVH-33 y PVH-52. Se ha visto asimismo que las respuestas humorales basadas en anticuerpos neutralizantes séricos contra los tipos no vacunales de PVH eran más amplias y de mayor magnitud en las personas que habían recibido la vacuna bivalente que en las que habían recibido la vacuna tetravalente. No se conoce la importancia

⁶⁶ Ali H, Donovan B, Wand H, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ*, 2013;346:f2032.

⁶⁷ Howell-Jones et al. Declining Genital Warts in Young Women in England Associated With HPV 16/18 Vaccination: An Ecological Study. *J Infect Dis* 2013;208:1397–1403.

⁶⁸ Blomberg M et al., Strongly Decreased Risk of Genital Warts After Vaccination Against Human Papillomavirus: Nationwide Follow-up of Vaccinated and Unvaccinated Girls in Denmark. *Clin Infect Dis*, 2013; 57 (7): 929–934, doi: 10.1093/cid/cit436.

⁶⁹ Miltz A, Price H, Shamanesh M, et al. Systematic review and meta-analysis of I1-VLP-based Human Papillomavirus vaccine efficacy against anogenital pre-cancer in women with evidence of prior HPV exposure. *Plos One*, 2014;9; 3:e90348.

⁷⁰ Kojic EM, Kang M, Cespedes MS, Umbleja T, Godfrey C, et al. Immunogenicity and Safety of a Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in HIV-1-Infected Women. *Clin Infect Dis* 2014;59(1):127–135.

⁷¹ Kahn JA, Xu J, Kapogiannis BG, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus 6, 11, 16, 18 vaccine in HIV infected young women *Clin Infect Dis*, 2013;57(5):735–744.

⁷² Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J Infect Dis*, 2010;202:1246–1253.

⁷³ Levin MJ, Moscicki AB, Song L, Fenton T, Meyer WA, Read JS, Handelsman EL, Nowak B, Sattler CA et al. Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) Vaccine in HIV-Infected Children 7 to 12 Years Old. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010; 55(2):197–204.

⁷⁴ Grading of scientific evidence – table V: Safety of HPV vaccination in HIV infected girls. Disponible en http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_safety_hiv.pdf

⁷⁵ Grading of scientific evidence – table VI: Efficacy of HPV vaccination in HIV infected girls. Disponible en http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_efficacy_hiv.pdf

⁷⁶ Denny L, Hendricks B, Gordon C, Thomas F, Hezareh M, Dobbelaere K, Durand C, Hervé C, Descamps D. Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in HIV-positive women in South Africa: a partially-blind randomized placebo-controlled study. *Vaccine*, 2013 Nov 19;31(48):5745-53. doi:10.1016/j.vaccine.2013.09.032. Epub 2013 Oct 1. PubMed PMID: 24091311.

clínica ni la duración de la protección cruzada.^{77, 78, 79} Las vacunas parecen diferir en cuanto al grado de protección cruzada que confieren.⁸⁰

La eficacia de la vacuna tetravalente contra las NIC (de cualquier grado) y las NIC de grado 2 o 3 o los AIS causados por 10 tipos no vacunales de PVH (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), que se relacionan estructuralmente con el PVH-16 o el PVH-18, ha sido evaluada en un grupo de estudios de eficacia de fase III tras un seguimiento con una duración mediana de 3,7 años. Aplicando criterios de valoración compuestos, se demostró una eficacia estadísticamente significativa contra enfermedades causadas por los tipos PVH-31 y PVH-16 (principalmente), pero no contra los tipos de PVH relacionados con el PVH-18 (como el PVH-45). En el caso de los 10 tipos individuales de PVH, solo se observó una eficacia estadísticamente significativa contra el PVH-31.

Se ha evaluado la eficacia de la protección cruzada de una pauta de tres dosis de vacuna bivalente contra 12 tipos oncogénicos y no vacunales de PVH aplicando unos criterios de valoración histopatológicos y virológicos (existencia de infección persistente): en todas las cohortes estudiadas, se observó una protección cruzada estadísticamente significativa contra los tipos 31, 33 y 45 aplicando los criterios de valoración susodichos de existencia de infección persistente a lo largo de 6 meses y NIC 2.

Duración de la protección

Dos revisiones de la literatura (una sistemática y otra descriptiva) en las que se examinaron los datos obtenidos con vacunas bivalentes y tetravalentes administradas en pautas de tres dosis permitieron llegar a la conclusión de que los anticuerpos séricos alcanzan su concentración máxima poco después de administrar la tercera dosis; luego, al cabo de unos dos años, se estabilizan en una meseta y permanecen estables durante por lo menos 5 años.^{81, 51} En el caso de la vacuna bivalente, se ha demostrado que una pauta de tres dosis tiene capacidad inmunogénica y es eficaz contra las infecciones y las lesiones cervicouterinas asociadas a los tipos 16 o 18 durante un período de hasta 8,4 y 9,4 años, respectivamente.⁸² En el caso de la vacuna tetravalente, administrada según una pauta de tres dosis, los datos de inmunogenia obtenidos durante un período de hasta 8 años indican que los títulos de anticuerpos contra el PVH-18 disminuyen después de unos 4 años, mientras que la eficacia contra las infecciones y las lesiones cervicouterinas asociadas a los tipos 16 o 18 persiste a lo largo de un período de hasta 8 años.^{51, 52} Esta observación concuerda con la noción actual de que la protección persiste con títulos de anticuerpos que son demasiado bajos como para ser detectados con los métodos actuales. Los estudios de seguimiento a largo plazo indican asimismo que la efectividad persiste hasta 8 años después de la vacunación.

Las cifras de anticuerpos obtenidas con una pauta de dos dosis (0 y 6 meses) de la vacuna bivalente en niñas de 9-14 años permanecieron comparables a las obtenidas con la pauta aprobada de tres dosis en mujeres de 15-25 años durante un período de hasta 5 años después de la primera vacunación, lo cual pone de manifiesto una cinética de disminución similar. Todavía se desconoce si será necesario administrar dosis de recuerdo varios años después de la serie de primovacuna (con una dosis primaria y otra dosis primaria o de refuerzo). Los datos disponibles de un período de hasta 9 años

⁷⁷ Malagon T, Drolet M, Boily M-C, 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;12:781–789.

⁷⁸ Kemp TJ, Hildesheim A, Safaeian M, Dauner JG, Pan Y, Porras C, et al. HPV16/18 L1 VLP vaccine induces cross-neutralising antibodies that may mediate cross-protection. *Vaccine* 2011;29(11):2011–2014.

⁷⁹ Draper E, et al. A randomized, observer-blinded immunogenicity trial of Cervarix and Gardasil human papillomavirus vaccines in 12-15 year old girls. *Plos One*, 2013;8:e61825.

⁸⁰ Markovitz LE, et al. Human Papillomavirus Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and Reports* August 29, 2014/63(RR05);1–30.

⁸¹ Erickson BK, Landers EE, Huh WK. Update on Vaccination Clinical Trials for HPV-Related Disease. *Clinical Therapeutics*, 2014;36(1):8–16.

⁸² Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, et al. Sustained efficacy, immunogenicity and safety of the HPV-16/18 ASO4 adjuvanted vaccine: Final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2014;10(8).

después de la primovacunación con tres dosis de vacuna bivalente no indican que la eficacia contra las infecciones y las NIC 3 asociadas a los tipos 16 o 18 disminuya con el tiempo.⁸³

El uso sistemático de la vacuna anti-PVH tetravalente reduce significativamente la incidencia de verrugas anogenitales.⁶⁸ Hay pruebas de una disminución de las anomalías cervicouterinas de alto grado y de las lesiones cervicouterinas precancerosas en mujeres adultas jóvenes.^{84, 85} También hay datos que revelan que la vacunación reduce significativamente la prevalencia de ciertos tipos de PVH en mujeres adultas jóvenes de una población.⁸⁶

Inocuidad de las vacunas

El Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas (GACVS) de la OMS ha examinado periódicamente los datos relativos a la inocuidad de las vacunas anti-PVH. También ha examinado los datos de farmacovigilancia (obtenidos tras la aprobación de las vacunas) procedentes de los Estados Unidos de América, Australia, el Japón y de los fabricantes. La información relativa a la inocuidad de ambas vacunas procedente de todas las fuentes anteriores sigue siendo positiva. En marzo de 2014, el GACVS llegó a la conclusión de que dichas vacunas anti-PVH seguían teniendo un excelente perfil toxicológico.^{87, 88}

Reacciones locales: Una reacción muy frecuente es el dolor en el lugar de la inyección: se ha comunicado en hasta el 80% de las personas vacunadas, tanto con la vacuna bivalente como con la tetravalente. El dolor intenso (dolor espontáneo o dolor que impide desempeñar las actividades habituales) se registró en cerca del 6% de las personas vacunadas. En los ensayos clínicos controlados con placebo realizados con anterioridad a la aprobación de la vacuna tetravalente, las reacciones en el lugar de la inyección consistían en dolor (84%), eritema (< 25%) y tumefacción (25%). El dolor afectaba más a los grupos tratados con la vacuna que a los que habían recibido el placebo, ya sea un placebo a base de solución fisiológica solamente (dolor: 49%) o un placebo que también contenía una sal de aluminio (dolor: 75%). Se registraron reacciones adversas locales similares tras la administración de la vacuna bivalente: el 78% de las personas vacunadas sintieron dolor en el lugar de la inyección, frente al 52% que habían recibido solo el adyuvante o al 59% que habían recibido una vacuna contra la hepatitis A. En un ensayo en el que se compararon ambas vacunas anti-PVH en más de 1000 mujeres de 18-45 años, se registraron más reacciones locales con la vacuna bivalente que con la tetravalente, por ejemplo: dolor (92,9% con la bivalente, 71,6% con la tetravalente), eritema (44,3% con la bivalente, 25,6% con la tetravalente) y tumefacción (36,5% con la bivalente, 21,8% con la tetravalente).⁸⁹

Una revisión de los datos relativos a la inocuidad de las vacunas anti-PVH permitió llegar a la conclusión de que ambas vacunas se asocian a tasas relativamente elevadas de reacciones en el lugar

⁸³ Grading of scientific evidence – table VII: Duration of protection conferred by HPV vaccination in immunocompetent females. Disponible en: http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_duration_immunocompetent.pdf

⁸⁴ Gertig DM, Brotherton JM, Budd AC, et al. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med*, 2013;11:227.

⁸⁵ Powell SE, Hariri S, Steinau M, et al. Impact of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV 16/18-related prevalence in precancerous cervical lesions. *Vaccine*, 2012;31:109–113.

⁸⁶ Tabrizi SN, Brotherton JML, Kaldor JM, et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*, 2014; 14:958–966.

⁸⁷ GACVS Safety update on HPV Vaccines. Geneva, 13 June 2013 (http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/130619HPV_VaccineGACVSstatement.pdf y http://www.who.int/vaccine_safety/committee/reports/wer8829.pdf?ua=1, consultados en septiembre de 2014).

⁸⁸ Global Advisory Committee on Vaccine Safety Statement on the continued safety of HPV vaccination (http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/GACVS_Statement_HP12_Mar_2014.pdf?ua=1, consultado en septiembre de 2014).

⁸⁹ Einstein MH, Baron M, Levin MJ, 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 a phase III randomized study of healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin*, 2011; 7: 1343–1358. doi: 10.4161/hv.7.12.18281.

de la inyección, especialmente dolor, aunque dichas reacciones suelen ser de corta duración y remiten de forma espontánea.⁹⁰

Reacciones sistémicas: En los ensayos clínicos previos a la aprobación de la vacuna tetravalente se vigilaron los acontecimientos adversos sistémicos durante los primeros 15 días posteriores a la vacunación. La fiebre alta (pirexia) fue el único acontecimiento adverso notificado en más del 10% de las personas vacunadas, y con mayor frecuencia que en los grupos que recibieron placebo (10,1% y 8,4%, respectivamente). Se notificaron otros acontecimientos adversos sistémicos menores, pero la diferencia de las frecuencias entre el grupo de personas vacunadas y la que recibieron placebo era inferior al 0,5%. Entre los acontecimientos adversos sistémicos leves posiblemente relacionados con la vacunación figuraban la cefalea, los mareos, las mialgias, las artralgias y los síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos y dolor abdominal). En una comparación directa de las vacunas bivalentes y tetravalentes se notificaron tasas comparables de reacciones sistémicas, salvo la fatiga que se registró en el 49,8% (IC95: 45,5-54,2) frente al 39,8% (IC95: 35,6-44,1), y las mialgias que se observaron en el 27,6% (IC95: 23,8-31,6) frente al 19,6% (IC95: 16,3-23,3), respectivamente.⁸⁸

La farmacovigilancia indica que las reacciones sistémicas son por lo general leves y remiten espontáneamente. Se han comunicado síncope posvacunales, lo mismo que con muchas otras vacunas, pero es posible reducirlos al mínimo y evitar sus complicaciones con un tratamiento adecuado.⁹⁰

En ensayos previos a la comercialización no se registraron acontecimientos adversos graves atribuibles a las vacunas tetravalente o bivalente.⁹¹ Entre los ensayos posteriores a la comercialización figura un estudio comparativo aleatorizado sobre la inocuidad de las vacunas tetravalente y bivalente que se realizó en una cohorte de mujeres de 18-45 años. En dicha ocasión, se vigilaron los acontecimientos adversos sistémicos durante 7 días y 30 días después de la vacunación. No se observaron diferencias clínicamente importantes entre los grupos vacunados (vacuna tetravalente frente a bivalente) en lo que concierne a la primera aparición de una enfermedad crónica, por ejemplo, de una enfermedad autoinmunitaria. Los datos de seguimiento de dicha cohorte 18 meses después de la administración de la última dosis de vacuna anti-PVH (al cabo de 24 meses) fueron similares en ambos grupos.⁸⁹ Los informes de casos sugieren un vínculo entre la vacunación y una serie de enfermedades crónicas de reciente aparición, entre las que figuraban enfermedades autoinmunitarias. No obstante, un estudio poblacional de farmacovigilancia adecuadamente efectuado no reveló ninguna asociación entre la vacuna anti-PVH y dichas enfermedades.

Un balance recapitulativo de la farmacovigilancia realizada durante más de 4 años de uso sistemático de la vacuna bivalente no reveló ni patrones ni tendencias hacia el desarrollo de posibles enfermedades mediadas por el sistema inmunitario como resultado de la vacunación.⁹² Las incidencias observadas de parálisis de Bell y del síndrome confirmado de Guillain-Barré eran las que cabía esperar en la población general.

Aunque se dispone de escasa información sobre la inocuidad y la capacidad inmunógena de las vacunas anti-PVH en individuos inmunodeprimidos o con infección por VIH, la vacunación contra los PVH parece ser inocua en tales grupos.⁷⁶

Todavía no se ha confirmado la inocuidad ni la eficacia de las vacunas anti-PVH en menores de 9 años.

Embarazo: Ante la ausencia de estudios bien controlados en embarazadas, no se recomienda la administración de la vacuna anti-PVH durante el embarazo como medida de precaución. No obstante, hay algunos datos obtenidos en embarazadas a las que se había inscrito por error en ensayos clínicos de fase III y de las que se conoce el desenlace del embarazo, así como a través del establecimiento de registros de embarazos. No se han identificado riesgos de toxicidad específicos para el desenlace del

⁹⁰ Macartney KK, Chiu C, Georgousakis M, Brotherton JM. Safety of human papillomavirus vaccines: a review. *Drug Saf*, 2013;36(6):393-412.

⁹¹ Grading of scientific evidence – table VIII: Safety of HPV vaccination in young females. Disponible en: http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_safety.pdf

⁹² Angelo MG, Zima J, Tavares Da Silva F, Baril L, Arellano F. Post-licensure safety surveillance for human papillomavirus-16/18-AS04-adjuvanted vaccine: more than 4 years of experience. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2014;23(5):456-465.

embarazo o el desarrollo fetal en mujeres que habían recibido una u otra vacuna anti-PVH en comparación con las que recibieron placebo o vacunas de referencia.^{93, 94}

La evaluación de los datos de farmacovigilancia de la vacuna tetravalente derivados de un registro amplio de embarazos (inscritos a lo largo de 6 años), que incluía mujeres de los Estados Unidos de América, Francia y Canadá,⁹⁵ permitió estimar que la prevalencia de las principales anomalías congénitas era de 2,5 por cada 100 nacidos vivos (IC95: 1,7-3,4). Dicha cifra no era mayor que la tasa de referencia definida *a priori* de 2,67 por cada 100 nacidos vivos. La tasa global de abortos espontáneos era de 6,7 por cada 100 desenlaces del embarazo (IC95: 5,5-8,2). Hubo 12 muertes fetales (0,8/100 desenlaces del embarazo, IC95: 0,4-1,4) que no se reagruparon en torno a una anomalía específica. Un balance recapitulativo de la farmacovigilancia realizada durante más de 4 años de uso sistemático de la vacuna bivalente reveló que los desenlaces del embarazo en las mujeres que habían sido vacunadas por error durante la gestación eran similares a las estimaciones publicadas con relación a mujeres no vacunadas. Los datos de inocuidad de la vacuna anti-PVH administrada involuntariamente durante el embarazo son tranquilizadores.⁹⁶

Administración simultánea de otras vacunas

Según los fabricantes, ambas vacunas anti-PVH pueden administrarse simultáneamente con una vacuna de recuerdo que contenga antígenos diftéricos (d), tetánicos (T) y tosferínicos acelulares (pa, *pertussis acellular*), con o sin vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV), es decir, con vacunas dTpa o dTpa-IPV, sin que ello interfiera de forma clínicamente importante la respuesta humoral a cualquiera de los componentes de alguna de ellas. La administración secuencial de una vacuna combinada dTpa-IPV y de una vacuna anti-PVH bivalente un mes después tendía a producir medias geométricas más bajas de los títulos de anticuerpos anti-PVH-16 y anti-PVH-18 que la vacuna anti-PVH sola. Se desconoce la importancia clínica de esta observación. Las vacunas anti-PVH pueden administrarse al mismo tiempo que una vacuna contra la hepatitis A (inactivada) combinada con una vacuna contra la hepatitis B o que una vacuna contra la hepatitis B sola. Las medias geométricas de las concentraciones (MGC) de anticuerpos anti-HB eran significativamente menores con la coadministración, pero tampoco se conoce la importancia clínica de esta observación. Si la vacuna anti-PVH se administra al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, las vacunas deberán inyectarse siempre en lugares distintos.^{32, 33}

La información de los fabricantes cuenta con el respaldo de los resultados de dos revisiones sistemáticas^{97, 89} que resumen los estudios disponibles sobre inocuidad e inmunogenia de las vacunas anti-PVH administradas simultáneamente con vacunas distintas. Se llegó a la conclusión de que no se obtenía una respuesta inmunitaria inferior cuando la vacuna anti-PVH se administraba con otras vacunas, y que tampoco aumentaba de forma significativa la reactividad global, incluidos los acontecimientos adversos sistémicos y locales, en los grupos a los que se coadministraban las vacunas. En dichas revisiones también se tuvo en cuenta la administración simultánea de una vacuna anti-PVH con una vacuna antimeningocócica conjugada.

No se ha descrito la administración conjunta con otras vacunas (p.ej., contra la gripe, el sarampión, la parotiditis o la rubéola).

⁹³ FDA Cervarix. Full prescribing information, 2009. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm186981.pdf>

⁹⁴ Wacholder S, Chen BE, Wilcox A, Macones G, Gonzalez P, Befano B, Hildesheim A, Rodríguez AC, Solomon D, Herrero R, Schiffman M; CVT group. Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: pooled analysis of two randomised controlled trials. *BMJ*, 2010 Mar 2;340:c712. doi:10.1136/bmj.c712. PubMed PMID: 20197322; PubMed Central PMCID: PMC2831171.

⁹⁵ Goss MA, Lievano F, Seminack MM, Dana A. No adverse signals observed after exposure to human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine during pregnancy: 6-year pregnancy registry data. *Obstet Gynecol*, 2014;123 Suppl 1:93S.

⁹⁶ Garland SM, Ault KA, Gall SA, Paavonen J, Sings HL, Ciperro KL, Saah A, Marino D, Ryan D, Radley D, Zhou H, Haupt RM, Garner EI. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Phase III Investigators. Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: a combined analysis of five randomized controlled trials. *Obstet Gynecol*, 2009;114(6):1179-88. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181c2ca21.

⁹⁷ Noronha AS, Markowitz LE, Dunne EF. Systematic review of human papillomavirus vaccine coadministration. *Vaccine* 2014;32(23):2670-2674.

Costoefectividad

La relación costo-efectividad de las vacunas anti-PVH depende en gran medida de parámetros tales como el precio de las vacunas, los costos operativos, la prevalencia de los PVH, el número de dosis vacunales y la aplicación del cribado sistemático y tratamiento del cáncer, especialmente en los países con escasos recursos.^{98, 99, 100} Un análisis de costoefectividad global realizado con datos procedentes de diversos países indica que la vacunación de las niñas preadolescentes suele ser efectiva con relación al costo, especialmente en los países con escasos recursos donde las medidas alternativas para prevenir y luchar contra el CCU tienen a menudo escasa cobertura.^{101, 102, 103} Dado que las decisiones relativas a la introducción de las vacunas dependen con frecuencia de los organismos de financiación, análisis tales como las evaluaciones del impacto sobre el presupuesto centradas en el ahorro de costos, la asequibilidad y la sostenibilidad pueden resultar útiles para los países con escasos recursos.^{99, 100, 104}

La relación costo-efectividad incremental de diversas pautas de inmunización también se ve influida por suposiciones acerca de la duración de la protección. Dos modelos dinámicos, un modelo compartimental de la transmisión¹⁰⁵ y un modelo dinámico de transmisión basado en individuos^{106, 107} permitieron evaluar el impacto de las vacunas anti-PVH, las infecciones por PVH, la transmisión sexual y la evolución natural de dichas infecciones. Mediante ambos modelos se pudo predecir que, en el hipotético caso de que, solo en las mujeres, la duración de la protección conferida por la pauta de dos dosis fuera ≥ 20 años, la añadidura de una tercera dosis prevendría un puñado de casos más. No obstante, si la duración de la protección fuese menor que 10 años, el beneficio adicional de la tercera dosis sería mucho mayor. En los países de ingresos altos, suponiendo que la duración de la protección fuera de 10-20 años, se ha estimado que la adición de una tercera dosis no resultaría eficaz con relación al costo. Aún no se ha estudiado la relación costo-efectividad de las pautas de vacunación con dos y tres dosis en países de ingresos bajos y medios.

Algunos estudios efectuados en países de ingresos altos han revelado que la vacunación de los varones adolescentes para prevenir el CCU podría ser eficaz con relación al costo si la cobertura vacunal de las niñas fuera elevada.^{108, 109} No obstante, la mayoría de los análisis realizados en dichos países indican que la extensión de la vacunación a los varones no resultaría eficaz con relación al costo a menos que la

⁹⁸ Jit M, Demarteau N, Elbasha E, Ginsberg G, Kim J, Praditsitthikorn N, Sinanovic E, Hutubessy R. Human papillomavirus vaccine introduction in low-income and middle-income countries: guidance on the use of cost-effectiveness models. *BMC Med*, 2011;9:54.

⁹⁹ Jit M, Levin C, Brisson M, Levin A, Resch S, Berkhof J, Kim J, Hutubessy R. Economic analyses to support decisions about HPV vaccination in low- and middle-income countries: a consensus report and guide for analysts. *BMC Med*, 2013;11:23.

¹⁰⁰ Goldie SJ, O'Shea M, Diaz M, Kim SY. Benefits, cost requirements and cost-effectiveness of the HPV16,18 vaccine for cervical cancer prevention in developing countries: policy implications. *Reprod Health Matters*, 2008;16(32):86–96.

¹⁰¹ Kim SY, Sweet S, Chang J, Goldie SJ. Comparative evaluation of the potential impact of rotavirus versus HPV vaccination in GAVI-eligible countries: a preliminary analysis focused on the relative disease burden. *BMC Infect Dis*, 2011;11:174.

¹⁰² Fesenfeld M, Hutubessy R, Jit M. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in low and middle income countries: a systematic review. *Vaccine*, 2013;31(37):3786–3804.

¹⁰³ Jit M, Brisson M, Portnoy A, Hutubessy R. Cost-effectiveness of female human papillomavirus vaccination in 179 countries: a PRIME modelling study. *Lancet Global Health*, 2014; 2(7):e406.

¹⁰⁴ Levin A, Wang SA, Levin C, Tsu V, Hutubessy R. Costs of Introducing and Delivering HPV Vaccines in Low and Lower Middle Income Countries: Inputs for GAVI Policy on Introduction Grant Support to Countries. *PLoS One*, 2014;9(6):e101114.

¹⁰⁵ Jit M, Choi YH, Laprise JF, Boily MC, Drolet M, Brisson M. Two-dose strategies for human papillomavirus vaccination: how well do they need to protect? *Vaccine*, 2014;32(26):3237–3242.

¹⁰⁶ Van de Velde N, Brisson M, Boily MC. Understanding differences in predictions of HPV vaccine effectiveness: A comparative model-based analysis. *Vaccine* 2010;28(33):5473–5484.

¹⁰⁷ Brisson M, Laprise JF, Drolet M, Van de Velde N, Franco EL, Kliewer EV, Ogilvie G, Deeks SL, Boily MC. Comparative cost-effectiveness of the quadrivalent and bivalent human papillomavirus vaccines: a transmission-dynamic modeling study. *Vaccine*, 2013;31(37):3863–3871.

¹⁰⁸ Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, Dunne EF, Markowitz LE. The cost-effectiveness of male HPV vaccination in the United States. *Vaccine*, 2011 Oct 26;29(46):8443-50. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.07.096.

¹⁰⁹ Burger EA, Sy S, Nygård M, Kristiansen IS, Kim JJ. Prevention of HPV-related cancers in Norway: cost-effectiveness of expanding the HPV vaccination program to include pre-adolescent boys. *PLoS One*, 2014;9(3):e89974.

cobertura vacunal femenina fuera baja o que la vacuna fuera muy barata.¹¹⁰ En particular, un modelo canadiense¹¹¹ revela que la inclusión de varones en el grupo destinatario reportaría pocos beneficios adicionales. En el Brasil, un análisis de costo-efectividad partió del supuesto de que la vacunación prevenía las infecciones por PVH-16 y PVH-18 en individuos no infectados anteriormente, que la protección duraba toda la vida, que la cobertura era de entre el 0 y el 90% en ambos sexos y que el costo de la vacunación por individuo vacunado era de entre US\$ 25 y US\$ 400. Con una cobertura del 90%, vacunar solo a las niñas reducía el riesgo de cáncer en un 63%; la inclusión de los niños a ese nivel de cobertura proporcionaba una reducción adicional del riesgo de cáncer de solo el 4%. Con un costo por individuo vacunado de US\$ 50, vacunar solo a las niñas arrojaba un valor de US\$ 200 por año de vida ganado (AVG), mientras que la inclusión de los niños daba un valor de entre US\$ 810 y US\$ 18 650 por AVG, según la cobertura. En todos los niveles de cobertura, el aumento de la cobertura en las niñas era más eficaz y menos costoso que la inclusión de los varones en el programa de vacunación.¹¹²

Posición de la OMS

La OMS reconoce la importancia del CCU y de otras enfermedades relacionadas con los PVH en tanto que problemas de salud pública mundiales y reitera su recomendación de que las vacunas anti-PVH se incluyan en los programas de inmunización nacionales, a condición de que: la prevención del CCU y de otras enfermedades relacionadas con los PVH constituya una prioridad de salud pública; que la introducción sea viable desde el punto de vista programático; que pueda garantizarse una financiación sostenible; y que se tome en consideración la relación costo-eficacia de las estrategias de vacunación en el país o la región de que se trate. La tolerabilidad y eficacia de ambas vacunas, tetravalente y bivalente, son excelentes.

Estrategia de ejecución: Las vacunas anti-PVH deberían introducirse como parte de una estrategia coordinada e integral de prevención del CCU y demás enfermedades causadas por los PVH. Dicha estrategia debería comprender actividades educativas para desalentar los comportamientos que aumentan el riesgo de contraer una infección por PVH; la formación del personal sanitario y la provisión de información a las mujeres con relación al cribado, el diagnóstico y el tratamiento de las lesiones precancerosas y del cáncer. La estrategia debería contemplar asimismo un mayor acceso a servicios de cribado y tratamiento óptimos, al tratamiento de los cánceres invasores y a los cuidados paliativos. La introducción de la vacuna anti-PVH no debe minar ni desviar fondos que estén destinados al desarrollo o mantenimiento de los programas eficaces de cribado del cáncer cervicouterino. La vacunación contra PVH es una herramienta de prevención primaria y no elimina la necesidad de efectuar cribados posteriores a lo largo de la vida, pues las vacunas no protegen contra todos los tipos de PVH de alto riesgo. Se deben buscar oportunidades para vincular la introducción de la vacuna anti-PVH a otros programas destinados a los jóvenes (p. ej., mediante servicios de salud dirigidos a los adolescentes). No obstante, la introducción de la vacunación contra los PVH no debería demorarse, pues no es posible ejecutar otras intervenciones pertinentes al mismo tiempo.

La experiencia acumulada en materia de estrategias de administración, que incluyen campañas realizadas en establecimientos sanitarios y escolares y extramurales, no cesa de aumentar. Los países deberían aplicar enfoques que: i) sean compatibles con su infraestructura de administración y con su capacidad para mantener la cadena de frío; ii) resulten asequibles, efectivas con relación al costo, y sostenibles y iii) permitan alcanzar la mayor cobertura posible. Si los países tienen previsto una introducción por etapas, se debe dar prioridad a las estrategias que se ocupen de aquellas poblaciones que puedan tener menos acceso al cribado del CCU en etapas posteriores de la vida.

Grupos destinatarios principales y secundarios: Para la prevención del cáncer cervicouterino, el grupo destinatario de la vacunación anti-PVH recomendado por la OMS son las niñas de 9 a 13 años de edad,

¹¹⁰ Grading of scientific evidence – table IX: HPV vaccination of males to reduce incidence of cervical cancer in females. Disponible en: http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_male_vaccination.pdf

¹¹¹ Brisson M, Van de Velde N, Franco EL, Drolet M, Boily M-C. Incremental Impact of Adding Boys to Current Human Papillomavirus Vaccination Programs: Role of Herd Immunity. *J Infect Dis*, 2011; 204:372–376.

¹¹² Kim JJ, Andres-Beck B, Goldie SJ. The value of including boys in an HPV vaccination programme: a cost-effectiveness analysis in a low-resource setting. *British Journal of Cancer*, 2007;97:1322–1328.

antes del inicio de la actividad sexual. La elección se debe a que las vacunas anti-PVH son más eficaces en personas que no han estado previamente expuestas a los PVH.

Al principio, las estrategias de vacunación deberán dar prioridad a la obtención de una elevada cobertura en la población destinataria principal recomendada por la OMS, que son las niñas de 9 a 13 años. La vacunación de poblaciones destinatarias secundarias, compuestas por mujeres adolescentes o mujeres jóvenes de mayor edad, solo se recomienda si es viable, asequible, costoefectiva y no implica un desvío de fondos destinados a la vacunación de la población destinataria principal o a programas eficaces de cribado del CCU.

La vacunación de los varones contra los PVH no se recomienda como una prioridad, especialmente en los países con escasos recursos, pues los datos disponibles indican que debe darse prioridad absoluta a la reducción del CCU mediante la vacunación oportuna de las mujeres jóvenes y una cobertura elevada con cada dosis.

Pauta de vacunación: Tras un repaso de los datos que demuestran que las medias geométricas de las concentraciones (MGC) de anticuerpos posteriores a la vacunación no son inferiores y reconociendo las ventajas programáticas y los beneficios del ahorro de costos, la OMS ha modificado su recomendación previa de administrar una pauta de tres dosis y preconiza ahora una pauta de dos dosis, con intervalos entre dosis más flexibles, lo cual puede facilitar la administración de la vacuna.

Con ambas vacunas anti-PVH, bivalente y tetravalente, se recomienda una pauta de dos dosis administradas con 6 meses de intervalo entre ambas para las mujeres menores de 15 años. Las mujeres que tengan 15 años o más en el momento de recibir la segunda dosis también quedan suficientemente protegidas con dos dosis.

No existe un intervalo máximo recomendado entre dosis. No obstante, conviene no dejar transcurrir más de 12 a 25 meses entre ambas a fin de finalizar la pauta rápidamente y antes de que la persona beneficiaria se vuelva sexualmente activa. Si el intervalo entre dosis es inferior a 5 meses, se debe administrar una tercera dosis al menos 6 meses después de la primera.

Para las mujeres que tienen 15 años o más o para las inmunodeprimidas o infectadas por VIH (con independencia de que estén recibiendo, o no, tratamiento antirretrovírico) se recomienda una pauta de tres dosis (0, 1-2 y 6 meses). No es necesario efectuar pruebas de detección de infecciones por PVH o VIH antes de la vacunación contra los PVH.

Administración simultánea con otras vacunas: Ambas vacunas anti-PVH pueden administrarse al mismo tiempo que otras vacunas elaboradas con microbios vivos o muertos, usando jeringas separadas y lugares de inyección diferentes.

Uso intercambiable de las vacunas anti-PVH: Se dispone de pocos datos sobre la inocuidad, la capacidad inmunógena o la eficacia de ambas vacunas anti-PVH cuando se utilizan de forma intercambiable. Las vacunas bivalente y tetravalente tienen características, componentes e indicaciones diferentes y en los entornos en los que ambas puedan estar en uso no han de escatimarse esfuerzos para completar las dosis con la misma vacuna. No obstante, si la vacuna administrada en dosis anteriores se desconoce o ya no está disponible, se puede administrar cualquiera de las dos vacunas para finalizar la pauta recomendada.

Inocuidad: Los acontecimientos adversos posteriores a la vacunación contra los PVH por lo general no son graves y duran poco. Las vacunas pueden administrarse a personas inmunodeprimidas o infectadas por VIH. Se dispone de escasos datos sobre la inocuidad de la vacunación anti-PVH durante la gestación, de modo que dicha vacunación deberá evitarse en las embarazadas. Si una mujer joven se queda embarazada tras el inicio de la serie vacunal, la o las dosis restantes deberán postergarse hasta el fin del embarazo. La lactancia no constituye una contraindicación para la vacunación anti-PVH. Los datos disponibles no indican un mayor riesgo de acontecimientos adversos ligados a la vacunación en la madre o el lactante como resultado de la administración de una vacuna anti-PVH a la madre lactante.

Las vacunas anti-PVH no deben administrarse a personas que hayan padecido reacciones alérgicas graves a una dosis vacunal anterior o a un componente de la vacuna.

Viajeros y personal sanitario: Las personas que viajan y el personal sanitario no corren ningún riesgo especial de contraer infecciones por PVH, de modo que no existen recomendaciones específicas sobre la vacunación de estos grupos.

Elección de la vacuna anti-PVH: La elección de la vacuna anti-PVH deberá basarse en la evaluación de los datos localmente pertinentes y en un cierto número de factores, tales como la magnitud del problema de salud pública asociado a los PVH (cáncer cervicouterino, otros cánceres anogenitales o verrugas anogenitales) y la población para la que se ha autorizado la vacuna. Las instancias decisorias también deben tener en cuenta las características propias del producto, como el precio y su abastecimiento, y consideraciones programáticas.

Monitoreo: El monitoreo de las enfermedades atribuidas a PVH no constituye un requisito previo para instaurar un programa de vacunación anti-PVH, ni tampoco es un requisito indispensable de un programa. El monitoreo del impacto de la vacuna anti-PVH será complejo y deberá hacerse con un apoyo técnico adecuado y un conocimiento claro de las advertencias para no sacar conclusiones equivocadas. Es necesario disponer de información completa y exacta sobre la cobertura de la vacuna anti-PVH por dosis y edad a fin de supervisar el funcionamiento del programa y también para interpretar los datos relativos a las medidas del impacto de las vacunas.

El monitoreo de la prevalencia de las infecciones por genotipo de PVH en las mujeres jóvenes sexualmente activas puede proporcionar una indicación preliminar de la efectividad de la vacuna, pero requiere un considerable compromiso de recursos durante por lo menos 5-10 años; por consiguiente, esta estrategia no se recomienda para todos los países.¹¹³ Sin embargo, todos los países deberían considerar la posibilidad de instaurar, o de mejorar, la notificación de los casos de CCU a los registros oncológicos generales o específicos del CCU.¹¹⁴ Este último tipo de registro es necesario para medir el impacto de los programas de vacunación anti-PVH y del cribado del CCU.

Al igual que sucede con la introducción de toda vacuna nueva, se deberán establecer medidas de farmacovigilancia tras la aprobación de las vacunas para monitorizar su inocuidad. La investigación rápida y rigurosa de cualquier acontecimiento adverso sirve para mantener la confianza en el programa de inmunización.

Prioridades de investigación: Es necesario proseguir con las investigaciones para generar datos sobre la efectividad clínica a largo plazo y la duración de la protección tras la administración de pautas a base de dos y de tres dosis. La realización de estudios multicéntricos en países de ingresos bajos en mujeres jóvenes sanas y en poblaciones especiales (p.ej., personas infectadas por VIH, adolescentes malnutridos y paludismo endémico) aportaría datos adicionales sobre el impacto de las vacunas en esas poblaciones. La relación costo-efectividad y el impacto de las pautas de vacunación con dos dosis en comparación con las de tres dosis en países de ingresos bajos y medios requieren una mayor evaluación.

¹¹³ Las conclusiones de la OMS con respecto al monitoreo apropiado del impacto de las vacunas contra los PVH están disponibles en WER No. 25, 2010, pp. 237–243 y en el enlace siguiente:
http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_IVB_10.05_eng.pdf?ua=1

¹¹⁴ IARC. Planning and Developing Population-Based Cancer Registration in Low- and Middle-Income Settings (<http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/treport-pub/treport-pub43/index.php>).