



Fuerte reducción en la prevalencia del VPH 16/18 y tipos de VPH estrechamente relacionados en mujeres adolescentes sexualmente activas luego de la introducción de la vacuna contra el VPH en Argentina

Joaquín Víctor González a, Gerardo Daniel Deluca b, Rita Mariel Correa a, Domingo Javier Liotta c,d, Jorge Alejandro Basiletti a, María Dolores Fellner a, María Celeste Colucci a, Olga Gabriela Alzogaray e, Nathalia Katz f, Juan José Carmona g, Néstor Fabián Tappari g, Enrique Berner h, Viviana Cramer h, Paula Real h, Carlota Viviana López Kaufman i, Gabriela Judit Kosoy i, Lucía Katabian i, María Silvia Severino j, Ricardo Enrique Aboslaiman e, Cecilia Chami k, María Elina Totaro c, Carolina Rogoski g, Alejandra Julia Giurgiovich l, Gloria Lilian Martínez l, Liliana Marisol Plana l, Carla Vizzotti m, María Alejandra Picconi a

a Servicio Virus Oncogénicos, Laboratorio Nacional y Regional de Referencia para HPV, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas -ANLIS "Dr. Malbrán", Av. Velez Sársfield 563, C1282AFF, Buenos Aires, Argentina b Facultad de Medicina, Universidad Nacional Del Nordeste, Mariano Moreno 1240, W3400ACX, Corrientes, Argentina c Laboratorio de Biología Molecular Aplicada, Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales, Universidad Nacional de Misiones, Av. Mariano Moreno 1375, N3300, Posadas, Misiones, Argentina d Instituto Nacional de Medicina Tropical- ANLIS "Dr. Malbrán", Neuquén y Jujuy S/n, N3370, Puerto Iguazú, Misiones, Argentina e Centro Integral de Salud La Banda, Av. San Martín 449, G4300, La Banda, Santiago Del Estero, Argentina f Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles, Ministerio de Salud de La Nación, Rivadavia 875, C1002AAG, Buenos Aires, Argentina g Servicio Ginecología, Hospital Escuela de Agudos "Ramón Madariaga", Av. Marconi 3736, N3300, Posadas, Misiones, Argentina h Servicio de Adolescencia, Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich", Gral. Urquiza 609, C1221 ADC, Buenos Aires, Argentina i Sección Adolescencia, Hospital General de Agudos "Bernardino Rivadavia", Av. Gral. Las Heras 2670, C1425ASQ, Buenos Aires, Argentina j Servicio Adolescencia, Hospital General de Agudos "Carlos Durand", Av. Díaz Velez 5044, C1405DCS, Buenos Aires, Argentina k Sub Programa Salud Integral Del Adolescente, Ministerio de Salud de Santiago Del Estero, Av. Belgrano Sur 2050, Santiago Del Estero, G4200, Argentina l Consultorio de Adolescencia, Hospital Zonal General de Agudos "Evita Pueblo", Calle 136 3008, B1884, Berazategui, Provincia de Buenos Aires, Argentina m Secretaría de Acceso a La Salud, Ministerio de Salud de La Nación, Av. 9 de Julio 1925, C1073ABA, Buenos Aires, Argentina

<https://doi.org/10.1016/j.pvr.2020.100208>

Acceso abierto

A destacar

- El VPH16 / 18 disminuyó en > 93% en las niñas argentinas sexualmente activas vacunadas.
- La reducción detectada de HPV31 y 45 contribuiría al éxito de la inmunización.
- No se observó reemplazo de genotipo.
- Primeros datos de seguimiento de la vacunación contra el VPH reportados en un país de América Latina.

1. Introducción

La infección persistente con un tipo de virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo (HR) es una causa necesaria para el cáncer de cuello uterino (CC) y se ha demostrado que está asociada con otros cánceres en mujeres y hombres. Dos de estos tipos de HPV-HR: HPV 16 y HPV 18, están presentes en alrededor del 71% de los CC en todo el mundo. Se ha demostrado que la infección por VPH 6 o VPH 11 de bajo riesgo (LR) está asociada con la gran mayoría de las verrugas genitales [1 , 2].

Hay tres vacunas profilácticas contra el VPH disponibles a nivel mundial: una vacuna tetravalente autorizada por primera vez en 2006, una vacuna bivalente en 2007 y una vacuna novalente en 2014. Todas protegen contra la infección por VPH 16 y 18, mientras que la más reciente también protege contra cinco tipos de VPH de HR (HPV 31, 33, 45, 52 y 58). La evidencia actual sugiere que las tres vacunas ofrecen una eficacia comparable en la prevención del CC desde la perspectiva de la salud pública [3].

La vacunación contra el VPH de las mujeres jóvenes se introdujo en 2007 en el marco de los programas nacionales de inmunización, utilizando las dos primeras vacunas autorizadas. Más recientemente, algunos países han agregado la vacunación rutinaria de adolescentes masculinos con la vacuna tetravalente. Aunque las vacunas fueron altamente efectivas en los ensayos clínicos, monitorear la efectividad en el mundo real es importante para estrategias de programas y políticas. Debido al largo intervalo entre la infección y el desarrollo del cáncer, se están realizando esfuerzos para evaluar el impacto en resultados más inmediatos.

Con el objetivo de prevenir el CC, en octubre de 2011 Argentina lanzó el programa nacional de prevención del VPH más completo financiado por el gobierno en Latinoamérica, incorporando la vacuna bivalente contra el VPH, con un calendario de 0-1-6 meses, para niñas de 11 años, nacidas después de enero de 2000 [4]. Esta intervención también implicó reforzar el cribado de CC en mujeres de 30 a 64 años como estrategia de prevención secundaria, con la introducción gradual de la prueba del VPH como cribado primario [5]. En 2014, el programa cambió a la vacuna tetravalente y se extendió a hombres y mujeres de 11 a 26 años con VIH y a personas trasplantadas con un esquema de 3 dosis (0, 2 y 6 meses) hasta la actualidad [6].

En 2015, el número de dosis se redujo a dos para las niñas de 11 años, y dos años después, la vacunación se extendió a los niños de 11 años (nacidos después de 2006) también con un esquema de 2 dosis [7].

En Argentina, la cobertura de tres dosis ha sido moderada, siendo la cobertura promedio de 85,2%, 69,9% y 55,8% para la primera, segunda y tercera dosis, respectivamente, para las niñas vacunadas de 2011 a 2014; mientras que para las inmunizadas entre 2015 y 2018, los promedios para la primera y segunda dosis fueron 83,3% y 51,1% respectivamente.

Argentina es un país federal con veinticuatro jurisdicciones autónomas, que definen la estrategia de vacunación más conveniente. En general, se aplica una estrategia mixta (escolar y bajo demanda en centros de vacunación). Desde su incorporación al calendario nacional en 2011, la tasa de acceso a la vacuna contra el VPH ha sido satisfactoria pero la tasa de deserción es alta (alrededor del 30%). Se identificaron múltiples factores; en las jurisdicciones cuya estrategia se basa en el nivel escolar. Los datos sobre el impacto de la vacuna contra el VPH a través de los programas nacionales de vacunación se describen en gran medida para las mujeres inmunizadas, incluidas las cohortes de recuperación de Australia, Europa y América del Norte [8]; sin embargo, todavía no existen publicaciones que reporten datos de vigilancia de vacunas en América Latina.

En Argentina, las mujeres son convocadas para el tamizaje cervical gubernamental a partir de los 30 años; por lo tanto, se espera que el efecto más temprano de la vacunación sobre la incidencia de anomalías del cuello uterino se observe en 2030, cuando la primera cohorte de mujeres vacunadas tenga acceso a la detección del cuello uterino.

El presente estudio se realizó para comparar la distribución específica del tipo de ADN del VPH en niñas adolescentes sexualmente activas no vacunadas y vacunadas, reclutadas en seis hospitales públicos de Argentina, para proporcionar información sobre el impacto temprano de la vacunación contra el VPH. La eficacia de la vacuna también se explora mediante el análisis de la prevalencia del VPH de acuerdo con los informes de vacunación y la posible protección cruzada contra tipos de VPH relacionados pero no presentes en la vacuna.

2. Materiales y métodos

2.1. Diseño del estudio, matrícula y muestras

Dos estudios transversales fueron realizados por el Laboratorio de VPH de Referencia Nacional y Regional (N & R-HPV Lab) (Servicio de Virus Oncogénicos, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, ANLIS Malbrán, Buenos Aires); ambos inscribieron a niñas sexualmente activas (la actividad sexual comenzó al menos 6 meses antes del reclutamiento), de entre 15 y 17 años (Fig. 1). El primero incluyó niñas no vacunadas (UV) (que no recibieron ninguna dosis de la vacuna contra el VPH) (abril de 2014 y octubre de 2015) [9], mientras que el segundo incluyó niñas vacunadas (VA) (que recibieron al menos una dosis de la vacuna contra el VPH)) (Febrero de 2017 a noviembre de 2018).

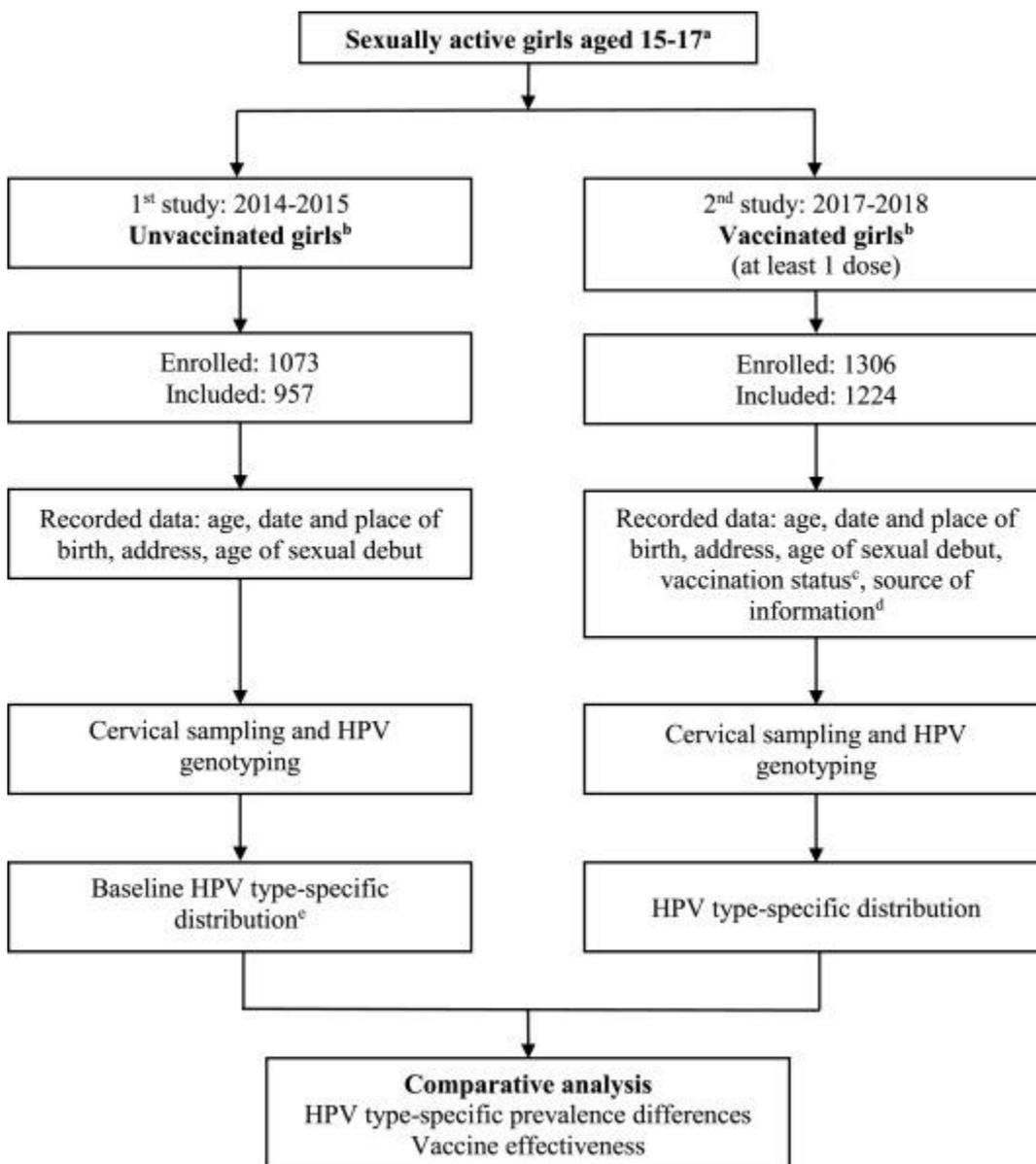


Figura 1. Diagrama de flujo que resume los pasos de ambos estudios y la comparación final para el análisis de eficacia de la vacuna. ^a Se recolectaron muestras para ambos estudios de niñas reclutadas en los mismos seis hospitales públicos de Argentina. ^b Se utilizaron procedimientos idénticos para el reclutamiento, la recopilación de muestras y datos y la determinación del genotipo del VPH para ambos grupos. ^c Estado de vacunación: tipo de vacuna y número de dosis recibidas. ^d Fuente de información: ficha, historia clínica o autoinforme. ^e González JV, et al. (Ref. 9).

El límite inferior del rango de edad a estudiar se estableció en 15 años, considerándose la edad promedio a la que los adolescentes inician la actividad sexual en Argentina [10].

Se recolectaron muestras para ambos estudios de niñas reclutadas en los mismos seis hospitales públicos, ubicados en tres regiones de Argentina:

- Área Metropolitana de Buenos Aires (AMBA; que incluye Buenos Aires, la capital de Argentina, y el área circundante en la Provincia de Buenos Aires): *Hospital Evita Pueblo* (Berazategui, Provincia de Buenos Aires); *Hospital Argerich*, *Hospital Rivadavia* y *Hospital Durand* (Ciudad de Buenos Aires) (Región centro-este del país)

- Posadas, Provincia de Misiones: *Hospital Madariaga* (Región Nororiental del país)

- La Banda, Provincia de Santiago del Estero: *Centro Integral de Salud La Banda* (región centro-norte del país)

Las niñas que cumplieron con los criterios de inclusión ([Fig. 1](#)), fueron invitadas a unirse al estudio por los ginecólogos del Servicio de Adolescentes cuando buscaban asesoramiento médico, particularmente sobre anticoncepción. Los participantes firmaron un consentimiento informado y respondieron un breve cuestionario que incluía información básica sobre edad, fecha y lugar de nacimiento, dirección actual y edad de inicio sexual; en el caso de VA también se registraron datos sobre el estado de vacunación (tipo de vacuna y número de dosis recibidas) y la fuente de información (cartilla de vacunación, historia clínica electrónica o autoinforme).

Se utilizaron procedimientos idénticos para el reclutamiento, la recopilación de muestras y datos, y la determinación del genotipo del VPH para los grupos de UV y VA.

Con el fin de estandarizar la recolección, almacenamiento y traslado de las muestras obtenidas en los diferentes centros, se desarrolló y distribuyó un Procedimiento Operativo Estándar en cada centro durante los talleres de capacitación realizados antes de iniciar el proyecto. También se realizaron visitas de auditoría para evaluar el avance de estos procesos.

Se obtuvieron muestras cervicales tanto del endocervix como del exocervix, utilizando un Cytobrush (dispositivo de recolección de ADN hc2, Qiagen) que se introdujo en el canal cervical y se rotó 360 °, 5 veces. El material celular se colocó en un vial que contenía medio STM (Qiagen) y se almacenó a +4 ° C hasta su envío (dentro de los quince días) al laboratorio N & E-HPV para su procesamiento.

Antes del envío, las muestras se desvinculaban de los datos identificables del paciente y se anonimaban.

2.2. Métodos de laboratorio

Los procedimientos para la extracción de ADN y la estrategia de genotipado del VPH se describieron previamente para la encuesta UV realizada en 2014-2015 [[9](#)]. En resumen, se extrajo ADN de 200 µl de muestra de STM utilizando columnas comerciales (Qiagen) en un sistema robótico (sistema QIAcube, Qiagen), siguiendo las instrucciones del fabricante.

La detección y genotipificación del VPH se realizó mediante una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con cebadores generales de amplio espectro (BSGP) 5 + / 6 + marcados con biotina diseñados para amplificar un fragmento de 140 pb altamente conservado del gen HPV-L1. La amplificación del ADN se combina con una hibridación de línea inversa que identifica 36 genotipos de VPH (6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61, 66, 68, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84 y 89) [[11](#)] .

2.3. Análisis estadístico

Todos los datos fueron ingresados y analizados en una base de datos especialmente diseñada y posteriormente procesados utilizando el software estadístico IBM® SPSS® Statistics 23.0.0.3. Comparamos la prevalencia de los genotipos del VPH en UV y VA para estimar el tamaño de cualquier reducción en la prevalencia después de la vacunación contra el VPH. Para ello, se utilizó un análisis de regresión logística (regresión lineal logarítmica binomial), y el intervalo de confianza (IC) se estableció con un $\alpha = 0,05$ en todos los casos. Probamos la significación estadística al nivel de 0,05 y a lo largo de los análisis. La efectividad de la vacuna se calculó como (1 - Odds Ratio) x100.

2.4. Consideraciones éticas y legales

Tanto los estudios de UV como los de VA fueron aprobados por el Comité de Ética en Investigación de ANLIS Malbrán y el Comité de Ética de cada hospital participante, garantizando la confidencialidad y el

anonimato. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito antes de la inscripción de los participantes del estudio.

Según el ordenamiento jurídico argentino, los adolescentes mayores de 14 años tienen derecho a ser atendidos y a recibir cuidados relacionados con la salud sin estar acompañados de un adulto o tutor, así como a decidir participar en proyectos de investigación y firmar su consentimiento.

Debido a que las adolescentes invitadas a participar en el estudio no estaban dentro del rango de edad para la detección de CC, se tuvo especial cuidado en advertirles que se trataba de un estudio de investigación. Se aprovechó la oportunidad para enseñar conceptos básicos sobre la infección por VPH y la atención de la salud, que incluían la edad a la que se debe iniciar el cribado, para evitar generar alarma y / o un inicio de cribado de CC inapropiadamente temprano.

3.3. Resultados

3.1. Población de estudio

Se recolectaron un total de 1306 muestras de células cervicales de VA, 82 fueron excluidas porque no se cumplieron algunos de los criterios establecidos. Los resultados de VPH obtenidos de las restantes 1224 muestras de VA se compararon con los analizados previamente de 957 UV [9].

El cuadro 1 describe el número de muestras incluidas por edad y lugar de reclutamiento, de niñas UV y VA. Las edades promedio fueron 15,6 (DE 0,64 años) y 16,8 (DE 0,87 años) para UV y VA, respectivamente. En VA se incluyó a las adolescentes nacidas en 2000 (33,4%), 2001 (37,0%), 2002 (22,2%) y 2003 (6,3%), es decir que fueron inmunizadas entre 2011 y 2014, aunque en la mayoría de los casos la fecha exacta de vacunación. no está disponible. Por tanto, la gran mayoría de las cohortes objetivo recibieron la vacuna bivalente, disponible hasta 2014 en el Programa Nacional de Vacunación.

Cuadro 1 . Muestras recolectadas por edad y sitio de reclutamiento, entre niñas sexualmente activas no vacunadas y vacunadas de Argentina.

Sitio de recolección de muestras	Niñas no vacunadas				Niñas vacunadas			
	Años				Años			
	15 años	16 años	17 años	Total	15 años	16 años	17 años	Total
	N (%)				N (%)			
Área Metropolitana de Buenos Aires (AMBA ^a)	259 (27,1)	300 (31,3)	11 (1,1)	570 (59,6)	74 (6,0)	124 (10,1)	174 (14,2)	372 (30,4)
Posadas, Misiones	78 (8,1)	84 (8,8)	10 (1,0)	172 (17,9)	82 (6,7)	132 (10,8)	203 (16,6)	417 (34,1)
La Banda, Santiago del Estero	65 (6,8)	133 (13,9)	17 (1,8)	215 (22,5)	102 (8,3)	133 (10,9)	200 (16,3)	435 (35,5)
Total	402 (42,0)	517 (54,0)	38 (4,0)	957 (100)	258 (21,1)	389 (31,8)	577 (47,1)	1224 (100)

AMBA: Área Metropolitana de Buenos Aires, que incluye la ciudad de Buenos Aires y el área adyacente en la Provincia de Buenos Aires.

Las edades medias de inicio sexual fueron: 13,8 años (IC 95% 13,7-13,8) para UV y 14,9 años (IC 95% 14,7-14,9) para AV ($p < 0,001$).

La información sobre el tipo de vacuna y el número de dosis recibidas se detalla en la Tabla 2 .

La mayoría de las niñas dijeron que habían recibido la vacuna bivalente (casi el 80%) y afirmaron haber recibido las 3 dosis casi el 60%.

Cuadro 2 . Tipo de vacuna y número de dosis recibidas entre las adolescentes vacunadas de Argentina.

Vacuna	1 dosis (%)	2 dosis (%)	3 dosis (%)	Desconocido ^b (%)	Total (%)
Bivalente	75 (6,1)	235 (19,2)	622 (50,8)	38 (3,1)	970 (79,2)
Tetravalente	3 (0,2)	43 (3,5)	46 (3,7)	6 (0,5)	98 (8,0)
Desconocido ^a	22 (1,8)	19 (1,5)	77 (6,3)	38 (3,1)	156 (12,7)
Total	100 (8,2)	297 (24,3)	745 (60,9)	82 (6,6)	1224 (100)

a Niñas que declararon haber sido vacunadas pero no recordaron qué vacuna habían recibido.

b Niñas que declararon haber sido vacunadas pero no recordaron el número de dosis recibidas.

La fuente de información en relación al estado de la vacuna fue 70,8% autoinformada, 27,7% obtenida de Tarjetas de Vacunación y 1,7% de la historia clínica.

A través de la georreferenciación de direcciones de las niñas reclutadas, se estableció que la gran mayoría de ambos grupos correspondían a los mismos barrios, cercanos a los hospitales que las atendían.

3.2. Distribución específica del tipo de VPH

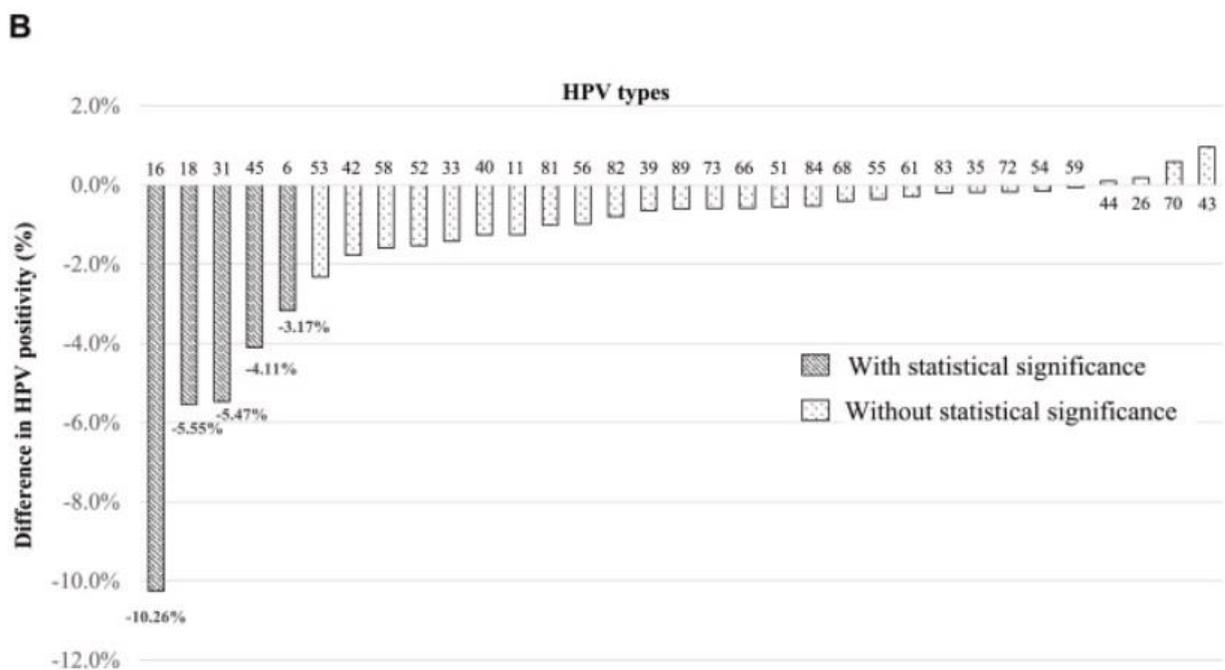
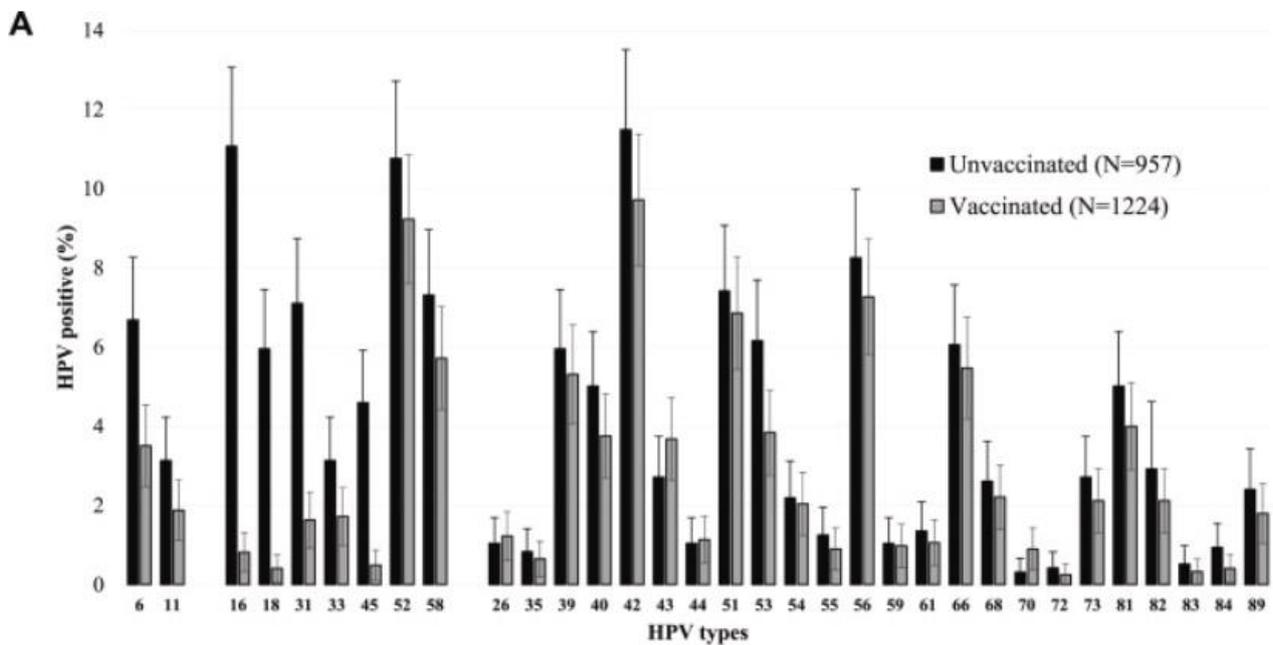
Los datos sobre la prevalencia del VPH desglosados por sitio de recolección de muestras se muestran en el cuadro 3. Al comparar las tasas totales obtenidas para UV vs. VA, se observaron reducciones significativas en la prevalencia de infección por VPH de cualquier tipo (del 56,3% al 49,8%; $p = 0,002$); HPV16 / 18 (del 15,2% al 1,2%; $p < 0,001$); y HPV 6/11/16/18 (del 22,5% al 6,4%; $p < 0,001$).

Cuadro 3 . Prevalencia de la infección por VPH de cualquier tipo, VPH 16/18 y VPH 6/11/16/18 por sitio de reclutamiento, entre niñas sexualmente activas de 15 a 17 años de Argentina.

Estado del VPH	Total					Área Metropolitana de Buenos Aires (AMBA) ^a					Posadas, Misiones			
	UV (N = 957; 100%)		VA (N = 1224; 100%)		valor P	UV (N = 570; 59,6%)		AV (N = 372; 30,4%)		valor P	UV (N = 172; 18,0%)		AV (N = 417; 34,1%)	
	N (%)	IC del 95%	N (%)	IC del 95%		N (%)	IC del 95%	N (%)	IC del 95%		N (%)	IC del 95%	N (%)	IC del 95%
VPH positivo	539 (56,3)	53,1-59,5	609 (49,8)	47,0-52,6	0,002	297 (52,1)	48,0-56,2	183 (49,2)	44,1-54,3	0,38	106 (61,6)	54,3-68,9	196 (47,0)	42,2-51,8
HPV 16/18 positivo	145 (15,2)	12,9-17,4	15 (1,2)	0,61-1,84	<0,001	72 (12,6)	9,9-15,4	3 (0,8)	-0,1-1,7	<0,001	36 (20,9)	14,8-27,0	5 (1,2)	0,2-2,25
VPH 6/11/16/18 Positivo	215 (22,5)	19,8-25,1	78 (6,4)	5,0-7,7	<0,001	113 (19,8)	16,6-23,1	28 (7,5)	4,8-10,1	<0,001	47 (27,3)	20,7-34,0	24 (5,7)	3,5-8,0

Las frecuencias de los diferentes genotipos estimados para UV y VA se presentan en la Fig. 2 A. En el caso de infecciones múltiples, cada tipo se contó de forma independiente. Las diferencias en la prevalencia de VPH de tipo específico entre VA y UV se muestran en la figura 2 B

Figuras 2 A y 2 B



En el cuadro 4 se presenta la prevalencia tipos seleccionados de HPV vacunales y no vacunales y de los tipos seleccionados de HPV HR no vacunales para UV y VA. Aunque las caídas observadas en AV fueron mucho más fuertes para VPH16 (de 11,1% a 0,8%; $p < 0,001$) y VPH 18 (de 6,0% a 0,4%; $p < 0,001$), la prevalencia de algunos tipos de VPH-AR relacionados con VPH16 y 18, ya que HPV31 (de 7,1% a 1,6%; $p < 0,001$) y 45 (de 4,6% a 0,5%; $p < 0,001$) también se redujeron significativamente. En el caso del VPH 33, aunque no de forma significativa, también se observó una tendencia a la baja (del 3,1% al 1,7%; $p < 0,032$).

Cuadro 4. Prevalencia de tipos y grupos de tipos seleccionados de VPH vacunales y no vacunales entre las adolescentes no vacunadas y vacunadas de Argentina.

Tipos de VPH	Niñas no vacunadas (N = 957)		Niñas vacunadas (N = 1224)		OR (IC del 95%)	Valor p
	N (%)	(IC del 95%)	N (%)	(IC del 95%)		
Vacuna bivalente / cuadrivalente						
VPH 16	106 (11,1)	(9,1-13,1)	10 (0,8)	(0,3-1,3)	0,066 (0,034-0,127)	<0,001
VPH 18	57 (6,0)	(4,5-7,5)	5 (0,4)	(0,1-0,8)	0,065 (0,026-0,162)	<0,001
VPH 16,18	145 (15,2)	(12,9-17,4)	15 (1,2)	(0,6-1,8)	0,069 (0,041-0,119)	<0,001
VPH 6	64 (6,7)	(5,1-8,3)	43 (3,5)	(2,5-4,5)	0,508 (0,343-0,755)	0,001
VPH 11	30 (3,1)	(2,0-4,2)	23 (1,9)	(1,1-2,6)	0,592 (0,341-1,026)	0,061
VPH 6,11	91 (9,5)	(7,7-11,4)	63 (5,2)	(3,9-6,4)	0,516 (0,370-0,721)	<0,001
VPH 6,11,16,18	215 (22,5)	(19,8-25,1)	78 (6,4)	(5,0-7,7)	0,235 (0,178-0,309)	<0,001
HR-HPV 16/18 tipos relacionados <small>de una</small>						
HPV31	68 (7,1)	(5,5-8,7)	20 (1,6)	(0,9-2,4)	0,217 (0,131-0,260)	<0,001
HPV33	30 (3,1)	(2,0-4,2)	21 (1,7)	(1,0-2,4)	0,539 (0,307-0,948)	0,032
VPH45	44 (4,6)	(3,3-5,9)	6 (0,5)	(0,1-0,9)	0,102 (0,043-0,241)	<0,001
HPV52	103 (10,8)	(8,8-12,7)	113 (9,3)	(7,6-10,9)	0,843 (0,636-1,117)	0,235
HPV58	70 (7,3)	(5,7-9,0)	70 (5,7)	(4,4-7,0)	0,769 (0,546-1,083)	0,132

Abreviaturas: HR: alto riesgo; LR: riesgo bajo; OR: Odds ratio; CI: intervalo de confianza.

Con respecto a las infecciones múltiples, se encontró una disminución significativa del 36,3% (IC 95% 33,3-39,4] para UV al 25,4% (IC 95% [22,9-27,8]) para AV ($p < 0,001$); [OR = 0,604, (95% % CI, 0,503-0,727) ($p < 0,001$)]. Esta tendencia es particularmente clara en infecciones por 4 o más tipos diferentes de VPH (datos no mostrados).

Según los datos de prevalencia del VPH obtenidos en los grupos UV frente a VA, se estimó la efectividad de la vacuna para la protección frente a la vacuna y algunos tipos específicos de HR no vacunales (Cuadro 5), siendo superior al 93% para VPH 16 y VPH 18.

Tipo de VPH	Efectividad de la vacuna (IC del 95%)
VPH16	93,4 (87,3-96,6)
VPH18	93,5 (83,8-97,4)
HPV16 / 18	93,1 (88,1-96,0)
HPV16 / 18/31/45	89,3 (84,7-92,5)

Abreviatura: IC Intervalo de confianza.

Cuadro 5. Eficacia estimada de la vacuna en adolescentes vacunadas de Argentina.

4. Discusión

Este estudio comparativo entre niñas adolescentes sexualmente activas no vacunadas y vacunadas, de entre 15 y 17 años, reclutadas en períodos consecutivos (2014-2015 y 2017-2018, respectivamente) fue la primera evidencia de una fuerte reducción en la prevalencia del VPH 16 y 18 después de la implementación de la Programa de vacunación contra el VPH en Argentina; también, se demostró un efecto de protección cruzada para HPV 31 y 45.

Si bien las adolescentes reclutadas tenían entre 15 y 17 años, la distribución por edades no fue homogénea en ambos grupos, ya que en el grupo vacunado hubo una mayor proporción de niñas de 17 años que en el grupo no vacunadas (edad promedio de 15.6 para UV vs 16.8 para VA); pero también hubo un cambio de 1 año en la edad promedio de inicio sexual (13,8 para UV frente a 14,9 años para VA). Es decir, en el grupo AV habría niñas mayores pero que comenzaron sexualmente un poco más tarde, lo que podría indicar que en ambos grupos el tiempo de exposición potencial a la infección desde su inicio sexual sería similar, favoreciendo su comparabilidad.

Si bien no podemos asegurar que ambos grupos tuvieran idénticas características epidemiológicas por falta de esta información, se hicieron esfuerzos para que fueran lo más similares posible. Debido a que las muestras se recolectaron en los mismos hospitales en ambos períodos, los participantes procedían de los barrios más cercanos al hospital, lo que lleva a suponer que todos pertenecen a un nivel socioeconómico similar.

Además, según lo informado por la Encuesta Nacional sobre Salud Sexual y Reproducción realizada en Argentina en 2015, el número de parejas sexuales de por vida de las mujeres, un factor de riesgo conocido de infección por VPH, ha aumentado desde 2000 [12]; Aunque las diferencias de cohorte además de la vacunación no pueden excluirse con absoluta certeza, parece más probable que el efecto de la vacuna haya sido subestimado en nuestro estudio, reduciendo el sesgo asociado a cambios en las características relacionadas con el riesgo de VPH entre ambos períodos. Asimismo, el hecho de que definitivamente hubo circulación del VPH en las niñas vacunadas como lo demuestra la considerable prevalencia de todos los tipos excepto los de vacunas (Fig.2) utilizando métodos idénticos de recolección de muestras y genotipado en ambos estudios, respalda los resultados. Por tanto, la comparación entre ambos grupos llevaría a considerar la reducción observada en la prevalencia del VPH como un verdadero efecto biológico relacionado con la vacunación y no por cambios en la conducta sexual u otros factores demográficos.

Dado que Argentina todavía carece de un Registro de Vacunas Nominal completo, en este estudio el autoinforme fue la fuente de información predominante. La mayoría de los adolescentes vacunados informaron haber recibido la vacuna bivalente (casi el 80%) en 3 dosis (60%). Estos datos son razonables y consistentes con el escenario real, considerando que: 1) La mayoría de las niñas fueron vacunadas cuando el Programa Nacional de Vacunación proporcionó la vacuna bivalente, la cual fue obligatoria y gratuita (2011-2014), aunque en 2014, en la transición período, hubo una superposición con el tetravalente, y 2) el promedio nacional para la cobertura de 3 dosis fue del 70,4% para las niñas vacunadas en 2011-2014. Aunque la falta de un registro oficial de vacunación evidenciaría una debilidad del estudio, la sorprendente reducción de HPV16 / 18 refleja la veracidad de los informes de los participantes.

En este estudio, la prevalencia general del VPH en niñas adolescentes disminuyó leve pero significativamente entre UV y VA (56,3% y 49,8%, respectivamente), que es comparable a lo que se observó en Australia (60% frente a 49% en el período pre y post -grupos de aplicación de la vacuna, respectivamente, para mujeres de 18 a 24 años) [13]. De manera similar, en mujeres de 18 a 26 años de Escandinavia, la prevalencia del VPH se redujo ligeramente del 36,5% (valor inicial previo a la vacuna) al 34,5% (período posterior a la vacunación) [14]; mientras que en un estudio de vacunación contra el VPH realizado en una escuela en Noruega, la disminución fue menos pronunciada entre las niñas no vacunadas y vacunadas de 18 a 20 años de edad (41,1% frente a 38,5%) [15], así como en mujeres de 14 a 19 años de la encuesta NHANES (EE.UU.) (32,9% frente a 29,0%) [16]. Dada la contribución relativamente baja

de los tipos de vacunas a la prevalencia general del VPH en la población y debido a que se producen coinfecciones, una disminución en la prevalencia de cualquier VPH debido a la disminución de los tipos de vacunas puede pasar desapercibida u observada de manera discreta, particularmente si hay un aumento de las conductas sexuales de riesgo de la población [16] .

El presente trabajo reporta una caída impresionante de la prevalencia de HPV16 y 18 en niñas vacunadas de 15 a 17 años, lo cual es consistente con estudios previos realizados en diferentes marcos de tiempo y en diferentes poblaciones y entornos, que respaldan la efectividad en el mundo real del bivalente y vacunas tetravalentes contra el VPH, especialmente en grupos de edad más jóvenes y países con alta cobertura de vacunación [16] , [17] , [18] , [19] , [20] , [21] . En Inglaterra, ocho años después de la introducción del programa nacional de vacunación contra el VPH, una gran vigilancia que incluyó los resultados del VPH de más de 15.000 muestras, evidenció una caída sustancial en el VPH16 / 18, del 8,2% al 1,6% en los jóvenes de 16 a 18 años [22] . Una serie de más de 12.000 muestras de mujeres de 13 a 22 años de Suecia mostró una reducción del VPH16 (del 14,9% antes de la vacunación al 8,7% después de la vacunación) y del VPH 18 (del 7,9% al 4,3%) [23] . En Noruega, la administración de una sola cohorte de la vacuna contra el VPH a niñas de 12 a 13 años se asoció con una disminución de los tipos de vacuna del 90% (IC del 95%, 86% -92%) en niñas vacunadas 5 años después de la vacunación [24] . Escocia informó resultados similares a los que asistieron a las pruebas de detección del cuello uterino entre los 20 y 21 años, con una reducción de las tasas de VPH de los tipos 16 y 18 del 30,0% (IC del 95%: 26,9 a 33,1) en los no vacunados al 4,5% (3,5 a 5,7) entre los vacunados de 12 a 13 años [25] .

Una revisión sistemática y un metanálisis que incluye 65 artículos de 14 países de ingresos altos demostró, en los primeros 9 años después del inicio de la vacunación contra el VPH, que la prevalencia de los VPH 16 y 18 disminuyó significativamente en un 83% (RR 0,17, IC del 95% 0,11-0,25) entre las niñas de 13 a 19 años [26] . Es probable que esta prevalencia reducida de VPH 16 y VPH 18 se traduzca en una disminución significativa del cáncer de cuello uterino en el futuro (y probablemente en otros cánceres asociados al VPH de diferentes ubicaciones anatómicas distintas del cuello uterino), teniendo en cuenta que se sabe que ambos genotipos de VPH tienen una depuración menor tasas y una mayor probabilidad de progresión maligna [27] .

En nuestro estudio, la disminución de la prevalencia del VPH se extiende claramente a los tipos VPH 31 (género alfa 7) y 45 (género alfa 9) no carcinógenos no por vacuna, con estrechas relaciones filogenéticas con VPH 16 o 18, respectivamente, lo que sugiere protección cruzada. La evidencia de cambios en los tipos no vacunales es menos consistente en los diferentes estudios según el tipo de vacuna, el grupo de edad y la población de estudio. Un metaanálisis realizado por Malagon et al. encontró que la vacuna tetravalente era eficaz contra los resultados asociados con el VPH 31, y la vacuna bivalente contra los asociados con el VPH 31, 33 y 45; la eficacia contra las infecciones persistentes con HPV 31 y 45 disminuyó con el tiempo, lo que sugiere una disminución de la protección cruzada [28] . Una revisión sistemática y un metanálisis que consideró los cambios en tipos individuales distintos de las vacunas, demostró reducciones en el VPH 31 en mujeres de ≤ 19 años, pero no en el VPH 33 o el VPH45 [29] . Un metaanálisis relacionado más reciente realizado por Drolet et al. mostró para HPV 31, 33 y 45 disminuciones no significativas en la prevalencia en los primeros 4 años de vacunación, entre niñas de 13 a 19 años; sin embargo, después de 5-8 años de vacunación, la prevalencia de HPV31, 33 y 45 se redujo significativamente en un 54% (RR 0,46; IC del 95%: 0,3-0,66) en este grupo [26] . Curiosamente, Bogaards et al. han informado para la vacuna bivalente, protección cruzada sostenida hasta 8 años después de la vacunación en los Países Bajos, lo que sugiere que la protección cruzada se explica mejor por la distancia genómica que por las medidas de distancia basadas únicamente en antígenos de la cápside; en conjunto, se prevé que la vacuna bivalente proporcione protección cruzada parcial contra HPV 31, 33, 35, 45, 52 y posiblemente 58, todos relacionados filogenéticamente con HPV16 o 18 [30] . Aunque los datos de protección cruzada descritos en el presente estudio son alentadores, evaluar la prevalencia absoluta de lesiones cervicales precancerosas atribuidas a cada tipo potencial de VPH-AR de protección cruzada permitirá ampliar el conocimiento sobre los verdaderos beneficios adicionales de la vacunación en nuestra población.

En este trabajo, la prevalencia de los otros tres componentes del VPH-AR de la vacuna novalente, VPH 33, 52 y 58, disminuyó en las niñas vacunadas, aunque no fue estadísticamente significativa, como en informes de otros estudios [21] , [29] , [31] . Esta observación debe interpretarse con cautela debido al tamaño limitado de nuestra serie. Además, una disminución en la prevalencia de los tipos de VPH no

vacunales puede tardar varios años en notarse, como informaron Drolet et al. [26]. Es de destacar que los cinco tipos de HR adicionales incluidos en la vacuna novalente causan sustancialmente menos cáncer asociado al VPH que el VPH 16/18 porque tienen menos probabilidades de progresar a cáncer [32]. En Argentina, se estimó que el 77,1% de los cánceres de cuello uterino son atribuibles al VPH 16 y 18, lo que mejora el papel de estos genotipos de alto riesgo en la carga de la enfermedad [33]; aunque, la vacuna novalente probablemente podría ayudar a prevenir el desarrollo de CC y otros cánceres relacionados con el VPH en un mayor número de personas.

Es importante señalar que el nivel reducido, pero considerable, de positividad al VPH (predominantemente tipos HR) observado en este estudio en niñas vacunadas refuerza la necesidad continua de detección cervical .

En relación a los tipos de VPH de bajo riesgo, en este trabajo se detectó una caída significativa en la prevalencia de VPH6 en niñas vacunadas. Los datos de vigilancia anteriores de Inglaterra mostraron una reducción inesperada en los diagnósticos de verrugas genitales [34]. Esta observación, junto con los hallazgos de eficacia moderada contra algunos tipos de VPH de bajo riesgo en los datos de los ensayos clínicos de vacunas bivalentes, habían llevado a la hipótesis de que esta vacuna puede inducir un efecto protector cruzado modesto contra el VPH 6/11 y las verrugas genitales [35]. Sin embargo, Sonnenberg et al. han informado más recientemente que no había evidencia de protección de la población contra las verrugas genitales conferidas por la vacuna bivalente [36]. Aunque en nuestro estudio la disminución de HPV6 podría relacionarse con el 8% de niñas que reportaron haber recibido la vacuna tetravalente, los resultados no crean suficiente poder estadístico para considerar este argumento; además, la reducción se encontró solo en HPV6 y no en HPV11. Además, no se dispone de información sobre la vigilancia de las verrugas genitales en nuestro país, lo que también limita nuestro análisis.

En Argentina, la cobertura de tres dosis ha sido moderada, con un promedio del 70% para las niñas vacunadas entre 2011 y 2014, lo que permitiría un análisis de protección del rebaño [26]. En este estudio, se recolectaron muestras de la cohorte de referencia (UV) entre 2014 y 2015, de 3 a 4 años en el programa de inmunización contra el VPH; mientras que las muestras de adolescentes pertenecientes a las primeras cohortes vacunadas (VA) se recolectaron entre 6 y 7 años después de la implementación de la inmunización (período 2017-2018). Aunque no se dispone de pruebas sobre la protección del rebaño, tal vez ambos análisis se hayan visto algo influenciados por este efecto. Aunque es difícil especular al respecto, la fuerte caída en las frecuencias de HPV16 / 18 en las cohortes vacunadas confirma el éxito de la inmunización en la circulación de los virus vacunales en la población evaluada.

Nuestros datos mostraron una disminución abrumadora en HPV16 / 18 que condujo a altos niveles de efectividad de la vacuna, lo que también fue informado por muchos autores y bien resumido en el metanálisis publicado por García Perdomo et al. [37]. En la destacada vigilancia realizada en Escocia e Inglaterra, donde se inició la inmunización con la vacuna bivalente como en Argentina, los valores de efectividad de la vacuna reportados fueron 82.0% y 89.1% para HPV16 / 18, respectivamente [22 , 23 , 25]. En este estudio, la efectividad estimada de la vacuna fue ligeramente mayor (93% para HPV16 / 18), lo cual es notable dado que se estableció que la vacunación recibió ≥ 1 dosis (es decir, no necesariamente la serie de vacunación completa) y, dado que fue en su mayoría autoinformado, podría haber habido una subestimación de casos de esquemas incompletos. Aunque no pudimos presentar datos sobre la eficacia por número de dosis, nuestro informe estaría de alguna manera de acuerdo con una revisión reciente que sugiere que una dosis de vacuna contra el VPH puede ser tan eficaz para prevenir la infección por VPH como los esquemas de dosis múltiples en mujeres jóvenes sanas [38]. ; sin embargo, se esperan resultados de los ensayos clínicos en curso que evalúan la eficacia y la inmunogenicidad de la vacunación contra el VPH de dosis única en comparación con los esquemas recomendados actualmente.

Si bien el reemplazo de tipo parece poco probable con la vacunación contra el VPH, los estudios en varios países han estado monitoreando la prevalencia del VPH específico del tipo desde la introducción de la vacuna para detectar aumentos en cualquier tipo de HR no vacunado. Algunos informes sugieren que puede estar ocurriendo un reemplazo de tipo [29 , 39 , 40], mientras que otros demuestran lo contrario [18 , 41], [42], [43], [44]. En nuestro análisis, no hubo aumentos significativos en ningún tipo de VPH no vacunado entre las niñas vacunadas, a pesar de lo cual es aconsejable un seguimiento continuo de los genotipos del VPH no vacunados.

Además de los conocimientos epidemiológicos mencionados anteriormente, nuestro estudio tiene importantes fortalezas adicionales. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio de monitoreo de la vacuna contra el VPH en América Latina. La enorme heterogeneidad de las poblaciones y los recursos disponibles a nivel mundial prioriza la importancia de los estudios locales / regionales como una forma de evaluar determinantes específicos y tomar las mejores decisiones de política pública. Todos los estudios de vigilancia y control de vacunas del VPH informados hasta ahora provienen de países de ingresos altos, por lo que la información no puede extrapolarse de manera directa y precisa a países de ingresos bajos y medianos donde puede haber una epidemiología del VPH, un comportamiento sexual y cofactores de enfermedades sustancialmente diferentes.

Sin embargo, el estudio también tiene limitaciones. Primero, un marco de muestreo basado en los asistentes de hospitales en lugares seleccionados, que se eligió por razones prácticas, y no se puede afirmar que represente a la población femenina en general. En segundo lugar, la realización del estudio en adolescentes sexualmente activas para obtener datos anteriores sobre el impacto de la vacunación contra el VPH limitó el número de muestras recolectadas, ya que este grupo de edad es difícil de abordar y la obtención de datos sobre comportamiento sexual no es fácil (las comparaciones no ajustadas deben ser interpretado con cautela). Y tercero, el historial de vacunación fue en su mayoría autoinformado y podría haber ocurrido un reporte excesivo o insuficiente.

En conclusión, durante los primeros 7 años posteriores a la introducción de la vacuna contra el VPH en Argentina, la prevalencia del VPH 16/18 tipo vacuna disminuyó en > 93% en niñas vacunadas sexualmente activas, demostrando una alta efectividad; También hemos observado efectos de protección cruzada para HPV31 y HPV45, que podrían contribuir al éxito del programa nacional de vacunación contra el HPV de Argentina.

Con las cohortes altamente vacunadas avanzando hacia la edad adulta, las reducciones en las anomalías cervicales, con las subsiguientes caídas en los tratamientos y, en última instancia, una disminución en la carga de enfermedad y muerte por cáncer de cuello uterino y otros cánceres relacionados con el VPH, deberían crecer aún más. La vigilancia continua de la infección por VPH entre las nuevas cohortes de niñas y niños que reciben la vacuna tetravalente será fundamental para evaluar plenamente su impacto a medida que continúen los esfuerzos de vacunación.

Fondos

Con el apoyo de Salud Investiga (becas “Carrillo-Oñativia” y “Abraam Sonis”), Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (Beca 2014-2015) e Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas - ANLIS Malbrán, Ministerio de Salud de la Nación.

Los patrocinadores no tuvieron ningún papel en el diseño del estudio, la recopilación y el análisis de datos, la interpretación de los datos, la decisión de publicar o la preparación del manuscrito; estas tareas son responsabilidad exclusiva de los autores.

Declaración de contribución de autoría de crédito

Joaquín Víctor González: Conceptualización, Validación, Investigación, Comisariado de datos, Redacción - revisión y edición. Gerardo Daniel Deluca: curaduría de datos, análisis formal, redacción - revisión y edición. Rita Mariel Correa: Investigación, Visualización, Escritura - revisión y edición. Domingo Javier Liotta: Recursos, escritura - revisión y edición. Jorge Alejandro Basiletti: Redacción - revisión y edición. María Dolores Fellner: Redacción - revisión y edición. María Celeste Colucci: Investigación. Olga Gabriela Alzogaray: Recursos. Nathalia Katz: Recursos, escritura - revisión y edición. Juan José Carmona: Supervisión. Néstor Fabián Tappari: Recursos. Enrique Berner: Supervisión. Viviana Cramer: Recursos. Paula Real: Recursos. Carlota Viviana López Kaufman: Supervisión. Gabriela Judit Kosoy: Recursos. Lucía Katabian: Recursos. María Silvia Severino: Recursos. Ricardo Enrique Aboslaiman: Recursos. Cecilia Chami: Recursos. María Elina Totaro: Recursos. Carolina Rogoski: Recursos. Alejandra Julia Giurgiovich: Recursos. Gloria Lilian Martínez: Recursos. Liliana Marisol Plana: Recursos. Carla Vizzotti: Conceptualización, Adquisición de fondos, Redacción - revisión y edición. María Alejandra Picconi: Conceptualización, Investigación, Administración de proyectos,

Adquisición de financiamiento, Supervisión, Redacción - borrador original, Redacción - revisión y edición, Todos los autores aprobaron el artículo final.

Declaración de intereses en competencia

Los autores declaran que no tienen intereses económicos en competencia o relaciones personales que pudieran haber influido en el trabajo informado en este documento.

Expresiones de gratitud

Los autores agradecen sinceramente a todos los hospitales e instituciones involucradas en el estudio de las siguientes ciudades: Berazategui (Provincia de Buenos Aires), Posadas (Provincia de Misiones), La Banda (Provincia de Santiago del Estero) y Buenos Aires, y a las niñas que participaron en este estudio por su generosidad.

Los autores agradecen especialmente a los miembros del Ministerio de Salud de la provincia de Santiago del Estero: Luis Martínez (Ministro de Salud durante 2014-2015) y Natividad Nassif (Ministro de Salud durante 2017-2018), Cesar Monti (Subsecretario), Liliana Garnica (Directora del Centro Integral de Salud La Banda), Pedro Carrizo (Director de Maternidad, Infancia y Adolescencia), Florencia Coronel (Directora de Inmunizaciones), Yolanda Martínez (Coordinadora del Programa de Cáncer Cervical), Teresa Santillán (Directora de APS) y Unidades de Pronta Atención (UPAs), José Alzogaray (Director USM), Carlos Marrodán (Departamento de Docencia e Investigación), así como a Alicia Descalzo (Jefe del Servicio de Adolescencia, Hospital Durand), Walter Villalba (Director del Hospital Madariaga), Andrea Morgenstern, Liliana Figueredo (Servicio de Ginecología del Hospital Madariaga) y Delia Dominga Motta (Licenciada en Enfermería, Hospital Madariaga) por su apoyo y compromiso en la captación de pacientes.

También estamos en deuda con Enrique Lamuedra y Marcela Grosso (Centro Nacional Red de Laboratorios, ANLIS- Malbrán), por su asistencia en la transferencia de muestras.

Agradecemos a Jorge A. Gómez por su revisión crítica del manuscrito.

Traducción y adaptación: Dra. Patricia Cingolani

Referencias

[1] J.M. Walboomers, M.V. Jacobs, M.M. Manos, F.X. Bosch, J.A. Kummer, K.V. Shah, et al., Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide, *J. Pathol.* 189 (1999) 12–19.

[2] C. de Martel, M. Plummer, J. Vignat, S. Franceschi, Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type, *Int. J. Canc.* 141 (2017) 664–670.

[3] WHO position paper: human papillomavirus vaccines, *Wkly. Epidemiol. Rec.* 92 (19) (2017) 241–268.

[4] Introducción de nuevas vacunas, Lineamientos técnicos de la vacunación contra virus papiloma humano (VPH), Ministerio de Salud de la Nación. Argentina, 2011 accessed January 2020, http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000445cnt-2013-10_lineamientos-tecnicos-vph-2011pdf.

[5] S. Arrossi, The impact of the HPV test in screening programs in Latin America: the case of Argentina, *Salud Publica Mex.* 61 (1) (2019) 86–94.

[6] V.P.H. Lineamientos técnicos de la vacunación contra, Transición a la vacuna cuadrivalente, Ministerio de Salud de la Nación, Argentina, 2014 accessed January 2020, http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000449cnt-20_14-02_lineamientos-tecnicos-vph-2014pdf.

[7] Lineamientos técnicos de vacunación contra VPH, Incorporación de la vacunación en varones. Fortalecimiento de la vacunación en mujeres, Ministerio de Salud de la Nación, Argentina, 2017 accessed January 2020, http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000926cnt-2016-12_lineamientos-VPHpdf.

- [8] S. de Sanjosé, M. Brotons, D.S. LaMontagne, L. Bruni, Human papillomavirus vaccine disease impact beyond expectations, *Curr Opin Virol* 39 (2019) 16–22.
- [9] J.V. González, G. Deluca, D.J. Liotta, R.M. Correa, J.A. Basiletti, M.C. Colucci, et al., Baseline prevalence and type distribution of human papillomavirus in sexually active non-vaccinated adolescent girls from Argentina, *Rev. Argent. Microbiol.* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.ram.2020.06.004>.
- [10] Sociedad Argentina de Ginecología Infanto Juvenil [accessed March 2020], <http://www.conders.org.ar/pdf/sagij.pdf>.
- [11] M.D.B. Schmitt, B. Dondog, T. Waterboer, M. Pawlita, Homogeneous amplification of genital human alpha papillomaviruses by PCR using novel broad-spectrum GP5 + and GP6+ primers, *J. Clin. Microbiol.* 46 (3) (2008) 1050–1059.
- [12] Encuesta Nacional sobre Salud Sexual y Reproductiva, 2015 accessed March 2020, <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000729cnt>.
- [13] S.N. Tabrizi, J.M. Brotherton, J.M. Kaldor, S.R. Skinner, B. Liu, D. Bateson, 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.* 14 (10) (2014) 958–966.
- [14] J. Dillner, M. Nygård, C. Munk, M. Hortlund, B.T. Hansen, C. Lagheden, et al., Decline of HPV infections in Scandinavian cervical screening populations after introduction of HPV vaccination programs, *Vaccine* 36 (26) (2018) 3820–3829.
- [15] E. Enerly, R. Flingtorp, I.K. Christiansen, S. Campbell, M. Hansen, T.Å. Myklebust, et al., An observational study comparing HPV prevalence and type distribution between HPV-vaccinated and -unvaccinated girls after introduction of school-based HPV vaccination in Norway, *PloS One* 14 (10) (2019), e0223612.
- [16] L.E. Markowitz, G. Liu, S. Hariri, M. Steinau, E.F. Dunne, E.R. Unger, Prevalence of HPV after introduction of the vaccination program in the United States, *Pediatrics* 137 (3) (2016), e20151968.
- [17] D. Mesher, K. Panwar, S.L. Thomas, S. Beddows, K. Doldan, Continuing reductions in HPV 16/18 in a population with high coverage of bivalent HPV vaccination in England: an ongoing cross-sectional study, *BMJ Open* 6 (2) (2016), e009915.
- [18] S.E. Oliver, E.R. Unger, R. Lewis, D. McDaniel, J.W. Gargano, M. Steinau, et al., Prevalence of human papillomavirus among females after vaccine introduction-national health and nutrition examination survey, United States, 2003-2014, *J. Infect. Dis.* 216 (5) (2017) 594–603.
- [19] S.M. Garland, A.M. Cornall, J.M.L. Brotherton, J.D. Wark, M.J. Malloy, S. N. Tabrizi, et al., Final analysis of a study assessing genital human papillomavirus genoprevalence in young Australian women, following eight years of a national vaccination program, *Vaccine* 36 (23) (2018) 3221–3223.
- [20] D.A. Machalek, S.M. Garland, J.M.L. Brotherton, D. Bateson, K. McNamee, M. Stewart, et al., Very low prevalence of vaccine human papillomavirus types among 18- to 35-year old Australian women 9 Years following implementation of vaccination, *J. Infect. Dis.* 217 (10) (2018) 1590–1600.
- [21] C. Spinner, L. Ding, D.I. Bernstein, D.R. Brown, E.L. Franco, C. Covert, et al., Human papillomavirus vaccine effectiveness and herd protection in young women, *Pediatrics* 143 (2) (2019), e20181902.
- [22] D. Mesher, K. Panwar, S.L. Thomas, C. Edmundson, Y.H. Choi, S. Beddows, et al., The impact of the national HPV vaccination program in England using the bivalent HPV vaccine: surveillance of type-specific HPV in young females, 2010-2016, *J. Infect. Dis.* 218 (6) (2018) 911–921.
- [23] A. Söderlund-Strand, I. Uhnoo, J. Dillner, Change in population prevalences of human papillomavirus after initiation of vaccination: the high-throughput HPV monitoring study, *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 23 (2014) 2757–2764.
- [24] B. Feiring, I. Laake, I.K. Christiansen, M. Hansen, J. Stålcrantz, O.H. Ambur, et al., Substantial decline in prevalence of vaccine-type and nonvaccine-type human papillomavirus (HPV) in vaccinated and unvaccinated girls 5 Years after implementing HPV vaccine in Norway, *J. Infect. Dis.* 218 (2) (2018) 1900–1910.
- [25] K. Kavanagh, K.G. Pollock, K. Cuschieri, T. Palmer, R.L. Cameron, C. Watt, et al., Changes in the prevalence of human papillomavirus following a national bivalent human papillomavirus vaccination programme in Scotland: a 7-year cross-sectional study, *Lancet Infect. Dis.* 17 (12) (2017) 1293–1302.

- [26] M. Drolet, B'énard 'E, N. P'erez, M. Brisson, HPV Vaccination Impact Study Group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis, *Lancet* 394 (10197) (2019) 497–509.
- [27] U. Jaisamrarn, X. Castellsague, S.M. Garland, P. Naud, J. Palmroth, M.R. Del Rosario-Raymundo, et al., Natural history of progression of HPV infection to cervical lesion or clearance: analysis of the control arm of the large, randomised PATRICIA study, *PloS One* 8 (2013), e7926.
- [28] T. Malagon, M. Drolet, M.C. Boily, E.L. Franco, M. Jit, J. Brisson, et al., Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis, *Lancet Infect. Dis.* 12 (10) (2012) 781–789.
- [29] D. Mesher, K. Soldan, M. Lehtinen, S. Beddows, M. Brisson, J.M. Brotherton, et al., Population-level effects of human papillomavirus vaccination programs on infections with nonvaccine genotypes, *Emerg. Infect. Dis.* 22 (10) (2016) 1732–1740.
- [30] J.A. Bogaards, P. van der Weele, P.J. Woestenberg, B.H.B. van Benthem, A.J. King, Bivalent human papillomavirus (HPV) vaccine effectiveness correlates with phylogenetic distance from HPV vaccine types 16 and 18, *J. Infect. Dis.* 220 (7) (2019) 1141–1146.
- [31] C. Patel, J.M. Brotherton, A. Pillsbury, S. Jayasinghe, B. Donovan, K. Macartney, et al., The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Euro Surveill.* 23 (41) (2018) 1700737.
- [32] B. Serrano, L. Alemany, S. Tous, L. Bruni, G.M. Clifford, T. Weiss, et al., Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease, *Infect. Agents Canc.* 7 (1) (2012) 38.
- [33] A. Ciapponi, A. Bardach, D. Glujovsky, L. Gibbons, M.A. Picconi, Type-specific HPV prevalence in cervical cancer and high-grade lesions in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis, *PloS One* 6 (10) (2011), e25493.
- [34] R. Howell-Jones, K. Soldan, S. Wetten, D. Mesher, T. Williams, O.N. Gill, et al., Declining genital Warts in young women in england associated with HPV 16/18 vaccination: an ecological study, *Inf. Disp.* 208 (9) (2013) 1397–1403.
- [35] A. Szarewski, S.R. Skinner, S.M. Garland, B. Romanowski, T.F. Schwarz, D. Apter, et al., Efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against low-risk HPV types (PATRICIA randomized trial): an unexpected observation, *J. Infect. Dis.* 208 (9) (2013) 1391–1396.
- [36] P. Sonnenberg, C. Tanton, D. Mesher, E. King, S. Beddows, N. Field, et al., Epidemiology of genital warts in the British population: implications for HPV vaccination programmes, *Sex. Transm. Infect.* 95 (5) (2019) 386–390.
- [37] H.A. García-Perdomo, J.C. Osorio, A. Fernandez, J.A. Zapata-Copete, A. Castillo, The effectiveness of vaccination to prevent the papillomavirus infection: a systematic review and meta-analysis, *Epidemiol. Infect.* 147 (2019) e156.
- [38] H.S. Whitworth, K.E. Gallagher, N. Howard, S. Mounier-Jack, G. Mbwanji, A. R. Kreimer, et al., Efficacy and immunogenicity of a single dose of human papillomavirus vaccine compared to no vaccination or standard three and two-dose vaccination regimens: a systematic review of evidence from clinical trials, *Vaccine* 38 (6) (2020) 1302–1314.
- [39] M. Merikukka, M. Kaasila, P.B. Namujju, J. Palmroth, R. Kirnbauer, J. Paavonen, et al., Differences in incidence and co-occurrence of vaccine and nonvaccine human papillomavirus types in Finnish population before human papillomavirus mass vaccination suggest competitive advantage for HPV33, *Int. J. Canc.* 128 (2011) 1114–1119.
- [40] P. Gray, J. Palmroth, T. Luostarinen, D. Apter, G. Dubin, G al Garnett, Evaluation of HPV type-replacement in unvaccinated and vaccinated adolescent females- Post-hoc analysis of a community-randomized clinical trial (II), *Int. J. Canc.* 142 (2018) 2491–2500.
- [41] Z. Yang, J. Cuzick, W.C. Hunt, C.M. Wheeler, Concurrence of multiple human papillomavirus infections in a large US population-based cohort, *Am. J. Epidemiol.* 180 (11) (2014) 1066–1075.
- [42] J.E. Tota, F. Struyf, M. Merikukka, P. Gonzalez, A.R. Kreimer, D. Bi, et al., Evaluation of type replacement following HPV16/18 vaccination: pooled analysis of two randomized trials, *J. Natl. Cancer Inst.* 109 (7) (2017) djw300.
- [43] F. Carozzi, D. Puliti, C. Ocello, P.S. Anastasio, E.A. Moliterni, E. Perinetti, et al., Monitoring vaccine and non-vaccine HPV type prevalence in the postvaccination era in women living in the Basilicata region, Italy, *BMC Infect. Dis.* 15 (1) (2018) 38, 18.

[44] C.D.L. Covert, L. Ding, D. Brown, E.L. Franco, D.I. Bernstein, J.A. Kahn, Evidence for cross protection but not type-replacement over the 11 years after human papillomavirus vaccine introduction, *Hum. Vaccines Immunother.* 15 (7–8) (2019) 1962–1969.

Fuente: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405852120301129?via%3Dihub>