



Infección por virus del Papiloma Humano (VPH). Vacunas profilácticas. Indicaciones.

Martín Peinador Y, Lupiani Castellanos MP, Jiménez Alés R. Infección por virus del Papiloma Humano (VPH). Vacunas Profilácticas. Indicaciones. Abril de 2019. Disponible en: <https://aepap.org/grupos/grupo-de-patologia-infecciosa/contenido/documentos-del-gpi>

INTRODUCCIÓN

La infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) es la infección de transmisión sexual más frecuente a nivel mundial, afectando a todas las sociedades independientemente de su nivel de desarrollo, aunque con distinta prevalencia. El 80% de las mujeres sexualmente activas han estado expuestas a la infección por VPH en algún momento de su vida. La prevalencia es máxima en mujeres jóvenes (rango entre 25-65% según población estudiada) y disminuye en los grupos de mediana edad.^{1,2,3}

Fue Harald zur Hausen, en 1976, el primero en relacionar y estudiar el VPH y su participación en carcinogénesis. La infección por VPH es causa necesaria para el desarrollo de cáncer de cuello de útero y está relacionada con una elevada proporción de cánceres de ano, vulva, vagina, pene y orofaringe.^{4,5,6}

El cáncer de cuello de útero es el segundo en frecuencia entre las mujeres de todo el mundo. En 2012 se estiman 630.000 nuevos casos de cáncer relacionados con VPH en mujeres, de los cuales 530.000 son de cérvix y falleciendo 266.000. Esto representa el 8% de la mortalidad por cáncer femenino a nivel mundial.^{7,8} Cerca del 85% se producen en países en vías de desarrollo donde el cáncer cervical representa el 12% de los cánceres femeninos. En todo el mundo la relación entre mortalidad e incidencia es del 50%.⁷ Puesto que el cáncer de cuello uterino afecta a mujeres relativamente jóvenes, resulta la mayor causa de años de vida perdidos (AVPs) por cáncer en los países en vías de desarrollo. La alta incidencia y por otra parte la ausencia de programas de cribado y tratamiento efectivo en estos países, hace que sea altamente conveniente la vacunación en ellos.

En España la prevalencia de la infección por VPH es una de las más bajas del mundo aunque existen notables diferencias entre las distintas CC AA. La tasa media española de prevalencia de infección por VPH está en torno al 4% en mujeres, en la franja media/baja europea. Cada año se diagnostican alrededor de 2500 nuevos casos de cáncer de cérvix, y unas 620 mujeres mueren cada año en España por esta causa, lo que supone una mortalidad del 24%. Es el séptimo tumor maligno más frecuente en la

mujer a nivel global y representa el segundo cáncer más frecuente en mujeres entre 15-44 años, después del cáncer de mama .^{3,4,8}

El ISCIII en su último informe disponible de mortalidad por cáncer (2015) cifra las muertes por cáncer de cuello de útero en 659.⁹

En el momento actual en el mercado existen tres vacunas frente al VPH y se deben seguir las recomendaciones que establece la autoridad sanitaria en materia de vacunación. Estas recomendaciones pueden ser distintas según el país o la comunidad autónoma en base al análisis de su situación^{10,11}, lo que no las desvirtúa.

INFECCIÓN POR VPH

La infección por VPH se transmite por contacto sexual y la capacidad de transmisión es muy elevada. El contagio se produce con más frecuencia en los primeros años de actividad sexual, un 20-30% en las mujeres menores de 30 años y por debajo del 10% en mujeres mayores de 50 años. Se observa que al menos el 80% de las mujeres sexualmente activas, y un porcentaje mayor en varones, han estado expuestas a la infección por VPH en algún momento de su vida.^{2,12} La transmisión por contacto sexual, no solo se hace a través del coito, sino mediante otros comportamientos o actividades sexuales, por lo que el sexo manual u oral también posibilitan el contagio, sin necesidad de penetración. Esto explica que la utilización del preservativo, aunque útil para disminuir el riesgo de infección, y para otras enfermedades de transmisión sexual (ETS), no protege completamente, ya que el VPH puede estar presente en zonas ano-genitales no cubiertas por el condón.^{12,13}

Existen factores de riesgo de infección por VPH, tanto de comportamiento como biológicos.^{2,12-14} Entre los factores de riesgo comportamentales están la edad de inicio de las relaciones sexuales, el número de compañeros/compañeras sexuales, el número de compañeros previos que tuvo cada componente de la pareja, el tabaquismo, y la utilización del preservativo. La edad precoz en el inicio de las relaciones sexuales se asocia a más alta prevalencia. El número de compañeros sexuales a lo largo de toda la vida sexual es el factor correlacionado con un mayor riesgo de infección, estimándose un incremento de un 3-5 % por cada compañero sexual para la infección por VPH 16 y 18.¹⁵ El riesgo estimado de contagio tras una relación sexual sin protección con una persona infectada es elevado y oscila entre el 40 y el 80 %.

Entre los factores de riesgo biológicos los más importante son situaciones de inmunodepresión primaria o secundaria, otras enfermedades de transmisión sexual, la toma de anticonceptivos orales y la ectopia cervical, situaciones frecuentes en adolescentes.

El virus del papiloma humano (VPH) pertenece a la familia de los Papilomaviridae. Es un virus pequeño, ADN de doble hélice, carece de membrana y su cápside tiene forma icosaédrica compuesta por 72 capsómeros pentavalentes formados por proteínas L1 y L2.

Se han identificado hasta 200 genotipos diferentes que afectan animales y humanos, y se dividen en cutáneos y mucosos, según el tropismo que tengan por la piel y las mucosas. Los cutáneos van a dar lugar fundamentalmente a verrugas cutáneas y plantares. Los mucosos van a afectar a las mucosas ano-genital y aerodigestiva. Estos últimos según su transcendencia clínica se dividen en dos grandes categorías: VPH de bajo riesgo (BR) responsables de las verrugas genitales y la papilomatosis respiratoria recurrente y VPH de alto riesgo (AR) implicados en la aparición de displasia/cáncer de cérvix, cáncer anogenital y cáncer orofaríngeo son:

- VPH de bajo riesgo (BR): 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81, CP6108.
- VPH de alto riesgo (AR): 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82.
- Se consideran de probable alto riesgo: 26, 53, 66 e indeterminados: 34, 57, 83.

En la actualidad se dispone de vacunas frente a los genotipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58.

La vía de transmisión de papilomavirus humano epiteliales es de persona a persona por contacto directo con áreas de la piel contaminadas. Los VPH genitales se transmiten básicamente por vía sexual y, aunque se han sugerido otro tipo de vías como a través del instrumental y fómites no parece que éstas sean significativas. Se ha demostrado la transmisión vía placentaria, aunque con baja frecuencia y en hijos nacidos por parto natural de pacientes portadoras del virus produciendo papilomas laríngeos.

La mayoría de los cánceres de cérvix (60-72%) están relacionados con los VPH 16 y 18. Relacionados filogenéticamente con el VPH 16 son los tipos: 31, 33, 35, 52, 58 y con el VPH 18: 39, 45, 68. Según el posicionamiento de la OMS⁷, la asociación entre genotipo y cáncer es: 16: 60,6%; 18: 10,2%; 31: 3,7%; 33: 3,8%; 45: 5,9%; 52: 2,8% y con el 58: 2,3%.

El VPH infecta las células basales epiteliales a través de microabrasiones de la piel o de las mucosas. Esto da lugar a una proliferación, división y expansión lateral de las células infectadas, las cuales seguidamente emigran al estrato suprabasal del epitelio, donde se produce la expresión del gen viral y la replicación y formación de partículas virales, con liberación de las mismas. De esta forma el VPH acaba infectando zonas adyacentes y se produce el denominado SIL (lesiones intraepiteliales escamosas). La mayor parte de estas infecciones se aclaran en un período de 1 o 2 años, pero un 20% desarrollan LSIL (lesión intraepitelial escamosa de bajo grado) o HSIL (lesión intraepitelial escamosa de alto grado).

La infección natural por VPH queda restringida al epitelio de la mucosa e induce una inmunidad tipo-específica por un tiempo limitado y de poca intensidad. El tiempo medio de seroconversión tras una infección por VPH es de 8 a 12 meses, aunque la respuesta varía según tipo de VPH e individuos. Los individuos que están infectados por un tipo de VPH pueden desarrollar anticuerpos protectores contra futuras infecciones, por un

determinado periodo de tiempo frente a este tipo específico, pero permanecen inmunológicamente no protegidos frente a otros tipos de VPH.¹⁶

La infección por el virus VPH presenta una serie de características que hacen difícil su detección por parte del sistema inmune del huésped. Es una infección exclusivamente intraepitelial, que no se acompaña de viremia. El VPH induce una mínima muerte celular con escasa inflamación y es capaz de inhibir la síntesis de citosinas antivirales. Todo ello hace que la respuesta inmune natural primaria frente a la infección por el VPH aparezca de forma muy lenta y que el sistema inmune ignore la infección durante mucho tiempo, lo que favorece la persistencia del virus. También se sabe que la mayor parte de las veces esta infección es eliminada por el organismo en un plazo más o menos corto, sin trascendencia posterior. Este aclaramiento se produce fundamentalmente por la descamación natural de las células epiteliales, la inmunidad celular y en parte por los niveles de anticuerpos neutralizantes frente al epitopo L1 del VPH.

DE LA INFECCIÓN POR VPH AL CÁNCER

El VPH está claramente implicado en la etiopatogenia de muchos tipos de cáncer, atribuyéndosele la etiología del 5% de todos los cánceres.³ Está implicado en el 100% de los cánceres de cérvix y se le ha implicado en el 90% de los cánceres de ano, 40% de los cánceres de pene, vulva y vagina y en torno a un 12% del cáncer de orofaringe y del 3% del cáncer oral.⁷ (Figura 1)

El 90% de las verrugas genitales y de las papilomatosis respiratorias recurrentes, están producidas por los tipos 6 y 11.

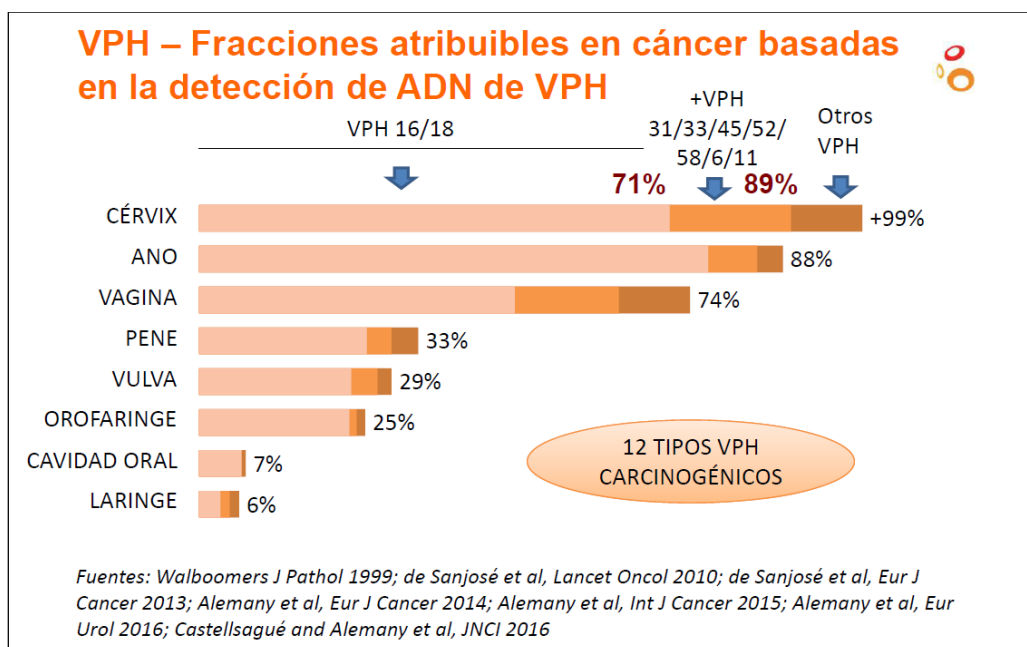


Figura 1: VPH y Cáncer. Tomado de: La epidemiología de la infección por VPH. Brotons Agulló, M. Institut Català d’Oncologia (ICO) 2018¹⁷

El factor de riesgo más significativo para predecir la persistencia de la infección es la presencia del VPH 16, causa necesaria, pero no suficiente, del cáncer cervical. La gran

mayoría de las mujeres infectadas por tipos de VPH-AR nunca presentarán cáncer cervical. Solo una pequeña fracción progresará a CIN 2-3 y eventualmente a cáncer.

Desde que se produce la infección hasta que se desarrolla el cáncer de cérvix transcurre un tiempo prolongado, lo que explica que el cáncer de cérvix sea una patología rara en adolescentes, aumentando en adultas jóvenes y en la tercera y cuarta década de la vida (Figura 2). El 4% de las portadoras crónicas de VPH de AR desarrollan un CIN 3 a los 3 años y un 7% a los 10 años. En la actualidad se entiende como situación de "portadora crónica" la persistencia del virus a los 24 meses.

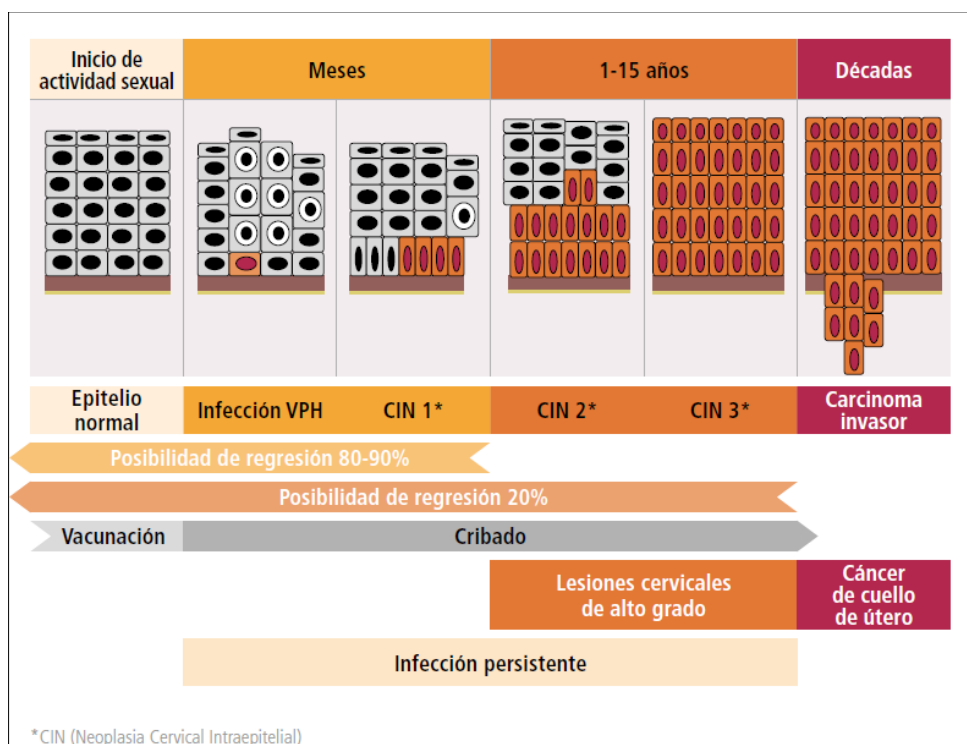


Figura 2: Infección por VPH. Tomado de: Lesiones premalignas y cáncer. AEPC.12

Las bases de la progresión de infección a cáncer no son bien conocidas pero hay factores de riesgo y condiciones que predisponen a esta evolución.^{14,15}

Los cofactores de persistencia/progresión de la infección por VPH se clasifican en virales, genéticos y medioambientales.

Cofactores virales

1. Genotipo viral. Los VPH 16 y 18 tienen el mayor riesgo de progresión.
2. Variantes del VPH: variaciones en la secuencia de bases del ADN del VPH.
3. Carga viral. Es un marcador de infección persistente.
4. Integración. La integración del ADN viral en el ADN del huésped parece ser crucial en la transformación maligna.
5. Coinfección con varios tipos virales podría aumentar el riesgo de progresión.

Cofactores genéticos

Las variaciones genéticas individuales de los genes relacionados con la respuesta inmunitaria innata, humoral y celular, pueden influir en la persistencia de la infección por VPH y su progresión a cáncer.

Cofactores medioambientales

1.Paridad. A mayor paridad mayor riesgo de cáncer. El motivo no está claro. Podrían intervenir factores hormonales asociados con el embarazo, traumatismo cervical en el parto o mayor persistencia de la zona de transformación exocervical.

2.Anticonceptivos hormonales. Algunas investigaciones han evidenciado una relación a largo plazo entre el uso prolongado de anticonceptivos orales y la aparición de cáncer cervical. Por ello en las mujeres con infección VPH persistente se aconseja valorar los beneficios de los anticonceptivos (prevención del embarazo y reducción de los cánceres de ovario y de endometrio) frente al mayor riesgo de cáncer cervical, y se indica un cribado citológico estricto en estas mujeres. Otros estudios no encuentran esta asociación.

3.Tabaco. Es uno de los factores más uniformemente identificados con el riesgo de padecer lesiones precancerosas y cáncer cervical, aumentando el riesgo en 2-4 veces frente a las no fumadoras. También en fumadoras pasivas.

4.Inmunodepresión.

5.Infecciones asociadas. La coinfección de VPH con otros patógenos de transmisión sexual, especialmente con el *Virus Herpes Simple* tipo 2 (HSV-2) o *Chlamydia trachomatis* parecen tener una mayor probabilidad de presentar cáncer cervical que las mujeres sin coinfección.

ESTRATEGIAS PREVENTIVAS FRENTE AL VPH

El cáncer de cérvix es el segundo tumor maligno más frecuente en la mujer tras el de mama, y sin embargo ocupa la séptima posición como causa de mortalidad en los países desarrollados. Esto es por la posibilidad de realizar exámenes selectivos para detectar células anormales que pueden convertirse en cáncer si no son tratadas.

La citología mediante la técnica de Papanicolaou ha sido y sigue siendo fundamental como técnica de cribado, contribuyendo de forma determinante a la reducción de la morbilidad y mortalidad por cáncer de cérvix en más de un 75 % en las poblaciones en que se utiliza de forma sistemática y continuada. La recomendación actual de la Preventive Service Task Force de Estados Unidos (USPSTF) es de realizar la prueba de Papanicolau en la mujer a partir de los 21 años de edad (grado recomendación D), basado en el hecho de que las adolescentes tienen un riesgo muy bajo de padecer cáncer de cuello uterino y una alta probabilidad de que las células anormales del cuello uterino desaparezcan por sí solas.¹⁸ Aunque las pautas anteriores recomendaban un

Papanicolaou tres años después de haber empezado a tener relaciones sexuales, en la actualidad se recomienda esperar hasta los 21 años de edad.

El sistema Bethesda se estableció con el fin de proporcionar información más detallada sobre los resultados de la prueba de Papanicolaou y mejorar la correlación citohistológica. Sustituye el término neoplasia intraepitelial por el de lesión escamosa intraepitelial (SIL), con dos categorías: bajo grado (LSIL) y alto grado (HSIL). Esta división en dos grupos se justifica por la evidencia que las LSIL corresponden a infecciones víricas, en general autolimitadas y que sólo excepcionalmente progresan a carcinoma, mientras que las HSIL equivalen a verdaderos cambios premalignos.¹⁹⁻²¹ (Tabla 1)

Años 1950-69 (Reagan JW y cols.) ¹¹	Años 1970-1989 (Richart RM) ^{12,13}	Años 1990 – (Bethesda) ¹⁴
Displasia leve	CIN 1	SIL de bajo grado (LSIL)
Displasia moderada	CIN 2	SIL de alto grado (HSIL)
Displasia severa	CIN 3	
Carcinoma <i>in situ</i>		
CIN: Neoplasia cervical intraepitelial. LSIL: Neoplasia cervical intraepitelial de bajo grado. SIL: Lesión escamosa intraepitelial. HSIL: Neoplasia cervical intraepitelial de alto grado.		

Tabla 1. Clasificación de las lesiones premalignas de cuello uterino¹⁹

La prueba de VPH-ADN se realiza para buscar los tipos de VPH-AR en las células del cuello uterino, pudiendo así detectar la infección antes de que las anomalías celulares sean evidentes. En el año 2014 la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) aprobó el uso de una prueba de ADN del VPH como prueba de detección principal de primera línea para su uso por si sola en mujeres de 25 años de edad en adelante. Esta prueba detecta cada uno de los tipos de VPH 16 y 18 y proporciona los resultados agrupados de 12 tipos adicionales de VPH de alto riesgo.²¹

Para aumentar la sensibilidad de la citología cérvico-vaginal se recomienda testar el VPH junto al Papanicolaou en el cribado del cáncer de cuello uterino. Recientemente se está planteando como herramienta de prevención primaria la detección de los VPH de alto riesgo oncogénico debido a su alta sensibilidad y coste-efectividad. En la actualidad la prueba de detección de ADN de VPH se considera potencialmente útil en tres situaciones clínicas: como prueba de cribado primario solo o acompañado de la citología en mujeres mayores de 30 años, selección de mujeres con atipias indeterminadas y seguimiento de mujeres tratadas por lesiones de alto grado con ablación local o escisional.²¹

La utilización del preservativo reduce el riesgo de contagio del VPH, aunque solo lo evita en un 60-70% de los casos debido al contacto de zonas genitales no cubiertas por el mismo o a su uso inadecuado. La circuncisión reduce la prevalencia de infección en el varón, acorta el tiempo de aclaramiento viral y paralelamente puede disminuir el riesgo de contagio en la mujer.^{2,13,22}

Dado que la infección por VPH es causa necesaria para el desarrollo de cáncer de cuello de útero, estando además relacionada con una elevada proporción de cánceres de ano, vulva, vagina, pene y orofaringe, y teniendo en cuenta que las pruebas de detección precoz no son accesibles en todas las sociedades, la vacunación profiláctica frente al VPH se convierte en una estrategia preventiva de primer orden.³

VACUNAS FRENTE AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

La vacunación sistemática frente al VPH se considera actualmente la intervención más eficaz y efectiva para el control de la infección y la prevención de la carga de enfermedad asociada al VPH.^{3,14,15,16}

Las vacunas profilácticas frente al VPH fueron diseñadas en los años 90 y se comercializaron a partir del año 2006. El desarrollo de estas vacunas se ha centrado en una proteína estructural de la envoltura externa del virus obtenida mediante técnicas de ingeniería genética (proteína L1).²³ Esta proteína se autoensambla cuando se expresa en cultivos de células eucariotas y forma partículas similares al virus (virus-like particles o VLPs) que son capaces de inducir una respuesta inmunitaria de anticuerpos neutralizantes que permite prevenir la infección por VPH. Estas VLPs al no contener genoma viral no pueden causar infección ni tienen potencialidad para causar lesiones neoplásicas. Los niveles de inmunogenicidad obtenidos son elevados y la persistencia en el tiempo muy dilatada. Son por tanto vacunas muy seguras y al mismo tiempo poseen una enorme capacidad inmunogénica, dando lugar a niveles de anticuerpos superiores a los alcanzados por la infección por VPH salvajes.

En el momento actual se dispone de tres vacunas diferentes autorizadas, que protegen de la infección frente a los tipos de VPH más prevalentes, responsables de entre el 70 y el 90% de las lesiones premalignas y malignas del cuello del útero, y de un porcentaje variable de otras lesiones secundarias a la infección por VPH:

- Vacuna tetravalente (VPH4: 6,11,16 y 18 Gardasil®)²⁴ comercializada en 2006.
- Vacuna bivalente (VPH2: 16 y 18 Cervarix®)²⁵ desde 2007.
- Vacuna nonavalente (VPH9 Gardasil 9®)²⁶ disponible desde 2014, que amplía el espectro al incluir 5 genotipos más del VPH (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58).

Las vacunas frente al VPH previenen la infección de los virus que contiene (eficacia profiláctica) pero no modifican la historia natural de las infecciones en curso por los tipos de VPH incluidos en las vacunas (no han demostrado eficacia terapéutica), por lo que el potencial preventivo es mayor cuando se aplican a personas no expuestas. Se ha demostrado protección cruzada significativa frente a los tipos de VPH 31, 33 y 45 con la vacuna bivalente y de forma independiente solo para el tipo VPH 31 con la vacuna tetravalente.²³

Nombre comercial	Cervarix	Gardasil	Gardasil 9
Laboratorio	GlaxoSmithKline	MSD	MSD
Principio activo	Proteína L1 del VPH: - Tipo 16 (20 µg) - Tipo 18 (20 µg)	Proteína L1 del VPH: - Tipo 6 (20 µg) - Tipo 11 (40 µg) - Tipo 16 (40 µg) - Tipo 18 (20 µg)	Proteína L1 del VPH: - Tipo 6 (30 µg) - Tipo 11 (40 µg) - Tipo 16 (60 µg) - Tipo 18 (40 µg) - Tipo 31 (20 µg) - Tipo 33 (20 µg) - Tipo 45 (20 µg) - Tipo 52 (20 µg) - Tipo 58 (20 µg)
Sistema de expresión de la proteína L1	Baculovirus	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Adyuvante	ASO4 = 500 µg Al (OH) ₃ y 50 µg MPL*	225 µg Hidroxi-fosfato-sulfato de Al amorfo	500 µg Hidroxi-fosfato-sulfato de Al amorfo
Indicación	Lesiones genitales premalignas (cervicales, vulvares y vaginales) y cáncer de cérvix causados por determinados tipos específicos del VPH en mujeres a partir de los 9 años de edad Lesiones anales preneoplásicas y cáncer anal relacionados con ciertos tipos específicos del VPH en hombres y mujeres a partir de los 9 años	Lesiones genitales preneoplásicas (cervicales, vulvares y vaginales) y cáncer cervical relacionados con ciertos tipos específicos del VPH en mujeres a partir de los 9 años Lesiones anales preneoplásicas, cáncer anal y verrugas genitales externas relacionadas con ciertos tipos específicos del VPH en hombres y mujeres a partir de los 9 años	Lesiones precancerosas y cánceres que afectan al cuello de útero, vulva, vagina y ano causados por los tipos del VPH de la vacuna en hombres y mujeres a partir de los 9 años. Verrugas genitales (condilomas acuminados) causados por tipos específicos del VPH en hombres y mujeres a partir de los 9 años.
Pauta de vacunación	0 y 6 meses (9-14 años) 0, 1 y 6 meses (≥15 años)	0 y 6 meses (9 a 13 años) 0, 2 y 6 meses (≥14 años)	0 y 6 meses (9-14 años) 0, 2 y 6 meses (≥15 años)
Vía de administración	Intramuscular	Intramuscular	Intramuscular

Tabla 2. Comparativa de las tres vacunas frente a VPH. Manual de Vacunas en línea de la AEP: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-42#t42.2>²²

Respecto a efectos adversos relacionados con la vacuna los observados con más frecuencia fueron las reacciones locales: dolor, eritema e hinchazón en el lugar de la inyección, también cefalea y menos frecuentes síntomas gastrointestinales (náuseas). También se han descrito casos de anafilaxia (1,7 casos por millón de dosis) y casos de síncope, enmarcado como una respuesta de ansiedad o estrés relacionado con la inyección y que se presenta con más frecuencia en adolescentes, recomendándose que permanezcan sentados o acostados unos minutos tras recibir la vacuna.

Estudios procedentes de Dinamarca y Suecia informaron de posibles nuevos riesgos de la vacunación: síndrome de dolor regional complejo (CRPS), síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS)²⁷, insuficiencia ovárica prematura, insuficiencia ovárica primaria, tromboembolismo venoso y enfermedad celiaca. Tras el examen de los datos procedentes de extensos estudios poblacionales, el Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), comité asesor de la Organización Mundial de la Salud (OMS), descarta la implicación de la vacunación frente al VPH en la etiología de estas entidades y concluye que aparte de la anafilaxia y el síncope, la vacunación frente al VPH es

extraordinariamente segura. También concluye que si bien la vacuna no se recomienda durante el embarazo, en los casos que se ha administrado de forma inadvertida no se han observado efectos adversos sobre la gestación, ni toxicidad fetal o neonatal.²⁸

La extensión de la edad de administración a niñas y niños preadolescentes y adolescentes, en los cuales los ensayos clínicos sobre eficacia no son posibles por razones éticas (largo seguimiento desde infección hasta el desarrollo de lesiones detectables) se basó en que los estudios demostraron una respuesta de anticuerpos no inferior al obtenido en la mujer adulta.

Las vacunas frente a VPH han demostrado su eficacia clínica en mujeres adultas y en el caso de la cuatrivalente y nonavalente también en hombres adultos. Múltiples y extensos estudios postcomercialización de las vacunas, en países que han implementado programas de vacunación sistemática con elevada cobertura, sugieren una efectividad muy alta a nivel poblacional, con reducciones superiores al 80% en la prevalencia de infección por genotipos vacunales, así como en la incidencia de verrugas genitales y lesiones cervicales de alto grado.²⁹⁻³²(Figura 3).

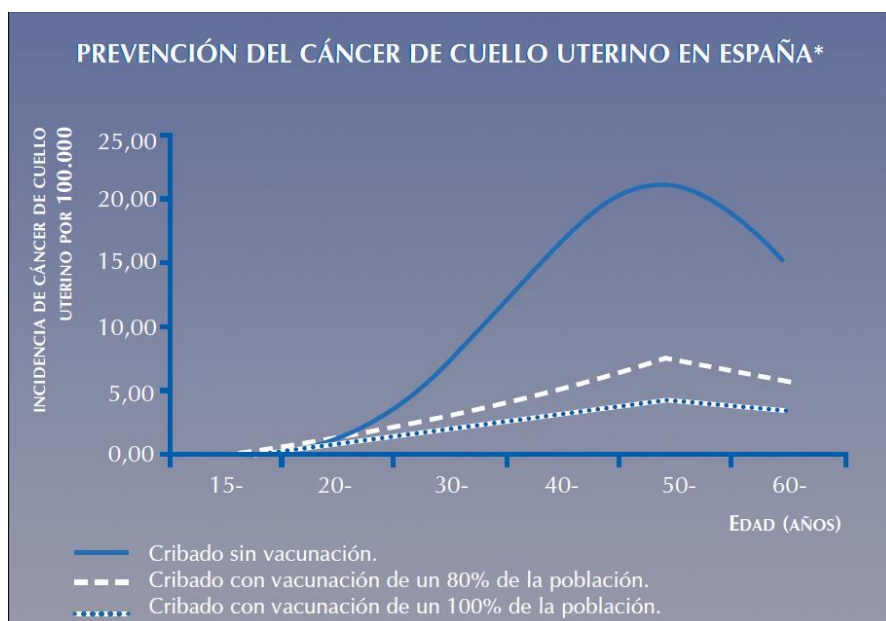


Figura 3. Prevención del cáncer de cuello uterino en España. Tomado de: Sociedad Española de Epidemiología. Virus del papiloma humano y cáncer¹⁴

En estudios de seguimiento realizados en cohortes vacunadas se ha evidenciado la duración de la protección de la vacuna VPH tanto frente a la infección como para la enfermedad relacionada con el VPH, no detectándose casos de enfermedad genital/cervical con el paso de los años, 10 años de seguimiento para la vacuna VPH4, entre 8-9 años para la vacuna VPH2 y en un tiempo de 5-6 años postvacunación con la VPH9 (Datos Eurogin 2017).³³⁻³⁷

En los países nórdicos realizaron seguimiento durante 12 años de una cohorte de 2084 mujeres entre 16 y 26 años que habían recibido la vacuna VPH4, y no encontraron nuevos casos de lesiones precancerosas (CIN2) ni cáncer de vulva o vagina, relacionados con el VPH 6/11/16/18.³³ Otro estudio con seguimiento a niños y niñas entre 9 y 15

años de edad, comprobó que seguían teniendo anticuerpos positivos a los 10 años de la vacunación. El título de anticuerpos era mayor en la población preadolescente.³⁴ Tras la administración de la vacuna VPH4 en varones de 16 a 26 años de edad se demostró que era inmunógena y bien tolerada, aportando protección duradera frente a verrugas genitales causadas por los tipos vacunales, lesiones genitales externas y neoplasia anal intraepitelial en un seguimiento a 9 años.^{36,37}

Una publicación que incluye una revisión sistemática y un metaanálisis de artículos aparecidos entre enero del 2007 y febrero del 2014,³⁸ refiere que en los países con coberturas $\geq 50\%$ la prevalencia de las infecciones por los tipos 16 y 18 en mujeres adolescentes de 13 a 19 años de edad disminuyó significativamente en un 68% (riesgo relativo [RR]: 0,32; IC del 95%: 0,19-0,52), y las verrugas anogenitales se redujeron significativamente.³⁹

En mayo de 2018 una revisión Cochrane sobre la efectividad y seguridad de la vacuna frente al VPH concluyó que hay evidencia de certeza alta de que estas vacunas protegen contra las lesiones premalignas de cuello uterino en las niñas adolescentes y las mujeres que se vacunan entre los 15 y 26 años de edad.⁴⁰ Un comentario editorial que acompañaba a esta revisión insiste en que los datos mostrados avalan el uso de la vacunación universal frente al VPH en las niñas y adolescentes no expuestas al VPH con un elevado nivel de certeza, aunque comprobar el impacto real sobre el cáncer de cuello de cérvix aún necesitará una o dos décadas. La información disponible decía, era insuficiente para responder a las cuestiones como la vacunación en varones, el impacto sobre otras patologías por el VPH, así como la relación con eventuales efectos adversos muy raros.⁴⁰ Poco después otros autores, miembros también de la Cochrane, cuestionaron la calidad y rigor de la revisión realizada, e insistieron en la necesidad de reevaluar los efectos adversos de la vacunación contra el VPH.⁴¹ La Cochrane realizó una evaluación de la revisión criticada concluyendo que la metodología seguida fue correcta, y por tanto sus conclusiones válidas.⁴²

La VPH 9 valente (VPH9) incluye 5 tipos adicionales de VPH: 6, 11, 16, 18 + 31, 33, 45, 52 y 58. Se ha evaluado en ensayos clínicos en niños y niñas entre 9-15 años y mujeres y varones entre 16-26 años. En junio de 2015, la VPH9 fue aprobada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) con indicación para la inmunización activa de mujeres y varones a partir de los 9 años, sin límite superior de edad, frente a lesiones precancerosas y cánceres que afectan al cuello de útero, vulva, vagina y ano así como verrugas genitales, causados por los tipos de VPH incluidos en la vacuna. En octubre de 2018 la US Food and Drug Administration (FDA) aprobó una indicación complementaria para la vacuna nonavalente contra el virus del papiloma humano incluyendo a mujeres y hombres de 27 a 45 años.⁴³ Es generalmente bien tolerada en las poblaciones evaluadas, con un perfil de seguridad similar al de la VPH4, pero con mayor reactividad local: dolor, hinchazón y eritema.^{3,26}

La VPH9 debe administrarse en régimen de 2 dosis en personas de 9-14 años (inclusive) en el momento de la primera dosis y 3 dosis a partir de los 15 años de edad.^{3,22,26}

Los sujetos vacunados previamente con un régimen completo de VPH4 pueden recibir la vacuna VPH9, con las dosis que le corresponden por edad. En el caso de que no se haya completado la pauta de vacunación completa de VPH no se ha evaluado la intercambiabilidad de las vacunas VPH.²⁵ En general se asume que para una protección completa frente a los 9 tipos de la VPH9 será necesaria una pauta completa de dicha vacuna.² Se recomienda administrar todas las dosis del mismo preparado vacunal, pero si se desconoce la dosis empleada con anterioridad o no está disponible el mismo preparado, cualquiera de las otras vacunas frente al VPH pueden emplearse para completar la pauta de vacunación.^{3,16}

Otros aspectos a considerar son por una parte si las mujeres con infección VPH presente o pasada podrían beneficiarse de recibir la vacuna VPH9. Las vacunas frente al VPH no se espera que sean efectivas para tratar infecciones activas por VPH, sin embargo, cualquier mujer sexualmente activa se podría beneficiar de la vacunación, con máximo beneficio si no ha estado previamente expuesta a los tipos vacunales. En personas infectadas por algún tipo vacunal, su administración puede ser beneficiosa para prevenir la reinfección o reactivación en aquellos que han aclarado la infección, ya que la inmunidad natural no confiere protección duradera. Entre los sujetos seropositivos para alguno de los tipos vacunales, las vacunas pueden proteger frente al resto de los tipos que incluyen.

Las mujeres que han sido vacunadas contra el VPH deben seguir haciéndose exámenes selectivos de detección de cáncer de cuello uterino (Papanicolau), dado que las vacunas actuales contra VPH no protegen contra todos los tipos de VPH que causan cáncer de cuello uterino.

Actualmente la vacuna VPH9 está incluida en los calendarios oficiales de: Cataluña y Castilla-León y pendiente de publicación en Canarias.

VACUNACIÓN EN GRUPOS DE RIESGO

Según el Grupo de trabajo Vacunación en población adulta y grupos de riesgo (GT-GR) de la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social son grupos de riesgo y deben recibir la vacuna frente a VPH:⁴⁴

- Síndrome IDP (inmunodeficiencia primaria)
- Mujeres con trasplante de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos hasta los 26 años.
- Infección por el VIH:
 - Población infantil: vacunación de niños y niñas con pauta de 3 dosis.
 - Población adulta: vacunación hombres y mujeres hasta los 26 años (pauta de 3 dosis).

- Hombres que tienen sexo con hombres (HSH) hasta los 26 años (pauta 3 dosis).
- Personas en situación de prostitución hasta los 26 años (pauta 3 dosis).
- Mujeres con tratamiento escisional de cérvix.

VACUNA VPH EN EL VARÓN

La infección por VPH es una enfermedad de transmisión sexual, de manera que tanto el hombre como la mujer están implicados en la cadena epidemiológica de la infección pudiendo ser al mismo tiempo portadores asintomáticos, transmisores y también víctimas de la infección por el VPH.⁴⁵

La carga de la enfermedad relacionada con el VPH en varones se va documentando cada vez mejor. Se habla de una prevalencia del VPH en el hombre, entre 18 y 70 años, de hasta el 65 %. En España la incidencia en varones adultos jóvenes es en torno al 35·%, no observándose diferencias entre varones menores y mayores de 35 años.²²

El VPH está implicado en otras patologías oncológicas, además del cáncer de cuello uterino, como el cáncer de pene en el varón o el cáncer de ano y del área ORL en ambos sexos pero con mayor carga en el varón, siendo los tipos 16 y 18 los responsables en más del 95 % de los casos.

Cada año en los Estados Unidos alrededor de 13 000 hombres tienen cáncer a causa de infecciones por VPH.⁴⁵ Las infecciones por el VPH que no desaparecen pueden causar cáncer de ano, recto, boca y garganta (orofaringe) y pene en los hombres. Los casos de cáncer de ano, y de boca y garganta están en aumento. Al contrario de lo que ocurre con el cáncer del cuello uterino, no hay pruebas para detectar estos tipos de cáncer, por eso se los identifica en una etapa más avanzada cuando es más difícil el tratamiento. Muchos de los cánceres causados por la infección por el VPH en hombres y mujeres podrían prevenirse con la vacuna contra este virus.

Después de la infección natural por VPH un 70-80% de las mujeres presentan seroconversión, aunque con una respuesta lenta y un título bajo de anticuerpos con poca avidéz, sin embargo en el hombre tras la infección, pocos hacen seroconversión y en los que lo hacen los anticuerpos no son protectores.⁴⁶

La inmunización sólo en mujeres no produce inmunidad de grupo completa en varones, sobre todo si no se alcanzan coberturas altas (>80%). En España las cifras de cobertura son variables en las distintas CC AA⁴⁷ (Tabla 3). Además los varones que mantienen relaciones con hombres no se benefician de la vacunación de las mujeres.

TABLA 10. VIRUS DE PAPILOMA HUMANO (VPH)						
CCAA	Primera dosis			Segunda dosis		
	COHORTE 2004			COHORTE 2004		
	Nºvacunados	Población diana	Cobertura (%)	Nºvacunados	Población diana	Cobertura (%)
Andalucía	31.758	47.241	67,2	25.240	47.241	53,4
Aragón						
Asturias ¹	2.903	3.752	77,4			
Baleares						
Canarias	8.581	10.572	81,2	8.576	10.572	81,1
Cantabria	2.595	2.689	96,5	2.411	2.689	89,7
Castilla La Mancha	8.069	9.697	83,2	7.366	9.697	76,0
Castilla y León	9.217	10.104	91,2	8.714	10.104	86,2
Cataluña	33.507	38.041	88,1	31.769	38.041	83,5
C.Valenciana	20.805	25.117	82,8	18.546	25.117	73,8
Extremadura	4.698	5.170	90,9	4.419	5.170	85,5
Galicia	9.498	9.969	95,3	7.646	9.969	76,7
Madrid	29.444	32.801	89,8	23.924	32.801	72,9
Murcia	7.284	8.135	89,5	7.005	8.135	86,1
Navarra	2.914	3.203	91,0	2.758	3.203	86,1
País Vasco	9.022	9.804	92,0	8.870	9.804	90,5
La Rioja	1.424	1.519	93,7	1.366	1.519	89,9
Ceuta	427	500	85,4	427	500	85,4
Melilla	544	568	95,8	518	568	91,2
TOTAL	182.690	218.882	83,5	159.555	215.130	74,2
TOTAL-2*	150.932	171.641	87,9	134.315	167.889	80,0

¹ Asturias vacuna a los 13 años, por lo que todavía no hay datos de segunda dosis

* Cobertura total sin tener en cuenta la cobertura de Andalucía

Tabla 3. Coberturas vacunación de primera y segunda dosis de VPH. Comunidades Autónomas. Año 2017.⁴⁷

Desde que comenzó la vacunación en las mujeres con VPH4 se ha observado una disminución de las verrugas genitales, de lo que también se beneficiarían los varones. Las verrugas genitales presentan gran morbilidad (problemas estéticos y psicológicos), y además los tratamientos actuales son pocos efectivos y muy costosos. Las vacunas para esta recomendación deberían ser preferentemente VPH4 o VPH9, con las que hay amplia experiencia en varones, tanto en ensayos clínicos como en calendarios oficiales.

A nivel mundial la vacuna no es sistemática en mujeres y existe gran movilidad de las personas sin vacunar. A su vez si los varones están vacunados y no sufren la infección no se lo transmitirán a las mujeres no vacunadas.

Ya en 2009 la FDA autorizó la vacunación para los varones entre los 11-26 años (todos los varones de 11 a 21 años e individualizada de 22 a 26 años para situaciones especiales de riesgo) y la EMA en 2011.

Según el posicionamiento de la OMS de 2017, sólo se debería incluir la vacunación en varones cuando sea factible, asequible, rentable y no haga disminuir los recursos para la detección del cáncer de cuello de útero y la vacunación en la población diana más rentable que son las mujeres entre 9-14 años y sobre todo si se puede aplicar antes del comienzo de las relaciones sexuales.⁷

Tanto el CDC americano como el CAV recomiendan la vacunación contra el VPH a los niños varones.^{22,45}

Entre los países que ya incluyen la vacunación en los varones adolescentes en calendario están EE.UU (2010), Canadá (2012), Australia (2013), Brasil (2017), Argentina (2017), Austria (2013), Bélgica (2015), Suiza (2009), algunas regiones de Italia (2017), República Checa, Liechtenstein. Alemania y Reino Unido han anunciado su inclusión en 2019.

La OMS en su documento de posicionamiento reconoce la importancia del cáncer cervical y otras enfermedades relacionadas con el VPH como un problema de salud pública y reitera la recomendación de que las vacunas frente a VPH deberían estar incluidas en los programas nacionales de inmunización. Bajo su perspectiva global refiere que la mejor forma de conseguirlo es mediante la inmunización a niñas antes del inicio de las relaciones sexuales, y también que cualquiera de las tres vacunas existentes presenta un excelente perfil de seguridad, eficacia y efectividad, pero que se necesita una cobertura global entre un 60-90% que en este momento no se alcanza.^{7,47}

El aumento experimentado en los últimos años en el conocimiento del VPH y de sus vacunas profilácticas ha llevado a cambios en la estrategia de vacunación, incluyendo otros grupos etarios y ampliando sus indicaciones. Reflejo de ello es la ya implementada vacunación a las preadolescentes a partir de los 9 años, buscando el mayor potencial preventivo antes del inicio de las relaciones sexuales y en personas aún no infectadas, documentando una respuesta inmunológica no inferior a la aportada en estudios de mujeres adultas. Cada vez más se recomienda la vacunación sistemática en el varón, y no sólo por la prevención de la enfermedad específica ligada al VPH, sino porque tanto el hombre como la mujer están implicados en la cadena epidemiológica y pueden ser portadores asintomáticos, transmisores y enfermos, con lo que la vacunación en ambos sexos disminuirá la tasa de transmisión del VPH y aumentará la protección de grupo.^{21,48}

En España el Consejo Interterritorial en sus recomendaciones de 2018 incluye la vacunación financiada frente al VPH en poblaciones de riesgo elevado de infección por VPH tanto por adquisición o persistencia del virus como por el riesgo de progresión a lesión maligna.^{27,37,42,44}

Hoy en día la evidencia científica acumulada avala la efectividad y seguridad de las vacunas frente al VPH. Debemos no sólo intentar mejorar las coberturas en los programas de vacunación ya establecidos, sino dirigir el esfuerzo a ampliar la población diana de dichos programas y conseguir una integración efectiva entre vacunación y cribado. Las decisiones deben ser de salud pública y deben adecuarse a la realidad de cada comunidad autónoma.

BIBLIOGRAFIA

1. Palefsky JM. Human papillomavirus infections: Epidemiology and disease association UpToDate. Literature review current through: Feb 2019. | This topic last updated: Jun 13, 2018.
2. De Sanjosé S, Bosch FX, Castellasagué X. Epidemiología de la infección por el virus del papiloma humano y del cáncer de cérvix. Institut Català d'Oncologia. Semergen, 2007; 33 Supl2:9-21. <https://docplayer.es/17392106-Epidemiologia-de-la-infeccion-por-el-virus-del-papiloma-humano-y-del-cancer-de-cervix.html>
3. Bosch FX; Moreno D; Redondo E y cols. Vacuna nonavalente frente al virus del papiloma humano. Actualización 2017. Sociedad española de Médicos de Atención Primaria (Semergen) <http://residenciamflapaz.com/Articulos%20Residencia%2017/151%20VacunanonavalentefrenteVHP-1.pdf>
4. Walboomers JL et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J. Pathol, 1999;189:12–19.
5. Bosch FX et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J ClinPathol, 2002;55(4):244–265.
6. Serrano B et al. Human papillomavirus genotype attribution for HPVs 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions. EurJCancer. 2015;51(13):1732–1741.
7. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255353/WER9219.pdf;jsessionid=C02A85ED0F94FA4C01A35922EBD83243?sequence=1>
8. SEOM. Las Cifras del cáncer en España. 2018. Disponible en https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana_2018.pdf
9. Mortalidad por cáncer y otras causas en España año 2015 <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-epidemiologia-ambiental-y-cancer/Mortal2015.pdf>
10. Grupo de Trabajo Criterios 2011, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Criterios de evaluación para fundamentar modificaciones en el Programa de Vacunación en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. 2011. https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/Criterios_ProgramaVacunas.pdf
11. Programa Ampliado de Inmunización (PAI) del Departamento de Inmunización, Vacunas y Productos Biológicos de la OMS. Principios y consideraciones para agregar una vacuna al programa nacional de inmunización: de la decisión a la implementación y el monitoreo. OMS 2014.

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/136849/9789243506890_spa.pdf;sequence=1

12. Infección por el Virus del Papiloma Humano. Lesiones premalignas y cáncer. Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. http://www.aepcc.org/wpcontent/uploads/2016/10/Infeccion_AEPCC_def.pdf

13. Lupiani Castellanos MP, Fraga Hernández ME. Vacuna del virus del papiloma humano: Se amplía el calendario vacunal. *Canarias Pediátrica*, 2008; Ene-Abr Volumen 32(1):11-16. ISSN 1131-6128.

14. De Sanjosé Llongueras S, García García AM. Virus del Papiloma Humano y Cáncer: Epidemiología y prevención. Prevención del cáncer de cuello uterino en España. 4ª Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología. 2006. Disponible en: <https://www.seepidemiologia.es/documents/dummy/4monografiaVirusPapilomaYCancer.pdf>

15. Bosch FX, Diaz Sanchis M, De Sanjosé Llongueras S y cols. Epidemiología de las infecciones por virus del papiloma humano (VPH): riesgo de carcinoma cérvico-uterino y de otros tumores ano-genitales. Nuevas opciones preventivas. Servicio de epidemiología y Registro del Cáncer. IDIBELL, Institut Català d'Oncología. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

16. Cutts FT, Franceschi S, Goldie S et al. Human papillomavirus and HPV vaccines: a review. *Bulletin of the World Health Organization*. Volum 85, Number 9, September 2007, 719-726. <http://www.who.int/bulletin/volumes/85/9/06-038414/en/>

17. Brotons Agulló, M. La epidemiología de la infección por VPH. Programa de recerca en epidemiología del cáncer (PREC). Institut Català d'Oncología (ICO)- IDIBELL 2018. <https://www.fls-science.com/wp-content/uploads/2018/11/1-La-epidemiologia-de-la-infeccion-del-VPH-FLS-2018-Maria-Brotons.pdf>

18. U.S. Preventive Services Task Force. Cervical Cancer Screening. August 2018. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/cervical-cancer-screening2>

19. Sistema Bethesda. AEGO. Asociación Española de Ginecología y Obstetricia. <https://www.aego.es/enfermedades/cancer/cancer-de-cervix>

20. NIH. Instituto Nacional del Cáncer. VPH y el cáncer <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/germenes-infecciosos/hoja-informativa-vph>

21. NIH. Instituto Nacional del Cáncer. Pruebas de VPH (virus del papiloma humano) y de Papanicolaou. <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cuello-uterino/hoja-informativa-prueba-pap-vph#q1>

22. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Virus del papiloma humano. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; jun/2018. [consultado el 08/10/2018]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-42>.
23. Cox JT, Palefsky JM. Human papillomavirus vaccination. UpToDate Literature review current through: Feb 2019. | This topic last updated: Feb 15, 2019.
24. Ficha técnica Gardasil® https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/gardasil-epar-product-information_es.pdf
25. Ficha técnica Cervarix® https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cervarix-epar-product-information_es.pdf
26. Ficha técnica Gardasil 9® https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information_es.pdf
27. Brinth LS, Pors K, Theibel AC et al. Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome as suspected adverse effects of vaccination against human papilloma virus. *Vaccine*, vol 33, issue 22, 21 May 2015.
28. Meeting of the Global Advisory Committee on Vaccine Safety. 7-8 June 2017. WHO. Safety update of HPV vaccines. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2017;92:393-404. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255870/WER9228.pdf;jsessionid=01FE95FB2102F9A497390E32313C4B01?sequence=1>
29. Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPC). Guías. Vacunación selectiva frente al Virus del Papiloma humano en poblaciones de riesgo elevado. http://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2016/12/AEPC_revista07_VACUNACION-SELECTIVA.pdf
30. Tabrizi SN 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.
31. Joura EA, Giuliano AR, Iversen O-E, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. *N Engl J Med.* 2015;372(8):711–23.
32. Bruni L, Serrano B, Bosch X, Castellsagué X. Vacuna frente al virus del papiloma humano. Eficacia y seguridad. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(5):342–54.
33. Naud PS et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine. *Hum Vaccin Immunother.* 2014 Aug; 10(8): 2147–2162. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4896780/>
34. Kruger-Kjaer S, Nygard M, Dillner J, et al. Long-term effectiveness and immunogenicity of gardasil™ in the nordic countries. Eurogin 2017

35. Iversen, O.E. SS 06-03 Effectiveness, immunogenicity, and safety of Gardasil™ in pre-adolescents and adolescents – 10 years of follow-up O.E. Haukeland University Hospital, University of Bergen, Bergen (Norway) Eurogin 2017.
36. Palefsky J. SS 06-05 a long-term effectiveness, immunogenicity, and safety study of Gardasil™ (human papillomavirus [types 6,11,16,18] recombinant vaccine) in young men (V501-020) University of California, San Francisco (USA). Eurogin 2017.
37. EUROGIN 2017 <https://www.eurogin.com/images/PDF/EUROGIN-2017.pdf>
38. Drolet M, Bénard E, Boily M, Ali et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:565---80.
39. Moraga-Llop, FA. Diez años de vacunación frente al virus del papiloma humano. De la dermatología a la oncología a través de la Infectología An Pediatr (Barc). 2018;88(5):289.e1---289.e6 <https://relaped.com/wp-content/uploads/2018/05/2-2.pdf>
40. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PPL. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 5. Art. No.: CD009069. [versión en español] <https://www.cochrane.org/es/CD009069/vacunacion-profilactica-contra-los-virus-del-papiloma-humano-para-la-prevencion-del-cancer-de-cuello>
41. Jorgensen L, Gotzsche PC, Jefferson T. The Cochrane HPV vaccine review was incomplete and ignored important evidence of bias. *BMJ Evidence-Based Medicine* :10.1136/bmjebm-2018-111012 on 27 July 2018. <https://ebm.bmj.com/content/ebmed/early/2018/07/27/bmjebm-2018-111012.full.pdf>
42. Cochrane's Editor in Chief responds to a BMJ Evidence-Based Medicine article criticizing the Cochrane Review of HPV vaccines. https://www.cochrane.org/sites/default/files/public/uploads/cochrane_hpv_response_3_sep18.pdf
43. FDA. U.S. FOOD & DRUG Administration. La FDA aprueba el uso ampliado de Gardasil 9 para incluir personas de 27 a 45 años de edad. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm622846.htm>
44. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018. https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/VacGruposRiesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf
45. CDC. Vacuna contra el VPH en varones. <https://www.cdc.gov/spanish/especialesCDC/VacunaVPHvarones/>

46. Giuliano A et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet*, 2011; 377(9769): 932–940.

47. Coberturas de Vacunación de la primera y segunda dosis de VPH. Comunidades Autónomas. Año 2017. Página de Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social. <https://www.msbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CoberturasVacunacion/Tabla10.pdf>

48. Vaccine Scheduler. Human papillomavirus infection: Recommended vaccinations. ECDC. European Centre for Disease prevention and control. <https://vaccineschedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=38&SelectedCountryIdByDisease=-1>