



Artículo Especial

Prevención primaria del virus del papiloma humano

Primary prevention of human papillomavirus

Juan J. Hernández Aguado¹, Jesús de la Fuente Valero¹, Mar Ramírez Mena²

¹Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. Servicio de Ginecología y Obstetricia. ²Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Resumen

La patología relacionada con la infección por el virus del papiloma humano constituye en la actualidad un verdadero problema de salud pública.

Si bien la primera relación causal entre el virus del papiloma humano y un cáncer fue con el cáncer de cérvix, a lo largo de los últimos años se ha podido demostrar cómo es también el agente causal de cánceres en otras localizaciones, siendo el responsable de una fracción nada despreciable de los casos de cáncer de ano, vagina, vulva, pene y orofaringe, algunos de ellos con un incremento considerable en su incidencia en los últimos años.

El descubrimiento de la asociación del virus del papiloma humano con estos cánceres ha permitido el desarrollo de vacunas frente al virus del papiloma humano que sirven para la prevención primaria. Si bien en el caso del cáncer de cérvix disponemos de estrategias de prevención secundaria basadas en el cribado, no ocurre lo mismo con el resto de cánceres VPH-dependientes, donde la prevención solo es posible a través de estrategias de prevención primaria basadas en la vacunación.

Es crucial por tanto que los profesionales sanitarios tengan un conocimiento actualizado sobre la infección por el virus del papiloma humano, la carga de enfermedad asociada y las estrategias de que disponemos para su prevención.

Abstract

The pathology related to human papillomavirus infection is currently a real public health problem.

Although the first causal relationship between human papillomavirus and a cancer was with cervical cancer, over the last few years it has been possible to show how it is also the causative agent of cancers in other locations, being responsible for a not inconsiderable fraction of cases of cancer of the anus, vagina, vulva, penis and oropharynx, some of them with a considerable increase in their incidence in recent years.

The discovery of the association of human papillomavirus with these cancers has allowed the development of vaccines against human papillomavirus that serve for primary prevention. Although in the case of cervical cancer we have secondary prevention strategies based on screening, the same is not possible for the other HPV-dependent cancers, in which prevention is only possible through primary prevention strategies based on vaccination.

It is therefore essential that health professionals have up-to-date knowledge about human papillomavirus infection, the burden of associated disease and the strategies available to prevent it.

Palabras clave:

Vacuna.
Prevención
primaria. Virus
del papiloma
humano. VPH.
Cáncer de cérvix.

Key words:

Vaccine. Primary
prevention.
Human papilloma
virus. HPV.
Cervical cancer.

Correspondencia:

Juan J. Hernández Aguado
Servicio de Ginecología y Obstetricia
Hospital Universitario Infanta Leonor
Gran Vía del Este, 80
28031 Madrid
e-mail: jjhernandez@salud.madrid.org

Recibido: 04/03/2019
Aceptado: 12/03/2019

Hernández Aguado JJ, De la Fuente Valero J, Ramírez Mena M. Prevención primaria del virus del papiloma humano. Prog Obstet Ginecol 2019;62(3):266-280. DOI: 10.20960/j.pog.00202

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es considerada actualmente la infección de transmisión sexual más frecuente a nivel mundial (1). Además de estar implicada en la génesis de las verrugas genitales, causa el 5% de los cánceres en humanos y el 10% de los cánceres en la mujer. La infección persistente por VPH es necesaria para el desarrollo del cáncer de cérvix y sus lesiones precursoras y está relacionada con un considerable porcentaje de casos de cánceres de ano, vulva, vagina, pene y orofaringe (2,3). La carga sanitaria por estas enfermedades a nivel mundial es de casi 600.000 casos por año (4).

Las vacunas profilácticas frente al VPH disponibles en la actualidad han demostrado inmunogenicidad, seguridad y eficacia en la prevención de gran parte de esta carga de enfermedad relacionada con la infección VPH. Así mismo, en países con programas de vacunación sistemática bien organizados ya se ha objetivado efectividad vacunal en mujeres adolescentes y mujeres jóvenes, con un mayor impacto cuanto mayores son las tasas de cobertura vacunal (5).

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión sobre la carga de enfermedad asociada a la infección por el VPH y de la estrategia de prevención primaria basada en la vacunación profiláctica actualmente disponible.

EPIDEMIOLOGÍA

EL VPH es la infección de transmisión sexual más común en el mundo (6). Estudios longitudinales muestran que aproximadamente la mitad de las mujeres estarán infectadas a los 2-3 años del comienzo de su vida sexual (7,8). La transmisión del virus es más elevada de mujeres a hombres, que de hombres a mujeres (9).

EPIDEMIOLOGÍA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN LA MUJER

La prevalencia de la infección por VPH en mujeres con citología cervical normal en Europa occidental es del 9,0% (IC 95%: 8,8-9,2) (10). El pico más elevado se encuentra entre las mujeres jóvenes de 15 a 19 años de edad pero decrece con los años, y después hay un ligero incremento tras los 55 años de edad (11). La relativa alta prevalencia de la infección por VPH observada entre las mujeres de mayor edad podría explicarse tanto por la adquisición de nuevas infecciones como por la reactivación y/o persistencia de la infección (12).

Los cuatro tipos de VPH más comunes en las mujeres con citología normal de Europa son el 16, 31, 18 y 39, los cuales están presentes en el cérvix en un 4,8; 2,3; 0,9 y 0,8 % de las mujeres, respectivamente (1).

En España, los datos del estudio CLEOPATRA, que incluía mujeres de 18-65 años de diferentes zonas de España,

mostraron una prevalencia ajustada por la edad de la infección por VPH del 14,3% (IC 95%: 13,1-15,5). Las mujeres entre 18-25 años fueron las que presentaban una mayor prevalencia de dicha infección, situándose en torno al 28,8% (IC 95%: 26,6-31,1)(13).

El riesgo de adquirir nuevas infecciones por VPH permanece significativamente alto a lo largo de toda la vida en las mujeres sexualmente activas. Estudios realizados en mujeres de mediana edad demuestran que cada año entre el 5% y el 15% adquieren una nueva infección por un tipo de VPH de alto riesgo (12).

Por lo tanto, aunque el riesgo disminuye con la edad, este sigue siendo significativamente alto incluso en mujeres por encima de los 45 años (12).

También se ha demostrado que la persistencia de la infección por VPH aumenta con la edad en las mujeres (12).

Epidemiología del virus del papiloma humano en el hombre

A diferencia de lo que ocurre con las mujeres, la patología VPH en el varón carece de un programa estandarizado de cribado y, en la actualidad, los métodos de detección de VPH en el varón tienen importantes limitaciones (14).

En general, la prevalencia de la infección genital por VPH en hombres sanos parece ser tan alta o incluso mayor que en las mujeres. Según revisiones sistemáticas de la literatura, la prevalencia de la infección genital por VPH en el varón oscila entre 1,3% y 72,9%. Estas diferencias se deben a las poblaciones estudiadas, los sitios anatómicos evaluados y los métodos de detección de VPH utilizados (15).

En estudios prospectivos multinacionales, se ha observado que hasta el 50,5% de los hombres fueron positivos para al menos un tipo de VPH oncogénico o no oncogénico; y un 14,7% adicional fueron positivos para una infección por VPH no clasificada. El tipo VPH16 fue el más comúnmente detectado (6,5%). En los hombres heterosexuales asintomáticos, el pene y el escroto fueron los sitios en los que se detectaron casi el 95% de las infecciones genitales por VPH (15).

Un aspecto importante en el caso de los hombres es que el riesgo de adquirir una infección VPH no difiere con la edad. En el caso del VPH16, además de ser el tipo más común en hombres, es el que conlleva mayor tiempo de aclaramiento, en comparación con otros tipos de VPH oncogénicos (16). Esta falta de asociación con la edad sugiere que la prevalencia de la infección masculina por VPH es relativamente constante y puede deberse a la continua adquisición de nuevas infecciones a lo largo de la vida (15).

Sin embargo, en el caso de los hombres, las infecciones tienen menos probabilidades de persistir que en las mujeres (15). El tiempo medio de aclaramiento de una infección en hombres es de 5,9 meses; siendo controladas el 75% de las infecciones en los siguientes 12 meses

después de su adquisición. El riesgo de persistencia disminuye más entre los hombres circuncidados (15).

En el estudio HPV Infection in Men (HIM), la prevalencia de VPH anal en hombres heterosexuales fue del 12% y la tasa de incidencia fue del 8,1%. La prevalencia de VPH anal fue más elevada (47,2%) entre los hombres con relaciones heterosexuales (16,17).

La incidencia de la infección por VPH oral es más elevada en adultos con edades comprendidas entre 31 y 50 años, y al igual que en el resto de localizaciones, la persistencia de la infección por VPH en la cavidad oral aumenta con la edad (18,19).

CARGA DE ENFERMEDAD ASOCIADA AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Se estima que cada año se producen 570.000 casos de cáncer por VPH en mujeres y 60.000 en hombres a nivel mundial (20).

Anualmente se producen 530.000 casos de cáncer de cérvix en el mundo. En la Unión Europea se diagnostican anualmente 34.000 casos nuevos, y más de 16.000 muertes son secundarias a esta neoplasia (21). Casi la mitad de los casos se registran en mujeres menores de 50 años y más de dos tercios son diagnosticados en países en vías de desarrollo, siendo la tercera causa más frecuente de cáncer en la mujer en los países desarrollados (20). A fecha de hoy se asume que la infección persistente por VPH es causa necesaria para el desarrollo del cáncer cervical (20).

En cuanto al resto de cánceres anogenitales, se estima que se producen anualmente en el mundo en torno a 8.500 casos de cáncer de vulva, 12.000 casos de cáncer de vagina, 35.000 casos de cáncer de ano y 13.000 casos de cáncer de pene, que se atribuyen al VPH (20). Los países con una mayor prevalencia ajustada por la edad están principalmente localizados en América del Norte, América Latina y Australia (20).

Casi el 90% de los cánceres anales se atribuyen a la infección por VPH y se distribuyen de forma homogénea en hombres y mujeres. Los cánceres de vulva, pene y vagina son poco frecuentes, siendo el VPH el agente causal en aproximadamente el 20%, 50% y 78% respectivamente (20).

En cuanto a los cánceres de cabeza y cuello, el que se asocia con más frecuencia con el VPH es el cáncer orofaríngeo y en menor medida el cáncer en la cavidad oral e hipofaringe. Suele diagnosticarse en personas más jóvenes, se relaciona fuertemente con las prácticas sexuales y suele tener mejor pronóstico que el cáncer de cabeza y cuello no relacionado con el VPH (22). Suele ser más frecuente en hombres que en mujeres, en una relación 5:1 con una mayor proporción de casos en países desarrollados (23).

En los últimos años se ha objetivado un incremento en la incidencia de cáncer de ano y cánceres de cabeza y cuello relacionados con el VPH, neoplasias para las cuales a dife-

rencia de lo que ocurre con el cáncer de cérvix, no disponemos de estrategias de cribado. En el caso del cáncer anal, datos procedentes del Reino Unido, muestran que las tasas de incidencia ajustadas por la edad se han incrementado en un 63% entre 1994-1995 y 2013-2015 (24), con riesgo incrementado en hombres con relaciones homosexuales, especialmente los infectados por el VIH (25).

El VPH16 causa más del 90% de los cánceres anogenitales y de cavidad oral relacionados con esta infección (26). Los tipos 16 y 18 son los responsables de cerca del 70% de los casos de cáncer de cérvix y del 45% de sus lesiones precursoras (27). Los tipos 6 y 11 se relacionan con el 90% de los casos de verrugas genitales o condilomas acuminados y con la papilomatosis respiratoria recurrente, ambas patologías benignas pero con un importante impacto en la calidad de vida de los pacientes que las padecen, la última con una alta morbilidad asociada (28,29).

Recientemente se ha publicado un artículo que estima la carga epidemiológica y económica que suponen los 9 tipos de VPH incluidos en la vacuna nonavalente en España. Este trabajo, utiliza estudios epidemiológicos y registros de cáncer para estimar la implicación que tendría la prevención de estos 9 tipos de VPH en nuestro país (30).

En España, se estima que en total se producen anualmente 49.251, 29.405 y 3.381 casos de verrugas genitales, lesiones precancerosas y cáncer respectivamente por los tipos de VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 o 58. De ellos, 12.597 lesiones precancerosas y 530 casos de cánceres estarían asociados a los tipos 31, 33, 45, 52 o 58. El coste de las enfermedades relacionadas con los 9 tipos de VPH se estima que asciende a 150,9 millones de euros anuales (30).

VACUNAS FRENTE AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Las vacunas frente al VPH son recombinantes y están constituidas por la proteína principal de la cápside viral (proteína L1) y no contienen ADN del virus. Dicha proteína se presenta en forma de partículas similares al virus (virus-like particle, VLP) (26) (20). Estas VLP no tienen capacidad infectiva, ni replicativa, ni oncogénica. Las vacunas frente al VPH inducen la producción de anticuerpos específicos contra la proteína L1 de la cápside viral (26).

Vacunas frente al virus del papiloma humano disponibles en España

La primera vacuna frente al VPH comercializada en España fue la vacuna tetravalente (4vVPH), Gardasil® (Sanofi Pasteur MSD) (31) en octubre de 2007. En enero de 2008 lo fue la vacuna bivalente (2vVPH), Cervarix® (Glaxo SmithKline) (32), y más tarde, en 2017, se comercializó la nonavalente (9vVPH), Gardasil 9® (Sanofi Pasteur MSD) (33).

Están indicadas a partir de los 9 años de edad, para la prevención de diversas patologías producidas por determinados tipos de VPH (31-33):

- Lesiones precancerosas en cérvix, vagina, vulva y ano (Cervarix®, Gardasil® y Gardasil 9®)
- Cáncer de cérvix y ano (Cervarix®, Gardasil® y Gardasil 9®)
- Cáncer de vulva y vagina (Gardasil 9®)
- Verrugas genitales (Gardasil® y Gardasil 9®)

Las características de cada vacuna se muestran en la tabla I.

Pautas de vacunación

Las tres vacunas se deben administrar mediante inyección intramuscular, en el deltoides. Las vacunas 4vVPH y 9vVPH también pueden administrarse en la zona anterolateral superior del muslo (31-33). La edad y las pautas de vacunación se muestran en la tabla II. No se ha establecido a fecha de hoy la necesidad de una dosis de

recuerdo para ninguna de ellas. Dado que actualmente no se dispone de datos de seguridad e inmunidad respecto a la intercambiabilidad vacunal, se recomienda realizar toda la pauta de vacunación con la misma vacuna con la que se inició (31-33).

Inmunogenicidad

Tras la infección natural por VPH, entre el 70% y el 80% de las mujeres desarrollará anticuerpos frente al virus. Sin embargo esta respuesta inmune es muy lenta (tiempo medio entre 8-12 meses) y de poca intensidad (títulos y avides bajos), lo cual la hace insuficiente para desarrollar una respuesta protectora efectiva (29). La respuesta inmune que se obtiene tras la administración de la pauta completa de las vacunas frente al VPH tiene las ventajas de ser más rápida [el pico máximo de anticuerpos se alcanza al mes de la última dosis (29)], mucho más intensa [niveles de anticuerpos 100 veces superiores (34)] y más global [tasa de seroconversión cercana al 100% (31-33)].

Tabla I.
Características de las vacunas frente al VPH comercializadas en España

	Proteína L1 del VPH (VLP)	Sistema de expresión de la proteína recombinante L1	Adyuvante
Cervarix® (Glaxo SmithKline)(32)	16 y 18 (2vVPH)	Baculovirus en células Hi-5 Rix4446 derivadas de <i>Trichoplusia ni</i>	ASO4* Al(OH)3*1
Gardasil® (Sanofi Pasteur MSD)(31)	6, 11, 16 y 18 (4vVPH)	Saccharomyces cerevisiae CANADE 3C-5 (Cepa 1895)	Hidroxifostato sulfato de aluminio amorfo
Gardasil 9® (Sanofi Pasteur MSD)(33)	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 (9vVPH)		

* Contiene 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A (MPL). *1 hidróxido de aluminio, hidratado. VLP: *virus-like particle*.

Tabla II.
Pautas de vacunación de las vacunas frente al VPH

	Edad en el momento de la primera inyección	Pauta de vacunación
Cervarix®(32)	Personas de 9 a 14 años inclusive	Dos dosis: 0, (5 -13 meses tras la primera)*
	Personas de 15 años en adelante	Tres dosis: 0, 1 y 6 meses.
Gardasil®(31)	Personas de 9 a 13 años	Dos dosis: 0 y 6 meses.** Tres dosis: 0, 2 y 6 meses.
	Personas de 14 años en adelante	Tres dosis: 0, 2 y 6 meses.
Gardasil 9®(33)	Personas de 9 a 14 años inclusive	Dos dosis: 0, (5 -13 meses tras la primera)* Tres dosis: 0, 2 y 6 meses.
	Personas de 15 años en adelante	Tres dosis: 0, 2 y 6 meses.

* Si la segunda dosis de la vacuna se administra antes de que transcurran 5 meses desde la administración de la primera dosis, se debe administrar siempre una tercera dosis.

** Si la segunda dosis de vacuna se administra antes de los 6 meses después de la primera dosis, se debe administrar una tercera dosis.

Los anticuerpos inducidos por la vacunación son neutralizantes (35) y son capaces de llegar al sitio de la infección por trasudación de los mismos (29).

A lo largo del primer año tras la vacunación el nivel de anticuerpos empieza a declinar y a los 18 meses se mantiene estable en forma de meseta (29), siendo en este momento incluso superior al que se obtiene tras la infección natural. Según las publicaciones más recientes, estos niveles de anticuerpos se mantienen elevados y estables más allá de 10 años tras la vacunación con 2vVPH y 4vVPH, y a los 6 años tras la vacunación con 9vVPH (su desarrollo comenzó más tarde que las otras dos vacunas) (29).

Los resultados de varias revisiones sistemáticas (36,37) y ensayos clínicos aleatorizados (38-41) indican que la inmunogenicidad obtenida, con cualquiera de las tres vacunas VPH, tras una pauta de dos dosis, no es inferior a la obtenida tras una pauta de tres dosis. Ello ha motivado que la pauta de dos dosis sea la mayormente indicada en personas hasta los 14 años (inclusive) para la vacuna 2vVPH y 9vVPH y hasta los 13 años (inclusive) para la 4vVPH.

Los resultados obtenidos tras la administración de una sola dosis todavía son objeto de análisis, estando actualmente en desarrollo varios estudios.

Por el momento no se ha establecido un correlato inmune de eficacia en el caso de la vacuna VPH por lo que se desconoce a partir de qué título de anticuerpos el individuo está protegido frente a la infección, ni cuánto tiempo dura el efecto protector de las vacunas, no pudiéndose establecer todavía si pueden ser necesarias dosis de recuerdo.

Las vacunas contra el VPH proporcionan cierto nivel de protección cruzada frente a tipos de VPH no incluidos en su formulación. Es lo que se conoce como protección cruzada. Las vacunas 2vVPH y 4vVPH confieren protección cruzada, en distinta medida, frente a los tipos de VPH 31, 33 y 45 (35,42,43).

La protección cruzada que ofrece la vacuna 9vVPH, en estos momentos, no se ha determinado (29). El impacto en la efectividad y la duración en el tiempo de esta protección cruzada todavía es objeto de estudio y discusión.

Los sujetos vacunados previamente con un régimen de tres dosis de la vacuna 4vVPH pueden recibir tres dosis de 9vVPH, basándose en un estudio que evaluaba el perfil de seguridad e inmunogenicidad en mujeres y niñas entre 12 y 26 años, comprobándose una respuesta anamnésica a los genotipos comunes y una respuesta inmunogénica consistente frente a los nuevos genotipos incorporados, VPH 31, 33, 45, 52 y 58, siendo generalmente bien tolerada y con un perfil de seguridad aceptable (44).

Eficacia y efectividad

El concepto de eficacia vacunal hace referencia a los resultados obtenidos tras la administración de dicha vacuna como parte de ensayos clínicos controlados. Por otro lado,

la efectividad vacunal se entiende como la evaluación de los resultados obtenidos tras la administración de dicha vacuna en condiciones reales, tras su aprobación y comercialización y muestra el impacto sobre la salud individual o colectiva de la vacunación en la práctica clínica habitual (45,46).

Eficacia

La Organización Mundial de la Salud (OMS) definió al CIN 2+ histológicamente documentado y a la infección persistente por VPH como "variables subrogadas de eficacia", ante la imposibilidad ética y metodológica de establecer el cáncer de cérvix como variable final de eficacia en los ensayos (47).

La eficacia de las vacunas 2vVPH y 4vVPH frente al VPH ha sido evaluada en varios ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. Los más representativos serían los estudios PATRICIA (mujeres entre 15-25 años) y VIVIANE (mujeres de 26-45 años) con la vacuna 2vVPH (48-51) y los estudios FUTURE I y II (mujeres entre 16-26 años) y FUTURE III (mujeres de 24-45 años) con la vacuna 4vVPH (48-51). En el caso de los ensayos clínicos que evaluaron la eficacia de la vacuna 9vVPH, no fue aceptable la utilización de placebo, debido a que la vacunación frente al VPH ya estaba recomendada e implementada en muchos países para la protección frente a la infección y enfermedad por VPH. En estos ensayos clínicos el control se realizó con la vacuna 4vVPH. Esto trajo consigo que la eficacia protectora frente a los 5 tipos adicionales se pudiera medir de forma directa, mientras que para los 4 tipos comunes entre ambas vacunas se recurriera a la estrategia de inmunogenicidad puente (31-33). Esta estrategia también fue usada en otros de los ensayos clínicos realizados con la vacuna 9vVPH. En total se han realizado ocho estudios en población masculina y femenina y en distintos tramos de edad (33).

Los resultados principales de eficacia de los estudios mencionados se recogen en las tablas III a VII. A modo de resumen, podemos concluir que las vacunas 2vVPH, 4vVPH y 9vVPH han demostrado una alta eficacia en la prevención de infecciones y de lesiones precancerosas debidas al VPH, especialmente cuando se administraron en niñas adolescentes antes de tener contacto con el virus. En varones también la vacuna 4vVPH ha resultado altamente eficaz frente a las lesiones genitales externas en la población por protocolo en hombres de 16 a 26 años mostrando una eficacia del 90.6, 89.3 y del 100% frente a lesiones genitales externas, verrugas genitales y neoplasia intraepitelial de pene (1-3) respectivamente (31).

Efectividad

La evidencia científica acumulada desde la implementación a nivel mundial de la vacunación frente al VPH (año

Tabla III.
Eficacia de la vacuna 2vVPH en mujeres con edad ≥ 26 años

	Cohortes	
	PP	CTV
Eficacia vacunal	% (IC 97,7%)	% (IC 97,7%)
CIN-1+ y/o IP6M VPH-16/18	81,1 (52,1-94,0)	43,9 (23,9; 59,0)
IP6M VPH-16/18	82,9 (53,8-95,1)	47,0 (25,4; 62,7)
CIN-1 + VPH-16/18 serología negativa para VPH-16/18	86,1 (-35,4-99,9)	-
CIN-1 + VPH-16/18 independientemente de serología	91,1 (25,4-99,9)	37,8 (-3,2; 63,1)
IP6M asociada a cualquier VPH oncogénico	23,8 (3,4-40,0)	16,0 (2,4; 27,7)
IP6M asociada a VPH-31/45	77,6 (45,4-92,3)	43,6 (16,7; 62,2)
ASCUS VPH-16/18	93,7 (71,5-99,5)	57,2 (32,9; 73,3)

CIN: neoplasia cervical intraepitelial; CTV: cohorte total de vacunación; IC: intervalo de confianza; IP6M: infección persistente 6 meses; PP: cohorte por protocolo; VPH: virus del papiloma humano; 2vVPH: bivalente. Adaptado de Descamps y cols. 2011 (84).

Tabla IV.
Eficacia de la vacuna 2vVPH frente a CIN1+, CIN2+ y CIN3+ por grupos de edad (Estudio PATRICIA)

			Toda la cohorte naïve vacunada*				Toda la cohorte vacunada			
Estrato de edad	Criterio de valoración	Grupo	n	Nº de casos	Tasa	Eficacia (IC 96,1%)	n	Nº de casos	Tasa	Eficacia (IC 96,1%)
Todas las edades	CIN1+	Vacuna Control	5.449 5.436	106 211	0,67 1,35	50,1 (35,9; 61,4)	8.667 8.682	451 577	1,85 2,37	21,7 (10,7; 31,4)
	CIN2+	Vacuna Control	5.449 5.436	33 110	0,21 0,70	70,2 (54,7; 80,9)	8.667 8.682	224 322	0,91 1,31	30,4 (16,4; 42,1)
	CIN3+	Vacuna Control	5.449 5.436	3b 23	0,02 0,15	87,0 (54,9; 97,7)	8.667 8.682	77 116	0,31 0,47	33,4 (9,1; 51,5)
15-17 años	CIN1+	Vacuna Control	1.996 2.022	51 108	0,85 1,77	52,2 (31,5; 67,0)	2.880 2.891	182 252	2,15 2,96	27,4 (10,8; 40,9)
	CIN2+	Vacuna Control	1.996 2.022	20 63	0,33 1,03	67,8 (44,7; 82,1)	2.880 2.891	84 145	0,98 1,68	41,8 (22,3; 56,7)
	CIN3+	Vacuna Control	1.996 2.022	2 14	0,03 0,23	85,5 (33,1; 98,6)	2.880 2.891	18 41	0,21 0,47	55,8 (19,2; 76,9)
18-20 años	CIN1+	Vacuna Control	1.090 1.139	25 49	0,82 1,55	46,9 (10,2; 69,4)	1.862 1.902	110 147	2,17 2,84	23,6 (0,2; 41,6)
	CIN2+	Vacuna Control	1.090 1.139	5 29	0,16 0,91	82,1 (51,2; 94,9)	1.862 1.902	46 84	0,89 1,60	44,2 (17,7; 62,7)
	CIN3+	Vacuna Control	1.090 1.139	1 6	0,03 0,19	82,6 (-55,0; 99,7)	1.862 1.902	19 34	0,21 0,44	43,0 (-58; 70,3)
21-25 años	CIN1+	Vacuna Control	2.356 2.271	30 54	0,45 0,85	46,9 (13,6; 68,0)	3.916 3.880	159 178	1,48 1,67	11,7 (-11,3; 30,0)
	CIN2+	Vacuna Control	2.536 2.271	8 18	0,12 0,28	57,5 (-7,1; 84,8)	3.916 3.880	94 93	0,87 0,87	-0,2 (-37,0; 26,7)
	CIN3+	Vacuna Control	2.356 2.271	0 3	0,00 0,05	100 (-160,1; 100)	3.916 3.880	40 41	0,37 0,38	3,2 (-57,1; 40,4)

*Mujeres vacunadas que al inicio del estudio no tenían ADN de VPH (14 tipos de alto riesgo), eran seronegativas frente a VPH16 y 18 y tenían citología normal. IC: intervalo de confianza. Adaptado de Apter D. y cols. Clin Vaccine Immunol, 2015 (85).

Tabla V.

Eficacia de la vacuna 4vVPH frente a una variable combinada (infección persistente a los 6 meses, neoplasia cervical intraepitelial de cualquier grado o enfermedad en genitales externos) en mujeres entre 24 y 45 años, en función de la edad y de la cohorte estudiada

	Variables relacionadas con los tipos de VPH-6/11/16/18				Variables relacionadas con los tipos de VPH-16/18			
Análisis de las variables según la población	n (m)		Eficacia observada	IC 95%	n (m)		Eficacia observada	IC 95%
	4vVPH	Placebo			4vVPH	Placebo		
Población por protocolo de eficacia (PPE)								
Infección persistente, CIN, o LGE	10 (4)	86 (41)	88,7	(78,1; 94,8)	8 (4)	51 (23)	84,7	(67,5; 93,7)
24-34 años	5 (2)	56 (24)	91,3	(78,4; 97,3)	5 (2)	35 (13)	86,0	(64,0; 95,7)
35-45 años	5 (2)	30 (17)	83,8	(57,9; 95,1)	3 (2)	16 (10)	81,8	(36,3; 96,6)
Según variable								
Infección persistente	9 (2)	85 (39)	89,6	(79,3; 95,4)	7 (2)	50 (21)	86,2	(69,4; 94,7)
CIN (cualquier grado)	1 (1)	17 (9)	94,1	(62,5; 99,9)	1 (1)	13 (7)	92,4	(49,1; 99,8)
CIN-2/3 o peor	1 (1)	6 (4)	83,3	(-37,6; 99,6)	1 (1)	6 (4)	83,4	(-36,7; 99,6)
LGE	0 (0)	7 (4)	100	(30,8; 100)	0 (0)	0 (0)	NA	NA
Condiloma	0 (0)	7 (4)	100	(30,8; 100)	0 (0)	0 (0)	NA	NA
VIN-2/3 o VaIN-2/3	0 (0)	0 (0)	NA	NA	0 (0)	0 (0)	NA	NA
Poblacion naïve a los tipos de VPH relevantes								
Infección persistente, CIN, o LGE	27 (20)	130 (77)	79,9	(69,4; 87,3)	19 (14)	85 (48)	78,3	(64,0; 87,5)
24-34 años	15 (11)	90 (54)	83,7	(71,7; 91,3)	13 (9)	60 (33)	78,7	(60,7; 89,2)
35-45 años	12 (9)	40 (23)	71,3	(44,1, 86,3)	6 (5)	25 (15)	7800	(42,6; 92,3)
Según variable								
Infección persistente	26 (19)	129 (76)	80,4	(69,9; 87,7)	18 (13)	84 (47)	79,1	(64,9; 88,2)
CIN (cualquier grado)	3 (3)	27 (16)	89,0	(64,1; 97,9)	3 (3)	21 (12)	85,9	(52,7;97,3)
CIN-2/3 o peor	3 (3)	8 (4)	62,7	(-55,5; 93,6)	3 (3)	8 (4)	62,9	(-54,6; 93,7)
LGE	2 (1)	11 (8)	81,9	(17,2; 98,1)	1 (1)	0 (0)	NA	NA
Condiloma	1 (0)	11 (8)	91,0	(37,9; 99,8)	0 (0)	0 (0)	NA	NA
VIN-2/3 o VaIN-2/3	0 (0)	0 (0)	NA	NA	0 (0)	0 (0)	NA	NA
Población con intención de tratar								
Infección persistente, CIN, o LGE	116 (108)	214 (154)	47,2	(33,5; 58,2)	95 (90)	160 (115)	41,6	(24,3; 55,2)
24-34 años	75 (71)	134 (94)	44,1	(25,3; 58,5)	60 (57)	100 (70)	39,4	(16,0; 56,9)
35-45 años	41 (37)	80 (60)	51,2	(28,0; 67,3)	35 (33)	60 (45)	43,9	(13,4; 64,1)
Según variable								
Infección persistente	110 (102)	211 (151)	49,0	(35,5; 59,9)	91 (86)	157 (112)	42,8	(25,5; 56,3)
CIN (cualquier grado)	29 (25)	55 (41)	47,5	(16,3; 67,7)	28 (24)	48 (36)	41,9	(5,6; 64,9)
CIN-2/3 o peor	21 (19)	27 (21)	22,4	(-42,5; 58,3)	21 (19)	27 (21)	22,4	(-42,5; 58,3)
LGE	11 (9)	12 (9)	8,5	(-126,6; 63,4)	3 (2)	0 (0)	NA	NA
Condiloma	7 (6)	12 (9)	41,8	(-60,3; 8,6)	0 (0)	0 (0)	NA	NA
VIN-2/3 o VaIN-2/3	2 (1)	0 (0)	NA	NA	2 (1)	0 (0)	NA	NA

IC: intervalo de confianza; CIN: neoplasia intraepitelial cervical; LGE: lesión genital externa; NA: no aplicable; 4vVPH: vacuna recombinante tetravalente del virus del papiloma humano (tipos 6, 11, 16, 18); VaIN: neoplasia vaginal intraepitelial; VIN: neoplasia vulvar intraepitelial; n: número de casos al final del estudio (media de tiempo de seguimiento del sujeto 3,8 años); m: número de casos en el estudio original (media de tiempo de seguimiento del sujeto 2,2 años). Los sujetos se cuentan una vez en cada criterio de valoración aplicable por categoría. Un sujeto puede aparecer en más de una categoría. Adaptado de Castellsague X, y cols. Br J Cancer. 2011 (51) y ficha técnica de Gardasil®(31)

Tabla VI.

Eficacia de la vacuna 4vVPH frente a lesiones anogenitales externas, vaginales y cervicales asociadas a cualquier tipo de VPH (Estudio FUTURE I)

Criterio de valoración	Grupo vacuna (n=2.723)			Grupo placebo (n=2.732)			Eficacia % (IC 95%)
	Nº de mujeres	Nº de casos	Tasa por 100 personas-años en riesgo	Nº de mujeres	Nº de casos	Tasa por 100 personas-años en riesgo	
VIN grado 1 o VaIN grado 1	2.373	45	0,6	2.732	55	0,7	18 (<0; 46)
VIN grado 2 o 3 o VaIN grado 2 o 3	2.373	17	0,2	2.732	23	0,3	26 (<0; 63)
Cáncer vulvar	2.373	1	<0,1	2.732	0	0	NA
Todas las neoplasias cervicales	2.373	344	4,7	2.732	421	5,9	20 (8; 31)
CIN grado 1	2.373	277	3,8	2.732	363	5,0	25 (12; 36)
CIN grado 2	2.373	102	1,3	2.732	116	1,5	13 (<0; 34)
CIN grado 3	2.373	79	1,0	2.732	72	1,0	-9 (<0; 22)
Adenocarcinoma <i>in situ</i>	2.373	1	<0,1	2.732	6	0,1	83 (<0; 100)

CIN: neoplasia intraepitelial cervical; NA: no aplicable; VaIN: neoplasia intraepitelial vaginal; VIN: neoplasia intraepitelial vulvar. Adaptado de Garland SM y cols. *N Engl J Med* 2007 (49).

Tabla VII.

Eficacia de la vacuna 9vVPH sobre la incidencia de enfermedad cervical, vulvar y vaginal, e infección persistente de VPH causados por los 5 tipos adicionales incluidos en la vacuna 9vVPH en la población por protocolo

Variable	Vacuna 9vVPH Número de casos	Vacuna 4vVPH Número de casos	Eficacia (IC 95%)
≥CIN-2, VIN-2/3, VaIN-2/3	1/6.016	30/6.017	96,7% (80,9-99,8)
Todos CIN, VIN, VaIN	3/6.016	103/6.017	97,1% (91,8-99,2)
Infección persistente a 6 meses	35/5.939	810/5.953	96,0% (94,4-97,2)

CIN: neoplasia cervical intraepitelial; VIN: neoplasia vulvar intraepitelial; VaIN: neoplasia vaginal intraepitelial; 9vVPH: nonavalente. Adaptado de Joura EA, y cols. 2015(86)

2007) demuestra una efectividad sólida de las vacunas VPH, no solo en la reducción de la prevalencia viral, sino también en la reducción de verrugas genitales (en mujeres y hombres), y de las lesiones premalignas cervicales, sobre todo de alto grado (52).

Un metanálisis publicado en 2015 (5) (Estados Unidos, Australia, Inglaterra, Escocia, Nueva Zelanda, Suecia, Dinamarca, Canadá y Alemania) muestra cómo en los países con coberturas ≥ 50%, la prevalencia de infecciones por VPH16 y 18 (mujeres de 13 a 19 años de edad) disminuyó significativamente en un 68% (riesgo relativo [RR]: 0,32; IC 95%: 0,19-0,52). Se observó también una reducción significativa de verrugas anogenitales del 61% (RR: 0,39; IC 95%: 0,22-0,71). También se detectó una reducción de verrugas anogenitales en varones menores de 20 años del 34% (RR: 0,66; IC 95%: 0,47-0,91) y en mujeres entre 20 y 39 años de edad del 32% (RR: 0,68; IC 95%: 0,51-0,89), dos poblaciones que no habían sido vacunadas, lo que sugiere un efecto de inmunidad de grupo. En este mismo estudio se observó una disminución significativa de las lesiones cervicales de alto grado

del 31% (RR: 0,69; IC 95%: 0,66-0,73) en chicas de 15 a 19 años de edad. Por otra parte, en los países con una cobertura de vacunación menor del 50% en mujeres, se observó la reducción de infecciones por VPH-16 y VPH-18 y de verrugas genitales en mujeres menores de 20 años, pero no se encontró un efecto sobre la inmunidad de grupo.

En otra revisión sistemática, tras una década de vacunación (2007-2016) con la vacuna 4vVPH se ha objetivado, especialmente en mujeres que fueron vacunadas antes de iniciar relaciones sexuales, una reducción de aproximadamente el 90% de las infecciones por VPH 6, 11, 16 y 18, de un 45% de citologías cervicales de bajo grado, un 85% de anomalías histológicas cervicales de alto grado y un 90% de las verrugas genitales (53).

En Australia, uno de los primeros países en implementar la vacunación con la vacuna 4vVPH, Ali y cols. en 2013 realizaron un análisis retrospectivo de efectividad de la vacuna en la prevención de verrugas genitales. Los resultados comparan las tasas de verrugas genitales de la época prevacunación con la posvacunal. En la población vacu-

nada se encontró una disminución estadísticamente significativa de la incidencia de verrugas genitales en varios segmentos de edad en comparación a la presentada previamente a la introducción de la vacuna: mujeres menores de 21 años, mujeres entre 21 y 30 años, varones heterosexuales menores de 21 años y varones heterosexuales de 21 a 30 años, reducción que no se observó entre los varones con relaciones homosexuales ni en otros tramos etarios (54). Otro estudio, este realizado en España es coincidente, encontrando un descenso de la incidencia de verrugas genitales entre las niñas que recibieron la vacuna 4vVPH cuando alcanzaron la edad de 18 años; este mismo estudio indica que la incidencia de verrugas genitales en mujeres que recibieron la vacuna 2vVPH fue mayor a la de las vacunadas con la 4vVPH (55).

Se ha evaluado la efectividad de la vacuna 4vVPH cuando se administran tres dosis en comparación con la administración de dos dosis en un estudio desarrollado en Suecia, observando una importante reducción del riesgo de condilomas en las mujeres que recibieron tres dosis y siendo solo ligeramente inferior en las que recibieron dos dosis (59 casos por 100.000 personas-año) (56).

Seguridad

La revisión más reciente de la OMS (29) concluye que toda la evidencia acumulada hasta el momento reafirma el alto perfil de seguridad de las vacunas frente al VPH. Se sigue realizando un seguimiento continuo para evaluar el perfil de seguridad de la vacuna por diferentes agencias reguladoras y organismos nacionales e internacionales.

En los ensayos clínicos y en los estudios poscomercialización los efectos adversos demostrados tras la vacunación no fueron graves y fueron de corta duración (31-33). La vacuna contra VPH se ha implementado en 74 países (57). Hasta 2017 más de 200 millones de dosis vacunas contra VPH se habían administrado en todo el mundo (58) con evidencia de una buena tolerabilidad (59-61). El efecto adverso más frecuente en la vacunación es el dolor, la inflamación y el enrojecimiento en la zona de la inyección. Durante la vacunación puede darse un síncope como una respuesta psicógena a la inyección. Esto ocurre con más frecuencia en la población adolescente y joven con las vacunas en general (31-33). No se ha podido demostrar la existencia de una relación causal entre la vacunación (31-33) y determinados cuadros graves y muy poco frecuentes, como el síndrome de Guillain-Barré, la encefalomielitis aguda diseminada, la púrpura trombocitopénica, la esclerosis lateral amiotrófica, etc., ni que estos ocurran con mayor frecuencia que en la población general (52,62,63) (Tabla VIII). Todos los ensayos clínicos de fase 2 y 3 desarrollados con las vacunas 2vVPH, 4vVPH y 9vVPH han mostrado una buena tolerabilidad (52).

En un metanálisis se ha investigado si la vacuna 9vVPH, por el hecho de tener más componentes antigénicos, presenta más problemas de tolerabilidad que la 4vVPH (64). La 9vVPH presenta reacciones adversas más intensas que la 4vVPH, la mayoría leves o moderadas, y están fundamentalmente referidas a la zona de inyección. Se ha encontrado que el dolor (OR: 1,72; IC 95%: 1,62-1,82) y el eritema (OR: 1,29; IC 95%: 1,21-1,36) son significativamente más frecuentes en la vacuna 9vVPH que en la 4vVPH, sin embargo, no hay diferencias en el resto de efectos adversos descritos (64). Pocos sujetos (0,1%) interrumpieron la vacunación por la aparición de efectos adversos, y muy pocos (< 0,1%) tuvieron reacciones adversas graves relacionadas con la vacuna (44,65).

El perfil de seguridad es bueno cuando la vacuna frente a VPH se administra concomitantemente con otras vacunas (66). Los resultados específicos pueden encontrarse en sus respectivas fichas técnicas (31-33). Las vacunas contra el VPH están contraindicadas en pacientes con hipersensibilidad a alguno de sus componentes (31-33). La vacunación en personas con infecciones agudas moderadas o graves debe aplazarse hasta la remisión de estas, si bien una infección leve no es una contraindicación para su administración (31-33). Las personas que ya fueron vacunadas con tres dosis de la vacuna 4vVPH pueden ser revacunadas de forma segura con la 9vVPH en una pauta con tres dosis (44).

RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN

Se considera que la forma más eficaz de prevenir el cáncer cervical es la vacunación de las niñas antes de que inicien las relaciones sexuales. La OMS recomienda la vacunación de niñas entre 9 y 14 años, antes de ser sexualmente activas, con una cobertura alta y prioritaria de esta población (29). De manera secundaria, la OMS recomienda vacunar a las mujeres de 15 años o mayores, y la vacunación de varones, en ambos casos solo si es viable, asequible, coste-efectiva y no desví los recursos para vacunar a la población principal (niñas de 9 a 14 años) o para los programas de cribado de cáncer de cérvix (29).

El Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (AEP) recomienda la vacunación sistemática universal frente al virus VPH tanto a chicas como a chicos, preferentemente a los 12 años, para prevenir la enfermedad oncológica relacionada con este virus (67,68). La AEP considera que la cobertura de vacunación general frente a VPH en las niñas en España es insuficiente, y que es imprescindible que todos los profesionales sanitarios estén adecuadamente informados sobre la efectividad y la seguridad de estas vacunas de forma que refuercen los mensajes positivos sobre su aplicación. También recomienda que se vacunen todos los adolescentes que no hubiesen recibido la vacuna por superar la edad fijada

Tabla VIII.
Evaluaciones epidemiológicas y farmacodinámicas, y conclusiones de causalidad de los efectos adversos de la vacuna frente a VPH

Efecto adverso	Evaluación epidemiológica	Estudios que hayan contribuido en la evaluación epidemiológica	Evaluación farmacodinámica	Casos que hayan contribuido en la farmacodinámica	Conclusión de la causalidad
Encefalomiелitis diseminada aguda	Insuficiente	Ninguno	Carente	Ninguno	Insuficiente
Mielitis transversa	Insuficiente	Ninguno	Carente	Ninguno	Insuficiente
Neuromielitis óptica	Insuficiente	Ninguno	Carente	Ninguno	Insuficiente
Esclerosis múltiple	Insuficiente	Ninguno	Carente	Ninguno	Insuficiente
Síndrome de Guillain-Barré	Insuficiente	Ninguno	Carente	Ninguno	Insuficiente
Polineuropatía inflamatoria crónica diseminada	Insuficiente	Ninguno	Carente	Ninguno	Insuficiente
Neuritis braquial	Insuficiente	Ninguno	Carente	Ninguno	Insuficiente
Esclerosis lateral amiotrófica	Insuficiente	Ninguno	Carente	Ninguno	Insuficiente
Anafilaxia	Insuficiente	Ninguno	Intermedio	36	A favor de la aceptación
Artralgia transitoria	Limitada	1	Carente	Ninguno	Insuficiente
Pancreatitis	Insuficiente	Ninguno	Carente	Ninguno	Insuficiente
Eventos tromboembólicos	Insuficiente	Ninguno	Carente	Ninguno	Insuficiente
Estado de hipercoagulación	Insuficiente	Ninguno	Carente	Ninguno	Insuficiente

Información extraída de IOM (Institute of Medicine) 2012 (62).

(67). Adicionalmente el Comité Asesor de Vacunas de la AEP considera que las mujeres entre 13 y 26 años que no estén vacunadas deberían vacunarse (67).

En España, en algunas comunidades autónomas, existen recomendaciones de vacunación selectiva frente a VPH en mujeres que superan la edad de vacunación sistemática, que incluyen situaciones de inmunosupresión, infección por VIH y mujeres sometidas a conización por CIN-2+, entre otras (69). Recientemente el Ministerio de Sanidad ha incluido en su cartera de servicios de 2018 y dentro del calendario vacunal del adulto la financiación de la vacuna para los siguientes colectivos considerados de riesgo: se administrarán 3 dosis tanto a hombres como a mujeres con síndrome WHIM (inmunodeficiencia primaria) (vacuna que cubra tipos 6 y 11), hasta los 26 años en infección por VIH, hombres con relaciones homosexuales y personas en situación de prostitución y mujeres con tratamiento escisional de cérvix de cualquier edad (70).

Las vacunas solo están indicadas para la prevención de la infección y carecen de efecto sobre las infecciones por VPH activas o sobre la enfermedad clínica asociada al virus

ya existente en el momento de la vacunación (31-33). Las vacunas 2vVPH y 4vVPH han demostrado reducir la tasa de recurrencia de la neoplasia intraepitelial cervical en mujeres tratadas mediante conización por lesiones cervicales de alto grado (69,71). En la actualidad existen recomendaciones precisas sobre la vacunación de esta población de mujeres.

La vacuna 4vVPH reduce significativamente la recurrencia de neoplasia intraepitelial anal de alto grado tras su ablación en varones, sobre todo en hombres con relaciones homosexuales, por lo que su uso podría ser útil en esta neoplasia tras el tratamiento de las lesiones (72). También se ha observado la eficacia de la vacuna para la prevención de otras patologías relacionadas con el VPH en esta población (73).

La vacunación frente a VPH está recomendada en personas infectadas por VIH y en pacientes inmunodeprimidos (29,74). Produce inmunogenicidad en los pacientes portadores de VIH (75,76) y está recomendada por la OMS y por el Advisory Committee on Immunization Practices (29,74). El riesgo de infección persistente por VPH y, por tanto, de progresión a neoplasia, en pacientes con enfermedades

autoinmunes está bien documentado (77). Las vacunas frente a VPH son inmunogénicas en otros pacientes inmunodeprimidos con enfermedades como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide juvenil o enfermedad inflamatoria crónica intestinal. En estas poblaciones se ha demostrado buena tolerabilidad. En general, la inmunogenicidad disminuye con la edad, por lo que es importante administrar la vacuna lo antes posible en este tipo de pacientes (77).

Existen datos limitados sobre la administración de la vacuna del VPH en embarazadas, por lo que debería evitarse en esta situación. Es seguro y puede administrarse en mujeres lactantes (31-33).

A pesar de la eficacia y efectividad demostradas de las vacunas frente al VPH, todavía no se considera que la vacunación pueda suprimir la necesidad del cribado del cáncer de cérvix. Se espera que en el futuro próximo se adapten las pautas de cribado en mujeres vacunadas para optimizar todas las estrategias preventivas disponibles (67).

SITUACIÓN ACTUAL DE LA VACUNACIÓN FRENTE A VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN ESPAÑA

La vacunación frente a VPH en España es recomendada y no obligatoria. El calendario vacunal del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud desde 2017 recomienda la vacunación sistemática en todas las comunidades autónomas de las niñas de 12 años, con una pauta de 2 dosis (78). El último informe emitido por el Ministerio de Sanidad, con datos del año 2017, muestra una cobertura vacunal nacional del 83,5% para la primera dosis y del 74,5% en la segunda dosis. Se observan diferencias importantes entre comunidades autónomas, con la menor cobertura en Andalucía (67,2% para la primera dosis y 53,4% para la segunda) y la mayor cobertura en Cantabria (96,5% para la primera dosis y 89,7% para la segunda) (79).

Actualmente no disponemos de datos contrastados respecto a las tasas de cobertura vacunal en población fuera de los programas de vacunación sistemática, pero los datos disponibles muestran cifras muy bajas, casi anecdóticas (referenciar presentación).

COSTE-EFECTIVIDAD DE LA VACUNA VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

La vacunación con cualquiera de las tres vacunas existentes resulta una estrategia eficiente para reducir la carga económica que supone el diagnóstico y tratamiento del cáncer cervical, de las lesiones precancerosas, de las verrugas genitales y del resto de enfermedades relacionadas con el VPH. Si se aspira a la erradicación a largo plazo de las enfermedades relacionadas con el

VPH, no solo del cáncer de cérvix, la vacunación debería realizarse en mujeres y hombres. Se ha estimado que la vacunación de varones de 9 a 26 años reduciría aún más (que vacunando solo a mujeres) la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el VPH, y proporcionaría beneficios importantes en salud pública, siendo además económicamente rentable (80).

Los cinco tipos de VPH adicionales contenidos en la vacuna 9vVPH contribuyen previniendo adicionalmente un 36,8% de las lesiones precancerosas cervicales y un 20% de los cánceres de cérvix. Este valor adicional también incide en las enfermedades por VPH que afectan a los varones (30). Por otra parte, la vacuna 9vVPH previene el 85%-95% de los cánceres anogenitales no cervicales (para los cuales no suele haber programas de cribado) (4), y también el 90% de las verrugas genitales, lo que implica una reducción de los recursos sanitarios empleados en el diagnóstico y tratamiento de las mismas (4).

Todas las evaluaciones económicas realizadas en España sobre la vacunación de las niñas preadolescentes y de diferentes pautas de cribado durante su vida adulta, han mostrado ser una estrategia coste-efectiva para la prevención del cáncer de cérvix (81). Los programas de cribado para mujeres no vacunadas y vacunadas podrían ser distintos, ya que las últimas están más protegidas frente al VPH de alto riesgo. La interacción entre vacunación y cribado es un proceso complejo, y los programas tendrán que readaptarse en cada país o región en función de las tasa de cobertura de vacunación (82).

Esta interacción entre prevención primaria y secundaria es fundamental para acelerar la disminución de la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix, tal como propone el protocolo HPV-FASTER. Estos estudios permitirán saber cuál es la combinación óptima de vacunación y cribado para los programas de salud pública (83).

CONCLUSIONES

1. La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es considerada la infección de transmisión sexual más frecuente a nivel mundial, constituyendo en la actualidad un verdadero problema de salud pública.
2. Si bien el mayor riesgo de adquirir la infección ocurre en los primeros años tras el inicio de las relaciones sexuales, este permanece significativamente alto a lo largo de toda la vida, con una transmisibilidad mayor de mujeres a hombres.
3. La infección persistente por VPH es necesaria para el desarrollo del cáncer de cérvix y sus lesiones precursoras, y está relacionada con un considerable porcentaje de casos de cánceres de ano, vulva, vagina, pene y orofaringe, estando implicado en la génesis del 5% de los cánceres en humanos y el 10% de los cánceres en la mujer. Así mismo es el

agente causal de las verrugas genitales o condilomas acuminados.

4. En la mujer, los tipos 16 y 18 son los responsables de cerca del 70% de los casos de cáncer de cérvix y del 45% de sus lesiones precursoras, porcentaje que asciende al 90% y 84% respectivamente cuando se suman los genotipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58. En el varón el VPH16 causa más del 90% de los cánceres anogenitales y de cavidad oral relacionados con esta infección. Los tipos 6 y 11 se relacionan con el 90% de los casos de verrugas genitales o condilomas acuminados y con la papilomatosis respiratoria recurrente.
5. En los últimos años se ha objetivado un incremento en la incidencia de cáncer de ano y cánceres de cabeza y cuello relacionados con el VPH, neoplasias para las cuales a diferencia de lo que ocurre con el cáncer de cérvix, no disponemos de estrategias de cribado.
6. Las vacunas frente al VPH están constituidas por la proteína principal de la cápside viral (proteína L1) y no contienen ADN del virus. Por lo tanto, no tienen capacidad infectiva, ni replicativa, ni oncogénica.
7. En España, actualmente, hay comercializadas tres vacunas para la prevención de la infección por VPH (2vVPH, 4vVPH y 9vVPH). Todas ellas están indicadas en personas, a partir de los 9 años de edad, para la prevención de diversas patologías producidas por determinados tipos de VPH.
8. La inmunogenicidad de las tres vacunas frente al VPH ha demostrado ser muy elevada, con presencia de títulos de anticuerpos muy elevados y muy superiores a los inducidos por la infección natural. Además, inducen altas tasas de seroconversión próximas al 100% tras la última dosis, con una posterior reducción hasta una fase meseta, pero sin asociación con disminución de la eficacia.
9. Las vacunas 2vVPH y 4vVPH proporcionan alguna protección cruzada frente a tipos de VPH no incluidos en su formulación. El impacto en la efectividad y la duración en el tiempo de esta protección cruzada todavía es objeto de estudio y discusión.
10. Las vacunas 2vVPH, 4vVPH y 9vVPH han demostrado su eficacia en la prevención de infecciones y de lesiones precancerosas debidas al VPH, especialmente cuando se administraron en adolescentes antes de tener contacto con el virus.
11. En la actualidad solo hay datos de efectividad de las vacunas 2vVPH y 4vVPH, constatándose no solo una reducción de la prevalencia viral, sino también, una reducción de verrugas genitales (en mujeres y hombres), y de las lesiones premalignas cervicales, sobre todo de alto grado.
12. Las vacunas frente al VPH han demostrado una amplia seguridad en todos los estudios realizados pre y poscomercialización. Los efectos secundarios más frecuentes son locales, alrededor del sitio de la inyección. Efectos secundarios graves como el tromboembolismo venoso o los trastornos autoinmunitarios o neurológicos (como el síndrome de Guillain-Barré o la esclerosis múltiple) han sido ampliamente estudiados sin encontrarse una relación causal con la vacuna.
13. En España, la vacuna frente al VPH se administra sistemáticamente y de forma gratuita para la población femenina a los 12 años, con una pauta actual establecida de dos dosis.
14. Actualmente, disponemos de dos estrategias para la prevención del cáncer de cérvix: la prevención secundaria, basada en el cribado, diagnóstico y tratamiento de las lesiones precursoras, y la prevención primaria basada en la vacunación profiláctica frente al VPH. La integración y combinación coordinada entre ambas es la mejor estrategia disponible para disminuir la incidencia y la mortalidad por cáncer de cérvix.
15. La vacunación es una estrategia eficiente en la reducción de la carga que representa no solo el cáncer de cérvix sino también las lesiones precancerosas y las verrugas genitales, así como en el resto de enfermedades relacionadas con el VPH. Por tal motivo debe valorarse la vacunación sistemática en los varones basándose en los resultados de coste-efectividad publicados hasta la fecha.

AYUDAS Y SOPORTES FINANCIEROS

Asociación HPV-Madrid.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer a la Dra. Ana Moreno Cerro la asistencia en la redacción médica realizada en nombre de Springer Healthcare.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, De Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: Meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis* 2010;202(12):1789-99.
2. Documento de Consenso 2011 de Sociedades Científicas Españolas. Vacunación frente al Virus del Papiloma Humano [Internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría. [Citado 23 de julio de 2018]. Disponible en: http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/VPH_Consenso_Sociedades_2011.pdf
3. Hartwig S, Baldauf JJ, Dominiak-Felden G, Simondon F, Alemany L, De Sanjosé S, et al. Estimation of the epidemiological burden of HPV-related anogenital cancers, precancerous lesions, and genital warts in women and men in Europe: Potential additional benefit of a nine-valent second generation HPV vaccine compared to first generation HPV vaccines. *Papillomavirus Research* 2015;1:90-100.

4. Pitisuttithum P, Velicer C, Luxembourg A. 9-Valent HPV vaccine for cancers, pre-cancers and genital warts related to HPV. *Expert Rev Vaccines* 2015;14(11):1405-19.
5. Drolet M, Bénard É, Boily M-C, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2015;15(5):565-80.
6. De Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7(7):453-9.
7. Winer RL, Feng Q, Hughes JP, O'Reilly S, Kiviat NB, Koutsky LA. Risk of female human papillomavirus acquisition associated with first male sex partner. *J Infect Dis* 2008;197(2):279-82.
8. Kjaer SK, Chackerian B, Van den Brule AJ, Svare EI, Paull G, Walbomers JM, et al. High-risk human papillomavirus is sexually transmitted: Evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10(2):101-6.
9. Nyitray AG, Lin H-Y, Fulp WJ, Chang M, Menezes L, Lu B, et al. The role of monogamy and duration of heterosexual relationships in human papillomavirus transmission. *J Infect Dis* 2014;209(7):1007-15.
10. Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki A-B, Gillison ML, Doorbar J, et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine* 2013;31:1-31.
11. Agarossi A, Ferrazzi E, Parazzini F, Perno CF, Ghisoni L. Prevalence and type distribution of high-risk human papillomavirus infection in women undergoing voluntary cervical cancer screening in Italy. *J Med Virol* 2009;81(3):529-35.
12. Torné Bladé A, Bayas Rodríguez JM, Castellsagué Piqué X, Sánchez MC, García García E, Martínez Escoriza JC, et al. Vacunación frente al cáncer de cérvix en mujeres fuera de los programas de vacunación sistemática, con o sin infección por el virus del papiloma humano o lesión cervical. Encuesta de opinión y recomendaciones. *Prog Obstet Ginecol* 2012;55:10-31.
13. Castellsagué X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: The CLEOPATRE study. *Journal of Medical Virology* 2012;84(6):947-56.
14. Giuliano AR, Kreimer AR, De Sanjose S. The beginning of the end: Vaccine prevention of HPV-driven cancers. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(6):djv128.
15. Giuliano AR, Anic G, Nyitray AG. Epidemiology and pathology of HPV disease in males. *Gynecol Oncol* 2010;117(2 Suppl):S15-19.
16. Giuliano AR, Lee J-H, Fulp W, Villa LL, Lazcano E, Papenfuss MR, et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): A cohort study. *Lancet* 2011;377(9769):932-40.
17. Nyitray AG, Smith D, Villa L, Lazcano-Ponce E, Abrahamsen M, Papenfuss M, et al. Prevalence of and risk factors for anal human papillomavirus infection in men who have sex with women: A cross-national study. *J Infect Dis* 2010;201(10):1498-508.
18. Nyitray AG, Carvalho da Silva RJ, Baggio ML, Lu B, Smith D, Abrahamsen M, et al. Age-specific prevalence of and risk factors for anal human papillomavirus (HPV) among men who have sex with women and men who have sex with men: The HPV in men (HIM) study. *J Infect Dis* 2011;203(1):49-57.
19. Kreimer AR, Villa A, Nyitray AG, Abrahamsen M, Papenfuss M, Smith D, et al. The epidemiology of oral HPV infection among a multinational sample of healthy men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20(1):172-82.
20. De Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer* 2017;141(4):664-70.
21. AEPCC-Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014 [Internet]. Madrid: Publicaciones AEPCC. [Citado 18 de febrero de 2019]. Disponible en: http://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2015/05/AEPCC_revista01.pdf.
22. Chaturvedi AK. Epidemiology and clinical aspects of HPV in head and neck cancers. *Head Neck Pathol* 2012;6(Suppl 1):16-24.
23. Hartwig S, St Guily JL, Dominiak-Felden G, Alemany L, De Sanjosé S. Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe. *Infect Agent Cancer* 2017;12:19.
24. Anal cancer incidence statistics. Cancer Research UK [Internet]. 2015 [Citado 18 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/anal-cancer/incidence>.
25. Palefsky JM, Rubin M. The epidemiology of anal human papillomavirus and related neoplasia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009;36(1):187-200.
26. Wang JW, Roden RBS. Virus-like particles for the prevention of human papillomavirus-associated malignancies. *Expert Rev Vaccines* 2013;12(2):129-41.
27. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, et al. Human papillomavirus and related diseases in Europe. Summary report. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre) [Internet] Abril 2018. [Citado 16 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XEX.pdf>.
28. AEPCC-Guía: Condilomas acuminados. Edición: 1ª [Internet]. Madrid: Publicaciones AEPCC; noviembre 2015. [Citado 22 de abril de 2018]. Disponible en: http://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2016/03/AEPCC_revista04-ISBN.pdf.
29. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017 [Internet]. [Citado 14 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255354/WER9219-241-268.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
30. López N, Torné A, Franco A, San-Martin M, Viayna E, Barrull C, et al. Epidemiologic and economic burden of HPV diseases in Spain: Implication of additional 5 types from the 9-valent vaccine. *Infect Agent Cancer* 2018;13:15.
31. Ficha técnica de Gardasil® [Internet]. [Citado 23 de abril de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/06357007/FT_06357007.pdf.
32. Ficha técnica de Cervarix® [Internet]. [Citado 23 de abril de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/07419004/FT_07419004.html.pdf.
33. Ficha técnica de Gardasil 9® [Internet]. [Citado 23 de abril de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151007002/FT_1151007002.pdf.
34. Bayas JM, Torné A, García-Sicilia J, Alba A. Infección natural y vacunas frente al virus del papiloma humano: papel de los anticuerpos en la protección a largo plazo. *Prog Obstet Ginecol* 2009;52(5):281-93.
35. Draper E, Bissett SL, Howell-Jones R, Waight P, Soldan K, Jit M, et al. A randomized, observer-blinded immunogenicity trial of Cervarix(®) and Gardasil(®) Human Papillomavirus vaccines in 12-15 year old girls. *PLoS ONE* 2013;8(5):e61825.
36. Randomized controlled trials of human papillomavirus vaccines: Systematic reviews prepared by Cochrane Response, London, UK. World Health Organization [Internet]. 2016 [Citado 18 de febrero de 2019]. Disponible en: https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/04_Clinical_trials_of_HPV_vaccines.pdf.
37. D'Addario M, et al. HPV vaccines: Systematic review of literature on alternative vaccination schedules. Report to WHO. Institute of Social and Preventive Medicine (ISPM), University of Bern, Bern, Switzerland (24th June 2014). In: Evidence based recommendations on human papilloma virus (HPV) schedules: Background paper for SAGE discussions. Geneva: World Health Organization 2014: Annex 1 [Internet]. [Citado 18 de febrero de 2019]. Disponible en: https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_HPV_Evidence_based_recommendationsWHO_with_Appendices2_3.pdf.
38. Dobson SRM, McNeil S, Dionne M, Dawar M, Ogilvie G, Krajden M, et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: A randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309(17):1793-802.
39. Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson L, Peters K, Dionne M, Behre U, et al. Sustained immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a two-dose schedule in adolescent girls: Five-year clinical data and modeling predictions from a randomized study. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(1):20-9.
40. A phase III study of a 2-dose regimen of a multivalent human papillomavirus (HPV) vaccine (V503), administered to 9 to 14 year-olds and compared to young women, 16 to 26 years old (V503-010) [Internet]. [Citado 18 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01984697>.

41. Puthanakit T, Huang L-M, Chiu C-H, Tang R-B, Schwarz TF, Esposito S, et al. Randomized open trial comparing 2-dose regimens of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in girls aged 9-14 years versus a 3-dose regimen in women aged 15-25 years. *J Infect Dis* 2016;214(4):525-36.
42. Malagón T, Drolet M, Boily M-C, Franco EL, Jit M, Brisson J, et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012;12(10):781-9.
43. Kemp TJ, Hildesheim A, Safaiein M, Dauner JG, Pan Y, Porras C, et al. HPV16/18 L1 VLP vaccine induces cross-neutralizing antibodies that may mediate cross-protection. *Vaccine* 2011;29(11):2011-4.
44. Bosch FX, Moreno D, Redondo E, Torné A. Vacuna nonavalente frente al virus del papiloma humano. Actualización 2017. *Seminarios* 2017;43:265-76.
45. Singal AG, Higgins PDR, Waljee AK. A primer on effectiveness and efficacy trials. *Clin Transl Gastroenterol* 2014;5(1):e45.
46. Salleras Sanmartí L, Domínguez García A, Navas Alcalá E. Eficacia protectora efectividad y eficiencia de las vacunaciones [Internet]. [Citado 18 de febrero de 2019]. Disponible en: http://www.colfarsfe.org.ar/newsfiles/abril2011/dap/Eficacia_protectora_efectividad_y_eficiencia_de_las_vacunaciones.pdf.
47. Cortés J, Martínón F, Ferret G, García E, Ramón y Cajal JM, Garrido R, et al. Vacunas frente al virus del papiloma humano: actualización. *Clin Invest Gin Obst* 2010;37(2):63-74.
48. Hildesheim A, Wacholder S, Cateau G, Struyf F, Dubin G, Herrero R, et al. Efficacy of the HPV-16/18 vaccine: Final according to protocol results from the blinded phase of the randomized Costa Rica HPV-16/18 vaccine trial. *Vaccine* 2014;32(39):5087-97.
49. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356(19):1928-43.
50. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356(19):1915-27.
51. Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonego J, Ault K, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer* 2011;105(1):28-37.
52. Bruni L, Serrano B, Bosch X, Castellsagué X. Vacuna frente al virus del papiloma humano. Eficacia y seguridad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015;33:342-54.
53. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, Block SL, Brown DR, DiNubile MJ, et al. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: A systematic review of 10 years of real-world experience. *Clin Infect Dis* 2016;63(4):519-27.
54. Ali H, Donovan B, Wand H, Read TRH, Regan DG, Grulich AE, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: National surveillance data. *BMJ* 2013;346:f2032.
55. Navarro-Illana E, López-Lacort M, Navarro-Illana P, Vilata JJ, Diez-Domingo J. Effectiveness of HPV vaccines against genital warts in women from Valencia, Spain. *Vaccine* 2017;35(25):3342-6.
56. Herweijer E, Leval A, Ploner A, Eloranta S, Simard JF, Dillner J, et al. Association of varying number of doses of quadrivalent human papillomavirus vaccine with incidence of condyloma. *JAMA* 2014;311(6):597-603.
57. Sabeena S, Bhat PV, Kamath V, Arunkumar G. Global human papilloma virus vaccine implementation: An update. *J Obstet Gynaecol Res* 2018;44(6):989-97.
58. Bogani G, Leone Roberti Maggiore U, Signorelli M, Martinelli F, Ditto A, Sabatucci I, et al. The role of human papillomavirus vaccines in cervical cancer: Prevention and treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;122:92-7.
59. Bogani G, Lorusso D, Raspagliesi F. Safety and effectiveness of Human Papillomavirus (HPV) vaccination: NCI of Milan position statement. *Vaccine* 2017;35(39):5227.
60. Human papillomavirus vaccines - Cervarix, Gardasil, Gardasil 9, Silgard [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency. [Citado 11 de mayo de 2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Human_papillomavirus_vaccines/human_referral_prac_000053.jsp&mid=WC-0b01ac05805c516f.
61. CDC. Human papillomavirus vaccine safety [Internet]. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention. 2018 [Citado 11 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/hpv-vaccine.html>.
62. IOM (Institute of Medicine). Adverse effects of vaccines: Evidence and causality (2012) [Internet]. Washington: The National Academies Press; 2012. [Citado 4 de diciembre de 2018]. Disponible en: <http://www.nap.edu/catalog/13164>.
63. Stillo M, Carrillo Santistevé P, Lopalco PL. Safety of human papillomavirus vaccines: A review. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14(5):697-712.
64. Costa APF, Cobucci RNO, Da Silva JM, Da Costa Lima PH, Giraldo PC, Gonçalves AK. Safety of human papillomavirus 9-valent vaccine: A meta-analysis of randomized trials. *J Immunol Res* 2017;2017:3736201.
65. Luxembourg A, Moeller E. 9-Valent human papillomavirus vaccine: A review of the clinical development program. *Expert Rev Vaccines* 2017;16(11):1119-39.
66. Noronha AS, Markowitz LE, Dunne EF. Systematic review of human papillomavirus vaccine coadministration. *Vaccine* 2014;32(23):2670-4.
67. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Virus del papiloma humano. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría; abr/2018. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-42>.
68. Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Álvarez Aldeán J, Cilleruelo Ortega MJ, Garcés Sánchez M, García Sánchez N, et al. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2019. *An Pediatr (Barc)* 2019;90(1):56.e1-56.e9.
69. Campins M, coordinador. Alemany L, Bayas JM, Borrueal N, Campins M, Castellsagué X, Curran A, Díaz de Heredia C, Martínez X, Moraga-Llop FA, Torné A, autores. Torné A, Del Pino M, revisores-editores. AEPCC-Guía: Vacunación selectiva frente al virus del papiloma humano en poblaciones de riesgo elevado. [Internet]. Madrid: Publicaciones AEPCC. 2016; pp: 1-46. [Citado 3 de diciembre de 2018]. Disponible en: http://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2016/12/AEPCC_revista07_VACUNACION-SELECTIVA.pdf.
70. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2018. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/VacGruposRiesgo/Vac_GruposRiesgo_todasEdades.htm.
71. Garland SM, Paavonen J, Jaisamrarn U, Naud P, Salmerón J, Chow S, et al. Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Post-hoc analysis from a randomized controlled trial. *Int J Cancer* 2016;139(12):2812-26.
72. Swedish KA, Factor SH, Goldstone SE. Prevention of recurrent high-grade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus vaccination of men who have sex with men: A nonconcurrent cohort study. *Clin Infect Dis* 2012;54(7):891-8.
73. Zou H, Tabrizi SN, Grulich AE, Hocking JS, Bradshaw CS, Cornall AM, et al. Site-specific human papillomavirus infection in adolescent men who have sex with men (HYPER): An observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015;15(1):65-73.
74. Petrosky E, Bocchini JA, Hariri S, Chesson H, Curtis CR, Saraiya M, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: Updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64(11):300-4.
75. Hidalgo-Tenorio C, Ramírez-Taboada J, Gil-Anguita C, Esquivias J, Omar-Mohamed-Balgahata M, SamPedro A, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus (qHPV) vaccine in HIV-positive Spanish men who have sex with men (MSM). *AIDS Res Ther* 2017;14:34.
76. Kojic EM, Kang M, Cespedes MS, Umbleja T, Godfrey C, Allen RT, et al. Immunogenicity and safety of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected women. *Clin Infect Dis* 2014;59(1):127-35.
77. Pellegrino P, Radice S, Clementi E. Immunogenicity and safety of the human papillomavirus vaccine in patients with autoimmune diseases: A systematic review. *Vaccine* 2015;33(30):3444-9.
78. Calendario de vacunación 2017. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud [Internet]. [Citado 17 de mayo de 2018]. Dispo-

- nible en: <https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/CalendarioVacunacion2017.pdf>.
79. Coberturas de vacunación de la primera y segunda dosis de VPH. Comunidades autónomas. Año 2017 [Internet]. Disponible en: <http://www.mscbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CoberturasVacunacion/Tabla10.pdf>.
 80. Elbasha EH, Dasbach EJ. Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States. *Vaccine* 2010;28(42):6858-67.
 81. Grupo de Trabajo VPH 2012 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Revisión del programa de vacunación frente a virus del papiloma humano en España [Internet]. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013. [Citado 16 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/PapilomaVPH.pdf>.
 82. Gervais F, Dunton K, Jiang Y, Largeron N. Systematic review of cost-effectiveness analyses for combinations of prevention strategies against human papillomavirus (HPV) infection: A general trend. *BMC Public Health* 2017;17(1):283.
 83. Bosch FX, Robles C, Díaz M, Arbyn M, Baussano I, Clavel C, et al. HPV-FASTER: Broadening the scope for prevention of HPV-related cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13(2):119-32.
 84. Descamps DSA, Garland S, Lazcano E, David MP, Hardt K, Dubin G, et al. HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine efficacy in ≥26-year-old women after 4-year follow-up. 27 International Papillomavirus Conference 2011;O-18.06.
 85. Apter D, Wheeler CM, Paavonen J, Castellsagué X, Garland SM, Skinner SR, et al. Efficacy of human papillomavirus 16 and 18 (HPV-16/18) AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer in young women: Final event-driven analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial. *Clin Vaccine Immunol* 2015;22(4):361-73.
 86. 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.