

Parte epidemiológico semanal



Organización
Mundial de la Salud

16 DE DICIEMBRE DE 2022, 97.º AÑO

N.º 50, 2022, 97, [645-672](#)

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

Índice

645 Vacunas contra los virus de los papilomas humanos: Documento de posición de la OMS (actualización de 2022)

Vacunas contra los virus de los papilomas humanos: Documento de posición de la OMS (actualización de 2022)

Introducción

De conformidad con su mandato de proporcionar orientación normativa a los Estados Miembros en materia de políticas de salud, la OMS publica una serie de documentos de posición actualizados periódicamente¹ sobre las vacunas y las combinaciones de vacunas contra enfermedades que tienen repercusiones en la salud pública internacional. Estos documentos se refieren principalmente a la utilización de las vacunas en el marco de los programas de vacunación a gran escala.

En los documentos de posición sobre vacunas, que son redactados por la Secretaría del Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización (SAGE) de la OMS, se resume la información general esencial acerca de las enfermedades y las vacunas respectivas y se concluye exponiendo la posición actual de la OMS sobre su utilización en todo el mundo. Antes de ultimarse, se someten al examen de un gran grupo de expertos externos en la materia y usuarios finales. Los resultados de la clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones (GRADE) y los cuadros de datos que respaldan las recomendaciones se publican al mismo tiempo que el documento de posición. Los métodos empleados por el SAGE² y el procedimiento seguido³ para elaborar los documentos de posición sobre las vacunas se describen en el sitio web de la OMS. Los documentos de posición están destinados a los funcionarios nacionales de salud pública y los directores de los programas de vacunación, pero también pueden ser de interés para los grupos asesores sobre vacunas, los organismos internacionales de financiación, los profesionales de la salud, los investigadores, los medios científicos, los fabricantes de vacunas y el público en general.

El presente documento de posición se refiere a las vacunas y a la vacunación contra las enfermedades causadas por los virus de los papilomas humanos (VPH). Se centra principalmente en la prevención del cáncer de cuello uterino, ya que la vacunación profiláctica contra los VPH es un pilar fundamental de la Estrategia Mundial de la OMS para Acelerar la Eliminación del Cáncer de Cuello Uterino como Problema de Salud Pública.⁴ Se calcula que la puesta en práctica de esta estrategia podría evitar 60 millones de casos de cáncer cervicouterino y 45 millones de muertes en los próximos 100 años.^{5,6} También tiene en cuenta la gama más amplia de cánceres y otras enfermedades prevenibles mediante la vacunación contra los VPH e incorpora información reciente sobre las vacunas contra los VPH, incluidas la autorización de las nuevas vacunas y las evidencias sobre la inmunogenicidad y la eficacia de las pautas de vacunación con dosis reducidas.

Las recomendaciones sobre la utilización de las vacunas contra los VPH fueron publicadas por el SAGE⁷ en su reunión de abril de 2022, y posteriormente fueron aprobadas por la OMS. Las evidencias presentadas en esa reunión, así como la evaluación de los conflictos de intereses realizada por el SAGE, se pueden consultar en: https://www.who.int/news-room/events/detail/2022/04/04/default-calendar/sage_meeting_april_2022.

El presente documento reemplaza al documento de posición sobre las vacunas contra los VPH publicado por la OMS en 2017.⁸ Contiene recomendaciones sobre la utilización de estas vacunas para indicaciones no autorizadas.⁹

Antecedentes

Los VPH son la causa más común de infección vírica del aparato reproductor y provocan una gran diversidad de afecciones tanto en los hombres como en las mujeres, incluidas las lesiones precancerosas que pueden evolucionar a cáncer. Si bien la mayoría de las infecciones por VPH son asintomáticas y se resuelven espontáneamente, una infección persistente puede dar lugar a una enfermedad. En las mujeres, la infección persistente con los tipos oncogénicos de VPH puede dar lugar a una neoplasia intraepitelial cervicouterina (NIC) que, si no se trata, puede evolucionar a cáncer invasivo de cuello uterino.¹⁰ Además, tanto en los hombres como en las mujeres la infección por VPH se asocia a los cánceres de la cabeza, el cuello, la orofaringe y la región anogenital, así como a las verrugas anogenitales y la papilomatosis respiratoria. Habida cuenta del lugar importante que el cáncer cervicouterino ocupa entre los cánceres relacionados con los VPH, del predominio de los datos probatorios sobre los efectos de los VPH en el cuello uterino y del hecho de que las vacunas contra estos virus se autorizaron en un inicio debido a su eficacia contra las NIC, el presente documento se referirá principalmente al cáncer de cuello uterino, aunque mecanismos análogos se aplican a la prevención de otros cánceres relacionados con los VPH.

Microorganismo patógeno

Los VPH pertenecen a la familia *Papillomaviridae*. Los viriones no tienen envoltura y contienen un genoma de ADN bicatenario. El material genético está contenido en una cápside icosaédrica constituida por dos proteínas estructurales, la mayor (L1) y la menor (L2). Estos virus presentan gran especificidad para determinados tejidos e infectan tanto el epitelio cutáneo como el mucoso. A partir de la secuencia genómica de L1, el gen que codifica para la proteína principal de la cápside, se han identificado y caracterizado más de 200 tipos de VPH (las cepas de papilomavirus aisladas normalmente se designan según su tipo).¹¹ Los tipos de VPH se clasifican de varias maneras, principalmente en función de su capacidad para provocar cáncer (tipos de alto riesgo o de bajo riesgo). Actualmente hay 12 tipos de VPH clasificados como de alto riesgo (oncogénicos) que ocasionan cánceres en el ser humano (los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59); el tipo 68 se clasifica como probablemente oncogénico.¹² El riesgo oncogénico varía según el tipo; el tipo VPH16 es el más oncogénico.¹³

Epidemiología de las infecciones por VPH y de las enfermedades relacionadas con los VPH

Prevalencia de los VPH en las mujeres

Según un metanálisis realizado en 2010, se estima que la prevalencia mundial de los VPH (todos los tipos) en las mujeres adultas con hallazgos citológicos normales es del 12% sobre la base del análisis de muestras cervicouterinas.¹⁴ La prevalencia más elevada se registró en África subsahariana (24%), seguida de América Latina y el Caribe (16%), Europa oriental (14%) y Asia sudoriental (14%). A nivel de país, la prevalencia ajustada de los VPH en las muestras cervicouterinas varió entre el 2% y el 42%. En cuanto a la prevalencia según la edad, la más elevada se observó en los jóvenes (<25 años) y se situó en el 22%. A escala mundial, los VPH predominantes antes de la vacunación fueron los tipos 16 y 18, y el VPH16 fue el más frecuente en todas las regiones. El VPH18 y otros tipos de alto riesgo, como los tipos 31, 33, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59, presentaron una prevalencia semejante y fueron los tipos de VPH de alto riesgo más frecuentes después del VPH16.¹⁴ Las mujeres infectadas con un determinado tipo de VPH pueden reinfectarse con el mismo tipo o presentar una coinfección o una infección ulterior por otros tipos.¹⁵

Prevalencia de los VPH en los hombres

En un ensayo clínico multicéntrico realizado con hombres heterosexuales, la prevalencia del VPH (todos los tipos) fue del 19% en el pene, del 13% en el escroto, del 8% en la región perineal y del 21% en cualquier parte del cuerpo. La prevalencia más elevada se registró en los hombres africanos y la menos elevada en los hombres de la región de Asia y el Pacífico.^{16, 17} Una revisión sistemática de las infecciones genitales por VPH en los hombres mayores de 18 años reveló que la prevalencia de estas infecciones alcanza el punto máximo a edades ligeramente mayores que en las mujeres, y luego se mantiene constante o disminuye un poco con la edad.¹⁸

Prevalencia de los VPH en las poblaciones de alto riesgo

Una revisión sistemática de la prevalencia de los VPH en África subsahariana puso de manifiesto que en las mujeres con infección por el VIH la prevalencia de las infecciones por VPH (54%) y de las coinfecciones por varios tipos de VPH (23%) es más elevada que en las mujeres seronegativas para el VIH (27% y 7%, respectivamente).¹⁹ Un metanálisis realizado en los países de ingresos medianos bajos en mujeres con infección por el VIH reveló una prevalencia general de los VPH del 63% (IC 95%: 48-78) y una prevalencia de los tipos de VPH de alto riesgo del 51% (IC 95%: 38-63). Los VPH de alto riesgo detectados con mayor frecuencia son los tipos 16, 18 y 52.²⁰ Un metanálisis mundial indicó una prevalencia de los VPH de alto riesgo del 41% en las mujeres con infección por el VIH que presentaban una citología normal, pero con variaciones importantes según la región: del 25% al 34% en Asia, Europa y América del Norte, y del 57% al 64% en África y América Latina.²¹ Otro metanálisis realizado en las mujeres con infección por el VIH mostró que la prevalencia de los VPH de alto riesgo era menor en las mujeres que recibían tratamiento antirretrovírico que en aquellas que no lo recibían (razón de posibilidades ajustada: 0,8; IC 95%: 0,7-1,0; ajustado según el recuento de linfocitos CD4 y la duración del tratamiento antirretrovírico).²²

Un metanálisis reveló que las infecciones por VPH en los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres son muy frecuentes en la zona anal (78%; IC 95%: 76-81), peneana (36%; IC 95%: 29-44), oral (17%; IC 95%: 14-22) y uretral (15%; IC 95%: 8-28).²³ En los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, aquellos que son seropositivos para el VIH presentan la mayor prevalencia de infección anal por VPH (independientemente del tipo), en particular por el VPH16.²⁴ Se ha observado un rápido aumento de las infecciones anales por el VPH16 al comienzo de la edad adulta en los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, ya sean seronegativos o seropositivos para el VIH.²⁵

En un estudio multicéntrico se observó que la prevalencia de la infección por VPH era más elevada en los niños (edad <1 a 13 años) víctimas de abusos sexuales que en el grupo control (14% frente a 1%, $P < 0,0001$) y que aumentaba con la probabilidad de sufrir abusos sexuales (8%, 15% y 15%, respectivamente, en los participantes con abuso posible, probable e indiscutible ($P < 0,0001$)); aumentaba asimismo con la edad ($P < 0,0001$).²⁶ Una revisión sistemática y un metanálisis recientes de 25 estudios en niños que presentan verrugas anogenitales pusieron de manifiesto una relación entre la presencia de las verrugas y el hecho de haber sufrido abusos sexuales.²⁷ En las mujeres afroamericanas de 18 a 24 años que habían sufrido abusos sexuales el año anterior, la probabilidad de dar positivo en una prueba de detección de infección por algún VPH de alto riesgo era 4,5 veces mayor que en las participantes sin este antecedente ($P < 0,007$).²⁸

Cáncer de cuello uterino relacionado con los VPH en las mujeres

Se estima que a escala mundial en 2018 el 91% de los cánceres relacionados con los VPH en las mujeres fueron cánceres de cuello uterino.²⁹ En 2020, el cáncer de cuello uterino fue la cuarta causa principal de cáncer y muerte por cáncer en las mujeres, con alrededor de 604 000 casos nuevos y más de 340 000 muertes (8% de todas las muertes de mujeres debidas al cáncer).³⁰ El VPH16 y el VPH18 son ambos responsables del 71% de los casos de cáncer cervicouterino en el mundo.³¹ La contribución de los otros tipos de VPH al cáncer cervicouterino es del 6% para el VPH45, del 4% para el VPH31 y el VPH33, del 3% para el VPH52 y del 2% para el VPH58. En conjunto, estos 7 tipos de VPH son responsables de alrededor del 90% de los carcinomas epidermoides para los cuales las pruebas de detección del ADN del VPH son positivas.³²

En 2020 la gran mayoría (88%) de los casos de cáncer de cuello uterino se registraron en los países de ingresos medianos bajos, donde representan el 17% de todos los cánceres en mujeres, en comparación con solo el 2% en los países de ingresos altos. En África subsahariana, la región con la proporción más elevada de mujeres jóvenes con infección por el VIH, alrededor del 20% de los casos de cáncer de cuello uterino se producen en las mujeres con infección por el VIH. Es más probable que la infección por VPH persista y evolucione a cáncer en las mujeres con infección por el VIH.³³ La tasa de mortalidad varía entre los países en un factor que puede llegar a 50: desde <2 muertes por 100 000 mujeres en algunos países de ingresos altos hasta >40 por 100 000 en algunos países de África subsahariana.³⁴

Otras enfermedades asociadas a los VPH en los hombres y las mujeres

La infección por los tipos de VPH de alto riesgo también da lugar a una proporción de casos de cáncer del ano, de la vulva y la vagina, del pene, de la cabeza y del cuello, en particular la orofaringe. Los tipos 16 y 18 del VPH están asociados al 85% de los casos de cáncer de cabeza y cuello, y al 87% de todos los cánceres del ano, que ocupan el segundo y el tercer lugar entre los cánceres más frecuentes debidos a los VPH; el número estimado de casos en 2018 fue de 52 000 y 29 000, respectivamente.²⁹

Las infecciones por VPH en la zona anogenital también pueden dar lugar a tumores benignos de la piel y las mucosas, incluidas las verrugas anogenitales, tanto en los hombres como en las mujeres. Aunque una gran variedad de tipos de VPH pueden provocar verrugas anogenitales y muchas de estas verrugas contienen diversos tipos de VPH, los estudios permiten suponer que hasta un 90% de todos los casos se deben a los tipos 6 y 11.³⁵ En una revisión sistemática de las estimaciones mundiales, la incidencia anual mundial (en hombres y mujeres combinados) de las verrugas anogenitales (incluidos los casos nuevos y recurrentes) varió entre 160 y 289 casos por 100 000 personas. Se ha estimado que la mediana de la incidencia anual de casos nuevos de verrugas anogenitales es de 137 por 100 000 hombres y de 121 por 100 000 mujeres. La prevalencia osciló entre el 0,15% y el 0,18% en la población general.³⁵

Enfermedades

La infección por VPH se transmite mediante el contacto con la piel de la región genital, las mucosas o los líquidos corporales de una persona infectada y puede transmitirse durante las relaciones sexuales, incluido el contacto bucogenital. La mayoría de las infecciones por VPH (70% al 90%) son asintomáticas y se resuelven espontáneamente en el plazo de 1 a 2 años. Una infección persistente por un tipo de VPH de alto riesgo puede dar lugar a lesiones precancerosas que, si no se detectan y tratan correctamente, pueden evolucionar a carcinoma invasivo en el lugar de la infección. La infección por VPH persistente, definida por la presencia de ADN de un tipo específico de VPH en las muestras biológicas clínicas tomadas en repetidas ocasiones durante un periodo determinado (generalmente 6 meses),³⁶ es un precursor necesario del cáncer cervicouterino.¹⁰

Cáncer de cuello uterino

La infección se vuelve persistente en alrededor del 5% al 10% de las mujeres infectadas. En el cuello uterino la infección persistente puede evolucionar en algunos meses o años a lesiones intraepiteliales glandulares o epidermoides precancerosas, clasificadas histopatológicamente como NIC, y a cáncer. La mayoría de las lesiones NIC de bajo grado (1 y 2) remiten espontáneamente.

El intervalo entre la adquisición de la infección por VPH y la transformación en carcinoma invasivo suele ser de 15 a 20 años o más. Los factores que condicionan esta evolución no se conocen bien, pero entre las condiciones predisponentes y los factores de riesgo figuran los siguientes: el tipo de VPH; el estado inmunitario (la predisposición es mayor y la evolución más rápida en las personas inmunodeprimidas, con infección por el VIH o que reciben tratamiento inmunosupresor); la coinfección con otras infecciones de transmisión sexual (infecciones por virus del herpes, clamidia o gonococos); el número de partos; el primer embarazo a una edad temprana; utilización actual o reciente de anticonceptivos hormonales; y tabaquismo.¹⁰ Se estima que las mujeres con infección por el VIH tienen un riesgo 6 veces mayor de presentar cáncer de cuello uterino que las mujeres sin infección por el VIH.^{37, 38}

Otros cánceres y enfermedades

La infección por VPH también interviene en casi todos los carcinomas epidermoides del ano y en una proporción variable de cánceres de la vulva (15% a 48%, dependiendo de la edad), de la vagina (78%), del pene (53%), de la orofaringe (13% a 60%, según la región geográfica) y de la cavidad bucal y la laringe (<5%). En todas estas partes el VPH16 es el tipo predominante.²⁹ La infección por VPH con tipos de bajo riesgo provoca verrugas anogenitales (también llamadas condilomas acuminados o verrugas venéreas) tanto en las mujeres como en los hombres. Las verrugas anogenitales son difíciles de tratar y en casos raros pueden volverse malignas.³⁵

El VPH6, el VPH11 y otros tipos de VPH también pueden ocasionar una enfermedad rara (incidencia de <4 casos por cada 100 000 personas) conocida como papilomatosis respiratoria recurrente (PRR), que da lugar a la formación de verrugas en la laringe o en otras partes del aparato respiratorio con riesgo de obstrucción de las vías respiratorias. Hay dos formas de PRR, la de aparición infantil, que es debida a la transmisión maternofamiliar del VPH durante el periodo perinatal y generalmente se manifiesta en la infancia; y la de aparición en la edad adulta, que probablemente se transmite de modo horizontal durante la actividad sexual y se manifiesta en los adultos jóvenes, generalmente en el tercer decenio de la vida.³⁹ La PRR produce una morbilidad importante que puede requerir intervención quirúrgica; en casos raros puede ser mortal cuando las lesiones se vuelven malignas.

Respuesta inmunitaria después de una infección por VPH

Las infecciones por VPH se limitan a la capa epitelial de la mucosa y no inducen una respuesta inmunitaria intensa.⁴⁰ La mediana del tiempo transcurrido entre la infección por VPH y la seroconversión es de unos 8 a 12 meses, aunque la respuesta inmunitaria varía según la persona, el tipo de VPH y la duración de la infección. Después de una infección natural, entre el 70% y el 80% de las mujeres presentan seroconversión; su producción de anticuerpos generalmente tarda en manifestarse y los títulos y la avidéz de los anticuerpos producidos son bajos. En los hombres, la respuesta a la infección natural por VPH es menor, la seroconversión es poco frecuente y los anticuerpos producidos no siempre confieren protección.⁴¹

Los datos de que se dispone para determinar si la inmunidad inducida por la infección por VPH natural confiere protección contra la reinfección son ambiguos. En la mayoría de los casos, las personas que presentan lesiones producen una respuesta inmunitaria celular eficaz y las lesiones remiten.⁴² Si esa respuesta no se manifiesta, la infección se vuelve persistente y, en el caso de los VPH de alto riesgo, la probabilidad de evolución a NIC2+ aumenta.⁴³

Diagnóstico de las infecciones y enfermedades por VPH del cuello uterino

La infección por VPH del cuello uterino se detecta mediante una prueba de amplificación de ácidos nucleicos (ADN o ARNm) del VPH con muestras cervicouterinas o vaginales. El VPH induce cambios en el epitelio cervicouterino que se detectan mediante un examen microscópico de las células exfoliadas conocido como prueba citológica de Papanicoláu. Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN) del VPH, las pruebas citológicas del cuello uterino y la inspección visual con ácido acético se utilizan para identificar a las mujeres que presentan o están en riesgo de presentar lesiones precancerosas cervicouterinas o cáncer invasivo en su etapa temprana. La OMS recomienda la utilización de PAAN para la detección del ADN del VPH en muestras vaginales recogidas por la propia paciente o en muestras cervicouterinas tomadas por el proveedor de servicios de salud en el marco de un enfoque de detección y tratamiento o de detección, triaje y tratamiento, a partir de la edad de 30 años y en intervalos de 5 a 10 años (en el caso de las mujeres inmunodeprimidas, a partir de los 25 años y en intervalos de 3 a 5 años).^{44,45}

Tratamiento de las enfermedades del cuello uterino

Aunque no hay un tratamiento antivírico específico contra las infecciones por VPH, la detección y el tratamiento de las lesiones precancerosas del cuello uterino son de gran eficacia para prevenir el cáncer cervicouterino. Las lesiones precancerosas pueden tratarse mediante métodos ablativos, que consisten en destruir el tejido anormal con calor o frío (ablación térmica o crioterapia), o mediante métodos excisionales, ya sea exéresis con asa grande de la zona de transformación o conización con bisturí en las mujeres que no cumplen los requisitos para el tratamiento ablativo.⁴⁵

Vacunas

En 2006 se autorizó la primera vacuna para prevenir las enfermedades relacionadas con los VPH y actualmente hay seis vacunas profilácticas contra los VPH autorizadas. Todas han sido concebidas para administrarse, de ser posible, antes del comienzo de la actividad sexual, es decir, antes de la primera exposición al VPH. Todas estas vacunas se preparan mediante técnicas de recombinación del ADN y cultivo celular a partir de la proteína estructural L1 purificada, que al autoensamblarse produce cubiertas vacías de un tipo específico de VPH, denominadas partículas similitivíricas. Las vacunas contra los VPH no contienen productos biológicos vivos ni ADN vírico, por lo que no son infecciosas; se basan en sistemas de expresión diferentes, contienen adyuvantes y no contienen antibióticos ni agentes conservantes.

Todas las vacunas contra los VPH contienen partículas similitivíricas contra el VPH16 y el VPH18 de alto riesgo; la vacuna nonavalente también contiene partículas similitivíricas contra los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 de alto riesgo; y las vacunas tetravalentes y nonavalentes contienen partículas similitivíricas para proteger contra las verrugas anogenitales provocadas por los tipos 6 y 11 de VPH.

Todas las vacunas contra los VPH están indicadas para las niñas de 9 años o más, y su utilización está autorizada hasta los 26 o 45 años de edad; algunas también han sido autorizadas para administrarse a los hombres.⁴⁶ Todas las vacunas contra los VPH están indicadas para la prevención de las lesiones precancerosas del cuello uterino y los cánceres debidos a los tipos de VPH de alto riesgo, que varían según el producto vacunal. Algunas vacunas tienen indicaciones contra otras enfermedades relacionadas con los VPH, como se señala en las etiquetas de los productos.⁴⁶ Las vacunas contra los VPH se venden en jeringas prellenadas o en viales de una sola dosis o de 2 dosis. Con la finalidad de facilitar la tarea de los fabricantes y los organismos de reglamentación, la OMS ha elaborado recomendaciones para garantizar la calidad, la seguridad y la eficacia de las vacunas contra los VPH,³⁶ normas para las pruebas de detección de ácidos nucleicos y criterios para el suero dirigido específicamente contra los tipos 16 y 18 de VPH.

Hasta la fecha, 125 países (64%) han introducido la vacuna contra los VPH en su programa nacional de vacunación dirigido a las niñas, y 47 países (24%) también lo han hecho para los niños.⁴⁷

Administración, condiciones de conservación y pautas de vacunación indicadas por los fabricantes

Las vacunas se deben administrar por vía intramuscular en la región del deltoides. La dosis estándar es de 0,5 ml. La pauta de vacunación, según lo establecido por los fabricantes, depende principalmente de la edad de la persona vacunada. A continuación se presenta la información que figura en las etiquetas de los productos.⁴⁶

Vacunas bivalentes contra los VPH

Cervarix está autorizada para las niñas y los niños de 9 a 14 años en una pauta de administración de 2 dosis (espaciadas de 5 a 13 meses). Si la persona tiene ≥ 15 años en el momento de recibir la primera dosis, se deben administrar tres dosis (a los 0, 1 a 2,5 y 5 a 12 meses).

Cecolin está autorizada para las niñas y los niños de 9 a 14 años en una pauta de administración de 2 dosis (espaciadas 6 meses). A partir de los 15 años está indicado una pauta de 3 dosis (a los 0, 1 a 2 y 5 a 8 meses).

Walrinvax está autorizada para las niñas de 9 a 14 años en una pauta de administración de 2 dosis (espaciadas 6 meses, con un intervalo mínimo de 5 meses). A partir de los 15 años está indicado una pauta de 3 dosis (a los 0, 2 a 3 y 6 a 7 meses).

Vacunas tetravalentes contra los VPH

Gardasil está autorizada para las niñas y los niños de 9 a 13 años en una pauta de administración de 2 dosis (espaciadas 6 meses). A partir de los 15 años se debe administrar con una pauta de 3 dosis (a los 0, 2 a 3 y 6 a 7 meses).

Cervavax está autorizada para las niñas y los niños de 9 a 14 años en una pauta de administración de 2 dosis (espaciadas 6 meses). A partir de los 15 años se debe administrar con una pauta de 3 dosis (a los 0, 2 y 6 meses).

Vacuna nonavalente contra los VPH

Gardasil-9 está autorizada para las niñas y los niños de 9 a 13 años en una pauta de administración de 2 dosis (espaciadas de 5 a 13 meses). A partir de los 15 años se debe seguir una pauta de 3 dosis (a los 0, 1 a 2 y 4 a 6 meses).

Conservación de las vacunas contra los VPH

Todas las vacunas contra los VPH se deben mantener a una temperatura de 2 a 8 °C, sin congelación y protegidas de la luz. Una vez sacadas del frigorífico, se deben administrar tan pronto como sea posible. El tiempo de conservación de estas vacunas varía según el producto. Cervarix es estable y se puede conservar afuera del frigorífico hasta 3 días a una temperatura entre 8 °C y 25 °C o hasta 1 día a una temperatura entre 25 °C y 37 °C. Está autorizada la conservación de Gardasil y Gardasil-9 por 3 días a una temperatura entre 8 °C y 42 °C (cadena de temperatura controlada) o 4 días a una temperatura entre 8 °C y 40 °C.

Inmunogenicidad y eficacia teórica y real de las vacunas

Las vacunas contra los VPH son muy inmunogénicas y las actuales se administran por vía intramuscular, lo que permite un acceso rápido a los ganglios linfáticos drenantes; contienen adyuvantes para inducir un medio proinflamatorio propicio para desencadenar una fuerte respuesta humoral con una memoria inmunitaria estable. En los ensayos clínicos, el valor máximo de los títulos de anticuerpos séricos se ha observado a las 4 semanas después de la última dosis; durante los siguientes 12 a 18 meses los títulos disminuyen y luego se estabilizan. La respuesta serológica tras la vacunación es mucho más intensa (superior de 1 a 4 unidades logarítmicas) que la respuesta después de la infección natural. En la infección natural, el virus se transmite por las mucosas y la reacción inflamatoria es limitada. Se cree que los anticuerpos inducidos por la vacuna llegan al lugar de la infección por trasudación activa de las IgG en el aparato genital femenino y la exudación de anticuerpos intersticiales en las zonas del traumatismo donde se inicia la infección.

La avidez de los anticuerpos policlonales producidos por la respuesta inmunitaria es mucho mayor después de la vacunación que después de la infección, pero no aumenta de forma importante después de la vacunación de refuerzo. Aunque los datos al respecto son escasos, los estudios que compararon las pautas de vacunación de 1, 2 y 3 dosis han indicado que la mediana geométrica de los índices de avidez en el grupo que recibió 1 o 2 dosis no era inferior a la del grupo que recibió 3 dosis; la concentración de anticuerpos en el grupo que recibió una sola dosis fue menor.⁴⁸ La importancia clínica de esto no se conoce aún. La gran eficacia de las vacunas contra los VPH observada en los ensayos clínicos hasta la fecha no ha permitido determinar un título mínimo de anticuerpos protectores, y no se conoce ningún correlato serológico de inmunidad. Los antígenos particulados, como las partículas similitíricas, pueden persistir durante años en los ganglios linfáticos⁴⁹ y podrían ser responsables de la avidez observada después de la vacunación con una sola dosis.

Las vacunas contra los VPH se autorizaron en un inicio sobre la base de su eficacia clínica demostrada para prevenir las lesiones precancerosas del cuello uterino en las mujeres jóvenes, así como las verrugas genitales y la neoplasia anal en los hombres. La prolongación de la edad de los niños y las niñas preadolescentes y adolescentes, grupos en los cuales se ha considerado que no es factible realizar ensayos de eficacia (debido a aspectos éticos y a la duración del seguimiento desde la infección hasta la aparición de las lesiones precancerosas detectables), se autorizó sobre la base de los estudios de extrapolación de la inmunogenicidad que han demostrado que la producción de anticuerpos en los adolescentes no es inferior a la inducida en los adultos (suficiente para la autorización de conformidad con las orientaciones de la OMS).³⁶

Se considera poco probable que las vacunas den lugar a un reemplazo de los genotipos del VPH, pero aún es demasiado pronto para excluir esta posibilidad.⁵⁰

a) Pautas de varias dosis

Las vacunas contra los VPH se autorizaron y comercializaron por primera vez utilizando una pauta de vacunación de 3 dosis; sin embargo, posteriormente se aprobó la pauta de 2 dosis para los adolescentes jóvenes sobre la base de los datos de inmunogenicidad y eficacia.

Cuando se administran en una pauta de 3 dosis, las vacunas contra los VPH son muy inmunogénicas y las respuestas inmunitarias más intensas se han observado en las niñas de 9 a 15 años.⁵¹ En un ensayo que administró la vacuna bivalente (Cecolin) a mujeres de 18 a 45 años en una pauta de 3 dosis, la seropositividad a los 66 meses después de la vacunación fue del 100% (IC 95%: 97-100) para el VPH16 y del 98% (IC 95%: 94-100) para el VPH18.⁴⁶ En el caso de la vacuna tetravalente (Gardasil), las tasas de seropositividad a los 14 años después de la vacunación, medidas con el método Luminex de detección de IgG totales, fueron del 98% para el VPH6 y el VPH11, del 100% para el VPH16 y del 94% para el VPH18.⁵² Entre 5 y 12 años después de la vacunación de las niñas de 16 a 17 años, los títulos de los anticuerpos neutralizantes contra el VPH16 y el VPH18 obtenidos con la vacuna bivalente (Cervarix) fueron 6 y 12 veces más elevados, respectivamente, que con la vacuna tetravalente (Gardasil).⁵³ Transcurridos 60 meses del seguimiento, la media geométrica de los títulos fue sistemáticamente más elevada en las personas que recibieron la vacuna bivalente (Cervarix) en todos los grupos de edad (18 a 45 años).⁵⁴ En las personas que recibieron la vacuna tetravalente (Gardasil), entre 2 y 4 años y entre 5 y 7 años se ha observado una disminución del 45% en la mediana de los títulos de anticuerpos neutralizantes contra el VPH16 y una disminución del 29% en los títulos de los anticuerpos contra el VPH18. En las personas que recibieron la vacuna bivalente (Cervarix) los anticuerpos neutralizantes contra el VPH16 y el VPH18 se han mantenido estables hasta 12 años después de la vacunación.⁵³ Con todo, la importancia clínica de estos hallazgos no queda clara.

La pauta de vacunación de 2 dosis fue aprobado una vez que se demostró que la respuesta inmunitaria obtenida no es inferior a la de las mujeres adultas jóvenes en quienes se ha comprobado la eficacia de la pauta de 3 dosis (estudios de extrapolación).^{55, 56} En los estudios⁵⁷⁻⁶⁰ que compararon los resultados de inmunogenicidad, la pauta de 2 dosis administrado a las niñas de 9 a 14 años dio lugar a una media geométrica de los títulos más elevada que la obtenida con la pauta de 3 dosis administrado a las mujeres de 15 a 26 años para los 9 tipos de VPH medidos, con excepción del VPH45 (ausencia de inferioridad no concluyente). Para los 9 tipos de VPH medidos no se observó ninguna diferencia significativa en la tasa de seroconversión a los 7 meses entre los grupos. Además,

la comparación de los resultados de los ensayos confirmó que las niñas y mujeres que habían recibido menos de tres dosis estaban protegidas contra las lesiones precancerosas del cuello uterino ocasionadas por el VPH16 y el VPH18.⁶¹

En los estudios que emplearon criterios de valoración para las enfermedades ocasionadas por el VPH se ha observado una eficacia elevada de todas las vacunas autorizadas en las personas sin exposición previa al VPH.^{46, 61, 62} Un metanálisis reveló que tres dosis de la vacuna bivalente (Cervarix) o tetravalente (Gardasil) confieren una protección significativa contra el adenocarcinoma cervicouterino in situ asociado al VPH16 y al VPH18 en las mujeres jóvenes (de 15 a 26 años de edad), con una eficacia del 88% (IC 95%: 30-98).⁶¹ Los ensayos realizados con personas vacunadas que aún no presentaban infección por el VPH indicaron una eficacia elevada de las vacunas contra las lesiones cervicouterinas, vulvares y vaginales de alto grado: 98% (IC 95%: 93-100) contra las NIC2+ y 100% (IC 95%: 83-100) contra la neoplasias intraepiteliales vulvares y vaginales de grado 2+ causadas por los tipos de VPH contenidos en la vacuna tetravalente.⁶³ Una revisión reciente confirmó que la eficacia contra las lesiones vulvares y vaginales era superior al 90%.⁶⁴ En los estudios con la vacuna bivalente (Cervarix) se ha constatado una eficacia elevada contra las infecciones y las lesiones cervicouterinas asociadas al VPH16 y al VPH18.^{65, 66} En un estudio se determinó que la eficacia de tres dosis de Cervarix contra las NIC2+ es del 65% (IC 95%: 53-74) y del 93% (IC 95%: 79-99) contra las NIC3+ en mujeres que no han sido tratadas previamente, independientemente del tipo de VPH.⁶⁵ En otro estudio la eficacia frente a las NIC2+, independientemente del tipo de VPH, alcanzó el 81% (IC 95%: 53-94) en las mujeres sin exposición previa al VPH.⁶⁷ En una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados que incluyeron a 13 753 mujeres de 16 a 26 años se observó poca o ninguna diferencia entre las vacunas tetravalente (Gardasil) y noavalente (Gardasil-9) en cuanto a eficacia contra los desenlaces clínicos ocasionados por los tipos contenidos en las vacunas respectivas (razón de posibilidades [RP]: 1,00; IC 95%: 0,85-1,16).⁶⁸

En los estudios que compararon los periodos previos y posteriores a la vacunación e incluyeron a más de 60 millones de personas de la población general, se observó que después de 5 a 8 años de la vacunación la prevalencia del VPH16 y del VPH18 había disminuido significativamente en un 83% (RR: 0,17; IC 95%: 0,11-0,25) en las niñas de 13 a 19 años y en un 66% (RR: 0,34, IC 95%: 0,23-0,49) en las mujeres de 20 a 24 años.⁶⁹ Los datos probatorios muestran la existencia de una protección indirecta en las niñas y las mujeres no vacunadas gracias a los efectos de la inmunidad colectiva.^{70, 71} En un estudio poblacional, la vacuna bivalente (Cervarix) tuvo una eficacia del 86% (IC 95%: 75-92) contra las NIC3+ en las mujeres vacunadas a los 12 a 13 años de edad y del 51% (IC 95%: 28-66) en las mujeres vacunadas a los 17 años de edad.⁷² El seguimiento de más de 1 millón de mujeres de 10 a 30 años, realizado con ayuda de un registro demográfico y de salud a nivel nacional, reveló que después del ajuste por edad en el momento del seguimiento el riesgo de cáncer de cuello uterino de las participantes que habían recibido su primera dosis de la vacuna tetravalente (Gardasil) antes de los 17 años de edad era 88% menor que el de las participantes no vacunadas (IC 95%: 66-100).⁷³ En un estudio observacional con datos poblacionales de los registros del cáncer de las mujeres hasta los 30 años de edad,⁷⁴ se constató que la introducción de un programa nacional de inmunización con la vacuna bivalente (Cervarix) daba lugar a la cuasieliminación del cáncer de cuello uterino en las mujeres que habían sido vacunadas a la edad de 12 a 13 años.

Las vacunas tetravalente (Gardasil) y noavalente (Gardasil-9) confieren un grado elevado de protección contra las verrugas anogenitales, tanto en los hombres como en las mujeres, al igual que contra las lesiones precancerosas anogenitales en los hombres de 16 a 26 años que presentan predisposición. Entre las personas seronegativas que recibieron la vacuna tetravalente se observaron tasas elevadas de seroconversión y títulos elevados de anticuerpos contra las partículas similitivas del VPH6 y del VPH11 en las mujeres de 9 a 45 años y en los hombres de 9 a 26 años.⁷⁵ Los estudios de la eficacia de la vacuna indican que en las personas sin exposición previa a los VPH, la vacuna tetravalente confiere casi el 100% de protección contra las verrugas anogenitales asociadas al VPH6 y al VPH11.⁷⁶ En las mujeres jóvenes vacunadas, independientemente de su exposición previa al VPH, la eficacia contra todas las verrugas anogenitales se situó en 62%.⁷⁶ En varios países se ha registrado una disminución considerable de los casos de verrugas genitales tras la introducción del programa nacional de vacunación con la vacuna tetravalente; también se ha observado una disminución del número de casos entre los hombres jóvenes no vacunados en los países donde los programas están dirigidos solo a las mujeres, lo que indica protección colectiva.^{77, 78}

Asimismo, se ha observado una disminución importante de las infecciones orales por los VPH de tipo vacunal en las personas vacunadas. En un estudio sobre la vacuna bivalente (Cervarix) se estimó que 4 años después de la primera vacunación la eficacia de la vacuna contra la infección oral por el VPH16 y el VPH18 se situaba en alrededor del 93%.⁷⁹

b) Pauta de una sola dosis

Los datos obtenidos de los ensayos de inmunogenicidad, los análisis *a posteriori* de los ensayos de eficacia y los estudios observacionales posteriores a la autorización realizados en mujeres han demostrado que una sola dosis de la vacuna contra los VPH es suficiente para provocar una respuesta inmunitaria que ofrezca una protección análoga a la de una pauta de varias dosis contra las infecciones iniciales y persistentes por VPH. Estos datos incluyen los resultados de un ensayo controlado aleatorizado⁸⁰ de gran calidad en el que 2250 mujeres sexualmente activas de 15 a 20 años de edad fueron distribuidas de manera aleatoria entre un grupo que recibió la vacuna bivalente (Cervarix) o noavalente (Gardasil-9) y un grupo control. A los 18 meses después de la vacunación, la eficacia de una sola dosis vacunal contra las nuevas infecciones persistentes por los VPH de alto riesgo (VPH16 y VPH18) fue del 97,5% (IC 95%: 82-100) para la vacuna noavalente y del 97,5% (IC 95%: 82-100) para la vacuna bivalente. En un ensayo aleatorizado abierto⁸¹ (DoRIS), 930 niñas de 9 a 14 años de edad fueron asignadas de manera aleatoria para recibir 1, 2 o 3 dosis de la vacuna bivalente (Cervarix) o noavalente (Gardasil-9); 24 meses después de la vacunación, más del 97,5% de las participantes de todos los grupos eran seropositivas, independientemente del número de dosis recibidas y de la vacuna administrada. Los estudios de extrapolación mostraron que una sola dosis de la vacuna contra el VPH16 y el VPH18 inducía una producción de anticuerpos que no era inferior a la obtenida en los estudios en que se había observado la eficacia de una sola dosis.

Las revisiones sistemáticas han revelado que la seropositividad de las personas que reciben una sola dosis no es inferior a la observada después de 2 o más dosis.^{48, 82} Cuando se administra la primera dosis de la vacuna a las mujeres de 18 años o menos, la reducción ajustada de la prevalencia de las infecciones por VPH es semejante si reciben tres dosis (92%; IC 95%: 85-96), dos dosis (93%; IC 95%: 53-99) o una dosis (92%; IC 95%: 46-99).⁸³ La infección por VPH16 y VPH18 es poco frecuente en todas las personas

vacunadas, independientemente del número de dosis recibidas. Sin embargo, los títulos de anticuerpos son más bajos entre quienes reciben una dosis que entre quienes reciben dos o tres dosis.⁴⁸ Se dispone de datos suplementarios procedentes de estudios observacionales realizados en poblaciones parcialmente vacunadas. Aunque los resultados están sujetos a sesgos de información y a factores de confusión, la mayoría de los estudios han indicado tasas muy elevadas de seropositividad para los genotipos del VPH contenidos en las vacunas, independientemente del número de dosis recibidas.⁴⁸ Hay pocos datos sobre los resultados de la vacunación con una sola dosis en los hombres.

Vacunación de las personas inmunodeprimidas y con infección por el VIH

En una revisión sistemática y metanálisis de los resultados de la vacuna contra los VPH en las personas con infección por el VIH se constató que una proporción elevada de ellas presentaban seroconversión para los tipos de VPH contenidos en las vacunas;⁸⁴ 28 semanas después de la administración de 3 dosis de la vacuna bivalente (Cervarix), tetravalente (Gardasil) o nonavalente (Gardasil-9), la proporción de personas seropositivas era respectivamente del 99% (IC 95%: 95-100), 99% (98-100) y 100% (99-100) para el VPH16 y del 99% (96-100), 94% (91-96) y 100% (99-100) para el VPH18. La seropositividad se mantuvo elevada entre las personas que recibieron 3 dosis, aunque después de 2 a 4 años se observó cierta disminución de los títulos de anticuerpos y una seropositividad inferior, en particular para el VPH18, con la vacuna tetravalente con respecto a la vacuna bivalente y en las personas seropositivas para el VIH por comparación con las seronegativas. Los datos probatorios permiten suponer que la seropositividad inducida por la vacunación disminuye con el tiempo, pero dura al menos de 2 a 4 años. Los datos de la eficacia de la vacuna contra la infección por VPH y las enfermedades asociadas no son concluyentes debido a la baja calidad de los estudios tenidos en cuenta.⁸⁹ En los niños con infección por el VIH se ha observado que la vacunación contra los VPH con una pauta de 3 dosis da lugar a una seroconversión tanto contra los tipos de VPH incluidos en la vacuna como contra los no incluidos.^{85, 86} En las mujeres infectadas por el VIH, 3 dosis de la vacuna bivalente (Cervarix) induce una media geométrica de los títulos inferior a la obtenida en las mujeres no infectadas por el VIH, pero la tasa de seroconversión es idéntica en ambos grupos.⁸⁷ La vacuna bivalente (Cervarix) administrada en una pauta de 3 dosis produce una tasa de seroconversión semejante a la de la vacuna tetravalente contra el VPH16 (Gardasil), pero induce una media geométrica de los títulos y una tasa de seroconversión más elevadas contra el VPH18 en los adultos infectados por el VIH.⁸⁸⁻⁹⁰

Se dispone de algunos datos que permiten suponer que los títulos de anticuerpos y las tasas de seroconversión obtenidos son inferiores en las personas con infección por el VIH que presentan un número de linfocitos CD4 menor o una carga vírica plasmática del VIH detectable.⁸⁴

No se dispone de ningún dato publicado sobre la inmunogenicidad ni la eficacia real de las pautas de 1 o 2 dosis en las personas con infección por el VIH. Los resultados preliminares de un pequeño ensayo en curso realizado con niñas de 17 a 18 años infectadas por el VIH que recibieron una sola dosis de la vacuna bivalente (Cervarix) indican que 24 meses después de la vacunación, la eficacia de la vacuna contra las infecciones persistentes por VPH es semejante a la observada en las niñas seronegativas para el VIH.⁹¹

Protección cruzada

Todas las vacunas contra los VPH autorizadas confieren una protección elevada contra el VPH16 y el VPH18. La vacuna nonavalente también ofrece una protección directa contra los tipos de VPH de alto riesgo 31, 33, 45, 52 y 58.⁹² Algunas vacunas bivalentes y tetravalentes confieren una protección cruzada parcial contra estos tipos de VPH no contenidos en las vacunas.

En un ensayo se constató que la vacuna bivalente (Cervarix) ofrece protección cruzada contra los tipos de VPH 31, 33 y 45 y, en menor medida, los tipos 35 y 38, hasta 11 años después de la vacunación, incluso con una sola dosis.⁹³ Una revisión sistemática concluyó que la protección cruzada conferida por la vacuna tetravalente (Gardasil) solo es estadísticamente significativa para el VPH31.⁹⁴

Se ha observado que la protección cruzada contra las infecciones prevalentes debidas a los tipos 31, 33 y 45 es más uniforme e intensa en los países que introdujeron la vacuna bivalente (Cervarix) que en aquellos que utilizan la vacuna tetravalente (Gardasil).^{69, 71} En un estudio que comparó de forma directa la producción de anticuerpos a lo largo de 12 años en personas finlandesas que recibieron la vacuna bivalente (Cervarix) o la tetravalente (Gardasil), la seroprevalencia contra los tipos de VPH 16, 31, 33, 52 y 58 se correlacionó fuertemente con la eficacia de la vacuna notificada solo en las personas que recibieron la vacuna bivalente.⁵³ Una revisión permitió concluir que, en comparación con la protección directa conferida contra los tipos de VPH contenidos en las vacunas, la protección cruzada contra los tipos de VPH no vacunales es desigual y disminuye con el tiempo.⁹⁴

Aún no se sabe en qué medida las nuevas vacunas bivalentes y tetravalentes ofrecen una protección cruzada contra los tipos de VPH no vacunales; este también es el caso para la vacuna nonavalente. Se ha observado cierta eficacia de la protección cruzada contra las infecciones debidas a los tipos 31, 33 y 45 en las personas que recibieron la vacuna Cocolin, pero no fue estadísticamente significativa.⁶²

Duración de la protección

Con una pauta de varias dosis los títulos de anticuerpos permanecen elevados durante al menos 12 años con la vacuna bivalente (Cervarix)^{53, 93, 95} y la vacuna tetravalente (Gardasil),⁵² y durante al menos 6 años con la vacuna nonavalente autorizada más recientemente.⁹⁶ Con la vacuna bivalente (Cervarix) se observó que la eficacia de la vacuna contra las infecciones por el VPH16 o el VPH18 se mantenía elevada durante 11,3 años de seguimiento y sin variar según el número de dosis recibidas.⁹³ La eficacia de la vacuna contra las infecciones prevalentes por VPH16 o VPH18 fue del 80% (IC 95%: 71-87) para tres dosis, del 84% (IC 95%: 20-99) para dos dosis y del 82% (IC 95%: 40-97) para una sola dosis.⁹³ No se observó ninguna disminución de la seropositividad al VPH16 o al VPH18 entre el cuarto y el decimoprimer año, independientemente del número de dosis administradas; sin embargo, los títulos de anticuerpos inducidos por una sola dosis fueron significativamente inferiores desde el punto de vista estadístico a los obtenidos tras la administración de 2 o 3 dosis.⁹³ En un análisis *a posteriori* de un ensayo clínico aleatorizado que comparó una pauta de 3 dosis de la vacuna bivalente (Cervarix) con un control activo (vacuna contra la hepatitis A) en mujeres de 18 a 25 años,

las estimaciones de la eficacia de la vacuna contra las infecciones por VPH16 o VPH18 fueron semejantes con las pautas de una sola dosis y de varias dosis. Se ha demostrado que los anticuerpos contra el VPH16 y el VPH18 persisten en concentraciones varias veces superiores a los que se producen en una infección natural durante un periodo de hasta 11 años en todas las personas, incluidas las que recibieron una sola dosis. Se ha observado una protección durable contra las neoplasias cervicouterinas, vaginales y vulvares de alto grado durante al menos 10 años después de administrar una pauta de vacunación de 3 dosis a las participantes de diversos ensayos.^{64, 65, 97} El análisis *a posteriori* de un gran estudio prospectivo multicéntrico de cohortes⁹⁸ que comparó las pautas de 1, 2 y 3 dosis de la vacuna tetravalente (Gardasil) en mujeres de 10 a 18 años reveló que la eficacia de la vacuna contra las infecciones por VPH16 y VPH18 es elevada (>90%) durante al menos 10 años después de la vacunación, independientemente de la pauta vacunal. Con la vacuna tetravalente (Gardasil) administrada en una pauta de 3 dosis no se observó ningún caso de enfermedad cervicouterina o genital relacionada con los tipos de VPH 6, 11, 16 o 18 a lo largo de 10 años de seguimiento de los preadolescentes y adolescentes vacunados.⁹⁹ En el caso de la vacuna nonavalente, se demostró que la eficacia de la pauta de 3 dosis para proteger contra las lesiones cervicouterinas, vulvares y vaginales se mantenía hasta 6 años después de la vacunación.⁹⁶ Asimismo, en los hombres seguidos durante 10 años después de la administración de 3 dosis de la vacuna tetravalente (Gardasil) se han constatado niveles elevados de protección contra las infecciones anogenitales por VPH y contra las enfermedades asociadas a los tipos de VPH contenidos en la vacuna.¹⁰⁰

Por el momento no hay datos que indiquen que es necesario administrar una dosis de refuerzo varios años después de la primovacunación contra los VPH, sin embargo, se siguen evaluando los datos al respecto.¹⁰¹

Seguridad de las vacunas

Desde su autorización en el 2006 se han distribuido más de 500 millones de dosis de vacunas contra los VPH. Hasta la fecha, la vigilancia posterior a la autorización no ha detectado ningún problema grave de seguridad, excepto casos infrecuentes de anafilaxia. La seguridad de estas vacunas ha sido objeto de exámenes periódicos por parte del Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas (GACVS), que no ha detectado ningún problema en materia de seguridad. Los datos procedentes de todas las fuentes siguen siendo tranquilizadores en cuanto al perfil de seguridad de las vacunas contra los VPH utilizadas actualmente en el mundo.^{102, 103}

Reacciones locales

En general, del 39% al 87% de las personas que han recibido la vacuna bivalente o tetravalente contra los VPH han comunicado efectos adversos locales.¹⁰⁴ En las personas de ambos sexos de todas las edades que recibieron la vacuna, las principales reacciones en el lugar de la inyección fueron dolor (35% a 88%), enrojecimiento (5% a 40%) e hinchazón (4% a 35%). Alrededor del 6% de las personas vacunadas indicaron dolor intenso (dolor espontáneo o dolor que les impidió realizar sus actividades normales).¹⁰⁵ La vacuna bivalente (Cervarix) parece dar lugar a más eventos adversos en el lugar de la inyección que la vacuna tetravalente (Gardasil) (RR: 1,26, IC 95%: 1,19-1,33). Las personas que recibieron la vacuna nonavalente (Gardasil-9) fueron ligeramente más propensas a señalar dolor e hinchazón que las que recibieron la vacuna tetravalente (Gardasil) (RR: 1,06-1,39). Los hombres comunicaron un menor número de eventos adversos en el lugar de la inyección.¹⁰²

Reacciones sistémicas

Entre los eventos adversos sistémicos leves posiblemente relacionados con la vacunación figuran las siguientes reacciones: cefalea, mareos, mialgia, artralgia y síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos y dolor abdominal). La proporción de personas vacunadas que señalaron reacciones sistémicas fue del 69% para la vacuna bivalente Cervarix, del 49% para la vacuna Cecolin y del 55% para la vacuna tetravalente Gardasil.¹⁰⁴ Hay poca o ninguna diferencia en los eventos adversos sistémicos generales entre la vacuna nonavalente (Gardasil-9) y la vacuna tetravalente (Gardasil).¹⁰⁴ La vigilancia posterior a la comercialización ha indicado que las reacciones sistémicas señaladas generalmente son leves y remiten de manera espontánea. Como es el caso de numerosas vacunas, se han notificado casos de síncope posterior a la vacunación, pero con una preparación adecuada es posible reducir al mínimo la frecuencia de estos eventos y evitar las complicaciones. En el marco de la vacunación contra los VPH se han observado reacciones relacionadas con el estrés que puede sobrevenir al recibir una vacuna.¹⁰⁶

En los ensayos previos a la autorización no se registraron eventos adversos graves atribuibles a la vacuna tetravalente (Gardasil) o a la vacuna bivalente (Cervarix).¹⁰⁷ En el caso de la vacuna nonavalente, la tasa de eventos adversos graves atribuibles a la vacuna fue del <0,1%.¹⁰⁸ Una revisión sistemática de los estudios sobre la seguridad de las vacunas contra los VPH reveló poca o ninguna diferencia entre las personas que recibieron las vacunas bivalente (Cervarix y Cecolin), tetravalente (Gardasil) o nonavalente (Gardasil-9) con respecto a eventos adversos graves o a la aparición de nuevas enfermedades crónicas, incluidas las enfermedades autoinmunitarias.¹⁰⁴

Aunque ha habido algunos informes de casos de diversas enfermedades crónicas de nueva aparición después de la vacunación, incluidas las enfermedades autoinmunitarias, un estudio bien realizado sobre la vigilancia de la seguridad en la población posterior a la autorización no puso de manifiesto ninguna asociación entre las vacunas contra los VPH y esas enfermedades. Los datos son tranquilizadores en el sentido de que la vacunación contra los VPH no aumenta el riesgo de síndrome de Guillain-Barré, de parálisis de Bell, del síndrome de dolor regional complejo ni del síndrome de taquicardia ortostática postural.^{109, 110} Tampoco se encontró ninguna asociación entre la vacunación contra los VPH y la infertilidad.¹¹¹

Niños más pequeños

Hay pocos datos sobre la seguridad de la vacunación en los niños menores de 9 años. Sin embargo, en un ensayo controlado aleatorizado sobre la administración de 2 dosis de la vacuna bivalente (Cervarix) en niñas de 4 a 6 años, la vacuna tuvo un perfil de seguridad aceptable y produjo una respuesta inmunitaria fuerte y sostenida durante un periodo de seguimiento de 30 meses.¹¹²

Personas con infección por el VIH

Los datos sobre la administración de las vacunas contra los VPH con una pauta de 3 dosis a las mujeres,^{113, 114} los hombres¹¹⁵ y los niños (de 7 a 12 años)¹¹⁶ con infección por el VIH son tranquilizadores en cuanto a la seguridad, con pocos eventos adversos graves.¹¹⁷

Embarazo y lactancia

No se recomienda administrar vacunas contra los VPH a las embarazadas. Sin embargo, en 16 ensayos controlados aleatorizados que incluyeron a más de 25 000 participantes no se detectaron problemas concretos de seguridad en relación con el desenlace del embarazo, los abortos, los abortos espontáneos, los mortinatos o el desarrollo fetal.^{104, 118} Las vacunas contra los VPH administradas a las mujeres lactantes no afectan la seguridad de la lactancia materna para las madres o los lactantes.

Administración concomitante con otras vacunas

Según las indicaciones de la autorización,⁴⁶ algunas vacunas contra los VPH pueden administrarse al mismo tiempo que las vacunas antidiftérica, antitetánica y antitosferínica acelular del programa de vacunación sistemática sin que haya interferencia clínicamente significativa con la producción de anticuerpos contra alguno de los componentes de estas vacunas. Una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados¹¹⁹ concluyó que la respuesta inmunitaria no es inferior cuando las vacunas bivalente y tetravalente (Cervarix, Gardasil) se administran al mismo tiempo que otra vacuna, incluida la vacuna antimeningocócica conjugada. La administración concomitante tampoco da lugar a un aumento significativo de la reactogenicidad general, incluidos los eventos adversos locales y sistémicos. También se dispone de datos sobre la administración concomitante con las vacunas novalentes.¹²⁰ Cuando se administran al mismo tiempo que la vacuna contra la hepatitis B, la media geométrica de los títulos de anticuerpos contra los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B es significativamente menor, pero se desconoce la importancia clínica de esta observación.¹²¹

En el momento de la publicación del presente documento no había datos sobre la administración concomitante de las vacunas bivalentes Cecolin y Walrinvax ni de la vacuna tetravalente Cervavax con otros antígenos.

Intercambiabilidad

Solo se dispone de algunos datos sobre la seguridad y la inmunogenicidad de determinadas pautas de administración mixtas. Cuando se comparó una pauta de 1 dosis de la vacuna novalente (Gardasil-9) y 1 dosis de la vacuna bivalente (Cervarix) con una pauta de 2 dosis de la vacuna novalente, se observó una seropositividad del 100% para los 9 tipos de VPH incluidos en la vacuna novalente y un aumento de la media geométrica de los títulos en todos los grupos de estudio después de la segunda dosis.¹²²

Costoeficacia

El análisis mundial de la costoeficacia indica que la vacunación de las niñas preadolescentes generalmente es rentable para la prevención del cáncer de cuello uterino, particularmente en los entornos de escasos recursos donde la cobertura de las pruebas de detección y otras medidas de prevención y control del cáncer cervicouterino suele ser limitada.^{123, 124} A los precios actuales de las vacunas bivalentes y tetravalentes, la vacunación dirigida solo a las niñas es eficaz en función de los costos (en comparación con la ausencia de vacunación), independientemente de la pauta o la vacuna utilizada, incluso cuando se presupone que no hay protección cruzada ni protección colectiva. La vacunación contra los VPH se considera una de las intervenciones más rentables en materia de prevención de enfermedades no transmisibles.¹²⁵

Los modelos actuales, tanto en los países de ingresos altos como en los de ingresos medianos bajos, predicen que cambiar a una estrategia de vacunación contra los VPH basada en la vacuna novalente reduciría aún más la incidencia de las lesiones precancerosas del cuello uterino y del cáncer cervicouterino, pero tendría pocos efectos en las afecciones no cervicouterinas relacionadas con los VPH. Sin embargo, es importante destacar que el alcance de los beneficios acumulativos de la vacuna novalente en la prevención del cáncer cervicouterino depende en gran medida de las suposiciones con respecto al grado y la duración de la protección cruzada conferida por las vacunas bivalentes y tetravalentes. Las previsiones indican que la vacuna novalente permitirá evitar un mayor número de casos de cáncer cervicouterino, pero las vacunas bivalentes y tetravalentes que confieren un grado elevado de protección cruzada pueden prevenir un número considerable de casos y por lo tanto se considerarían vacunas de gran valor.^{126, 127}

La evaluación de la costoeficacia acumulativa de las diversas pautas de vacunación también depende de los supuestos sobre la duración de la protección. Dos modelos dinámicos han permitido predecir que si se parte del supuesto que la protección con las pautas de 2 dosis dirigidas solo a las mujeres durará 20 años o más, agregar una tercera dosis solo ayudaría a prevenir unos cuantos casos más. En los países de ingresos altos se ha considerado que agregar una tercera dosis no es rentable, partiendo de la base de que la protección durará de 10 a 20 años.¹²⁸ Los modelos que utilizan datos sobre la eficacia de una pauta de una sola dosis en la principal población objetivo han mostrado que si se supone que la protección durará al menos 20 años, agregar una segunda dosis no es rentable.¹²⁹

La estrategia de vacunación neutral en cuanto al género es menos rentable que la vacunación dirigida solo a las niñas. Si la cobertura de vacunación contra los VPH en las niñas es superior en un 50%, es poco probable que la vacunación dirigida a ambos sexos sea costoeficaz (en comparación con la vacunación dirigida solo a las niñas). Si la cobertura de vacunación de las niñas es inferior a este umbral del 50%, es posible que la vacunación de los niños sea costoeficaz en algunos entornos, lo que dependerá de los costos, las características epidemiológicas de las enfermedades relacionadas con los VPH tenidas en cuenta y las cuestiones programáticas.¹³⁰

Las previsiones indican que la vacunación de varias cohortes de edad tendrá efectos mucho más rápidos que la vacunación de una cohorte de una sola edad. Sin embargo, estos efectos podrían reducirse en los países donde la actividad sexual comienza a una edad precoz.¹³¹ La costoeficacia acumulativa disminuye para el grupo de edad ≥ 15 años, ya que la proporción de niñas que ya están infectadas en el momento de la vacunación es más importante. Los análisis indican que una estrategia de vacunación de varias

cohortes de edad con una pauta de 1 dosis puede salvar un número de vidas semejante a las que se salvarían con una pauta de 2 dosis, incluso si se supone una eficacia vacunal teórica ligeramente menor; indican asimismo que es una estrategia más eficaz, ya que se necesitan menos dosis para prevenir cada caso de cáncer de cuello uterino.¹²⁹

Posición de la OMS

El objetivo prioritario de la vacunación contra los VPH es prevenir el cáncer cervicouterino, que representa el 82% de todos los cánceres relacionados con los VPH.²⁹ En la Estrategia Mundial para Acelerar la Eliminación del Cáncer de Cuello Uterino como Problema de Salud Pública,⁴ concebida por la OMS en 2020, se recomienda que para el año 2030 se incluyan las vacunas contra los VPH en todos los programas nacionales de vacunación y que el 90% de todas las niñas sean vacunadas antes de los 15 años. La mejor manera de prevenir el cáncer de cuello uterino es vacunar a las niñas antes de que comiencen a ser sexualmente activas. Todas las vacunas bivalentes, tetravalentes y nonavalentes actualmente autorizadas contra los VPH tienen excelentes perfiles de seguridad y son muy eficaces o cumplen los criterios de los estudios de extrapolación.³⁶

Integración de la vacunación con otras medidas preventivas

La introducción de las vacunas contra los VPH se debe llevar a cabo en el marco de una estrategia coordinada e integral para prevenir el cáncer de cuello uterino y otras enfermedades causadas por estos virus. Esta estrategia debe incluir actividades educativas encaminadas a disminuir los comportamientos que aumentan el riesgo de contraer la infección por VPH, e información sobre el cribado, el diagnóstico y el tratamiento de las lesiones precancerosas, así como acerca del cáncer y los factores de riesgo. Se debe mejorar el acceso a los servicios de cribado y tratamiento de calidad. La vacunación contra los VPH es una intervención de prevención primaria y no elimina la necesidad de realizar pruebas de detección ulteriores a lo largo de la vida, ya que las vacunas actuales no protegen contra todos los tipos de VPH de alto riesgo y solo tendrán un efecto limitado sobre la enfermedad en las mujeres no vacunadas y en aquellas que recibieron la vacuna a una edad más avanzada. Es conveniente buscar oportunidades para integrar la vacunación contra los VPH con otras intervenciones de vacunación o de salud¹³² dirigidas a los adolescentes en el marco de los programas de salud escolar¹³³ o de los servicios de salud dirigidos a los adolescentes. Sin embargo, no se debe aplazar la introducción de la vacunación contra los VPH por la razón de que otras intervenciones pertinentes no puedan ponerse en marcha al mismo tiempo. No es necesario realizar pruebas de detección de las infecciones por VPH o VIH antes de la vacunación contra los VPH.

Estrategias de vacunación

La vacunación contra los VPH puede introducirse mediante una combinación de estrategias de distribución, por ejemplo, a través de los establecimientos de salud o las escuelas, o bien, en las campañas o actividades de extensión comunitarias.¹³⁴ Los países deben utilizar enfoques que sean a) compatibles con su infraestructura de distribución y su capacidad en materia de cadena de frío, b) asequibles y sostenibles, y c) capaces de lograr la mayor cobertura posible. La introducción gradual solo debe contemplarse a corto plazo cuando el tamaño de la población o las limitaciones de recursos no permitan proceder a la puesta en práctica a escala nacional en un solo año civil.

El objetivo principal de los programas de lucha contra los VPH es lograr la mayor protección posible de las niñas antes de que cumplan 15 años de edad; por lo tanto, se deben ofrecer muchas oportunidades para que las niñas reciban las dosis necesarias de la vacuna contra los VPH.

Debido a la mayor protección directa y colectiva que proporciona, la vacunación de rescate de varias cohortes de niñas de 9 a 18 años en el momento de la introducción de la vacuna contra los VPH tiene efectos más rápidos e importantes en la población.¹³⁵ Esta estrategia es costoeficaz, permite realizar economías de escala en la prestación y confiere mayor resiliencia a los programas frente a las posibles interrupciones en la vacunación.

Grupos destinatarios principales y secundarios

Para la prevención del cáncer cervicouterino la OMS recomienda dirigir la vacunación contra los VPH principalmente a las niñas de 9 a 14 años antes de que comiencen a tener relaciones sexuales. Los programas de vacunación contra los VPH deben dar prioridad a alcanzar una cobertura elevada desde el momento en que se introduce la vacuna. Una cobertura superior al 80% en las niñas también reduce el riesgo de infección por VPH en los niños.¹³⁶

La vacunación de los grupos destinatarios secundarios, por ejemplo, las mujeres ≥ 15 años, los niños, los hombres y los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres solo se recomienda si es factible y asequible, y si no desvía recursos necesarios para la vacunación del grupo destinatario principal o la ejecución de programas eficaces de detección del cáncer cervicouterino.

Pauta de vacunación

Pauta de dos dosis. A la vista de los datos actuales, se recomienda utilizar una pauta de 2 dosis en el principal grupo destinatario a partir de los 9 años de edad y en todos los grupos de mayor edad para los cuales están autorizadas las vacunas contra los VPH. El intervalo entre la primera y la segunda dosis es de al menos 6 meses. Con un intervalo de 12 meses la media geométrica de los títulos de anticuerpos producidos es más elevada¹³⁷ y se recomienda por razones programáticas y de eficacia. No hay un intervalo máximo recomendado entre las dosis y se pueden considerar intervalos más largos de hasta 3 o 5 años si es útil desde el punto de vista programático.

Pauta de una sola dosis. La pauta de una sola dosis se puede utilizar para indicaciones no autorizadas en las niñas y los niños de 9 a 20 años.

Los datos actuales permiten suponer que la eficacia y la duración de la protección que ofrece una sola dosis son análogas a las de una pauta de 2 dosis, y que la pauta de una sola dosis puede ofrecer ventajas a nivel programático, una solución más eficiente y asequible, y contribuir a una mejor cobertura.¹³⁸ Desde el punto de vista de la salud pública, la pauta de una sola dosis puede presentar ventajas considerables que superen el posible riesgo de una disminución del grado de protección si la eficacia vacunal disminuye con el tiempo, aunque actualmente no hay evidencias que indiquen que este sea el caso.

Pauta de vacunación para las personas inmunodeprimidas. Las personas inmunodeprimidas o con infección por el VIH (cualquiera que sea su edad o estado con respecto al tratamiento antirretrovírico) deberían recibir al menos dos dosis de la vacuna contra los VPH (espaciadas al menos 6 meses) y, de ser posible, tres dosis.

Elección de la vacuna contra los VPH

Los datos actuales indican que, desde el punto de vista de la salud pública, todas las vacunas bivalentes, tetravalentes y nonavalentes actualmente autorizadas presentan una inmunogenicidad y una eficacia teórica y real semejantes para prevenir las lesiones precancerosas y el cáncer de cuello uterino, los cuales son debidos principalmente al VPH16 y al VPH18.¹³⁹ La elección de la vacuna debe basarse en la evaluación de los datos pertinentes a nivel local y en diversos factores, entre ellos: la magnitud del problema predominante de salud pública asociado a los VPH (cáncer cervicouterino, otros cánceres asociados a los VPH, verrugas anogenitales); el grupo de población para el cual ha sido aprobada la vacuna; las características del producto, incluidos los datos sobre la eficacia de una sola dosis; el precio; y los aspectos programáticos.

Para las pautas de una sola dosis se recomienda utilizar las vacunas para las cuales se dispone de los datos de la eficacia o de los datos procedentes de los estudios de extrapolación.¹⁴⁰ Estos últimos se refieren a las evidencias de que las concentraciones máxima y estable de anticuerpos inducidos por la vacuna a los 24 meses son semejantes a los producidos por las vacunas cuya eficacia con una sola dosis ha sido comprobada.³⁶

Vacunación de grupos de población específicos

Las mujeres y los hombres inmunodeprimidos, incluidos quienes tienen la infección por el VIH, así como los niños y adolescentes que han sufrido abusos sexuales, presentan un mayor riesgo de contraer enfermedades relacionadas con los VPH. Se recomienda dar prioridad a estas personas para recibir la vacuna contra los VPH en el marco del programa de salud pública.

Los viajeros y los trabajadores de la salud no presentan un mayor riesgo de contraer una infección por VPH y están sujetos a las mismas recomendaciones en materia de vacunación que la población general.

Administración concomitante con otras vacunas

Las vacunas contra los VPH se pueden administrar al mismo tiempo que otras vacunas, elaboradas con virus vivos o muertos, utilizando jeringas distintas y lugares de inyección diferentes. Se debe considerar la administración concomitante de una dosis de refuerzo de la vacuna contra el tétanos y la difteria a fin de mejorar la eficiencia de los programas y evitar que se desaprovechen oportunidades para recibir las vacunas.

Intercambiabilidad de las vacunas contra los VPH

Las vacunas contra los VPH tienen propiedades, componentes e indicaciones diferentes y, en los países donde se utilizan varias de estas vacunas, se debe hacer todo lo posible por administrar la misma vacuna en cada dosis cuando se emplea una pauta de varias dosis. Sin embargo, si la vacuna utilizada para una o varias dosis anteriores no se conoce o no se dispone de ella, se puede administrar cualquier vacuna contra los VPH para completar la pauta de vacunación recomendada.

Seguridad

Las vacunas contra los VPH son seguras y bien toleradas, y se pueden administrar a las personas inmunodeprimidas o con infección por el VIH. Los eventos adversos posteriores a la vacunación contra los VPH son generalmente leves y de corta duración. Las vacunas contra los VPH no se deben administrar a las personas que hayan presentado una reacción alérgica grave a una dosis previa de vacuna contra los VPH o a alguno de sus componentes. Los datos sobre la seguridad de la vacunación contra los VPH en el embarazo son tranquilizadores pero escasos. A falta de estudios bien controlados en las embarazadas, como medida de precaución no se recomienda administrar la vacuna contra los VPH durante el embarazo. Si el embarazo ocurre después de la primera dosis, conviene posponer la siguiente dosis hasta después del embarazo. La interrupción del embarazo no está indicada si la vacunación se llevó a cabo inadvertidamente durante el embarazo. La lactancia materna no es una contraindicación para la vacunación contra los VPH. Para prevenir los síncope, las personas vacunadas deben permanecer sentadas y bajo observación durante 15 minutos después de recibir la vacuna.

Vigilancia

Es conveniente vigilar la cobertura de la vacunación contra los VPH, que debe incorporarse a los sistemas nacionales de notificación de datos de vacunación, los registros de vacunación y las encuestas periódicas.¹⁴¹

Se puede obtener una primera indicación de la eficacia de la vacuna vigilando la prevalencia de la infección por cada tipo de VPH y, en el caso de algunas vacunas, también la incidencia de las verrugas anogenitales entre las mujeres jóvenes sexualmente activas. Esta vigilancia exige una asignación considerable de recursos financieros y del sistema de salud durante al menos 5 a 10 años, por lo que no es adecuada ni necesaria en todos los países.¹⁴² Sin embargo, todos los países deberían examinar la posibilidad de establecer registros del cáncer en la población o registros específicos del cáncer cervicouterino¹⁴³ y reforzar los vínculos entre los servicios de vacunación y cribado y los registros del cáncer a fin de medir los efectos de los programas de vacunación y de prevención del cáncer cervicouterino.

Como en el caso de otras vacunas, es recomendable implantar un sistema de vigilancia de la seguridad de las vacunas contra los VPH. La investigación rápida y rigurosa de todos los eventos adversos graves que pudieran estar relacionados con estas vacunas también ayuda a mantener la confianza en el programa de vacunación.

Prioridades de investigación

Es conveniente generar datos suplementarios sobre la inmunogenicidad a largo plazo, la eficacia teórica y real, y la duración de la protección de las pautas de una sola dosis de la vacuna contra los VPH en 1) las niñas de 9 a 14 años, 2) los niños, 3) las mujeres y los hombres mayores, y 4) los niños menores de 9 años de edad. Es prioritario recoger datos sobre la respuesta inmunitaria y la

eficacia de las pautas de dosis reducidas en las personas inmunodeprimidas y las personas con infección por el VIH, en particular aquellas que recibieron una sola dosis de la vacuna antes de la seroconversión al VIH.

Se deben llevar a cabo trabajos de investigación en materia de ejecución a fin de concebir estrategias para mejorar y mantener la aceptación de las vacunas contra los VPH, en particular en los grupos de población de alto riesgo. Estos trabajos deben tener en cuenta la pauta vacunal elegida, así como el contexto más amplio del reforzamiento de la vacunación a lo largo de la vida, la atención primaria de salud general destinada a los adolescentes y las pruebas de detección del cáncer de cuello uterino. □

-
- 1 WHO vaccine position papers. Ginebra, Organización Mundial de la Salud (www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/position-papers, consultado en agosto de 2022).
 - 2 Guidance for the development of evidence-based vaccine-related recommendations. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2017 (www.who.int/publications/m/item/guidance-for-the-development-of-evidence-based-vaccine-related-recommendations, consultado en agosto de 2022).
 - 3 WHO position paper process. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2020 (www.who.int/publications/m/item/who-position-paper-process, consultado en agosto de 2022).
-
- 4 Estrategia mundial para acelerar la eliminación del cáncer del cuello uterino como problema de salud pública. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2020 (<https://www.who.int/es/publications/i/item/9789240014107> <https://www.who.int/initiatives/cervical-cancer-elimination-initiative#cms>, consultado en agosto de 2022).
 - 5 Brisson M et al. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet*. 2020; 395(10224):575-590.
 - 6 Canfell K et al. Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet*. 2020; 395: 591–603
 - 7 Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization (<https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization>, consultado en agosto de 2022).
 - 8 Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. *Weekly Epidemiological Record*. 2017; 92(19): 241–268.
 - 9 Las recomendaciones que figuran en el presente documento se basan en las orientaciones de expertos independientes que examinaron las mejores evidencias disponibles, un análisis de la relación entre los riesgos y los beneficios, y otros factores, según correspondiera. Este documento puede incluir recomendaciones sobre la utilización de productos medicinales para una indicación, formulación, pauta posológica, grupo de población u otros parámetros no incluidos en las indicaciones aprobadas. Las partes interesadas pertinentes deben familiarizarse con los requisitos legales y éticos nacionales aplicables. La OMS no se hace responsable de la adquisición, distribución o administración de los productos, sea cual sea el uso que se les dé.
-
- 10 Bosch FX et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*, 2002;55(4):244–265.
 - 11 Human papillomavirus reference clones. Estocolmo: International Human Papillomavirus Reference Center (https://www.hpvcenter.se/human_reference_clones/, consultado en agosto de 2022).
 - 12 IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. A review of human carcinogens. Part B: Biological agents. Vol. 100B. Lyon: Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer; 2012.
 - 13 Demarco M et al. A study of type-specific HPV natural history and implications for contemporary cervical cancer screening programs. *EClinicalMedicine*. 2020; 22:100293.
 - 14 Bruni L et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*. 2010;202(12):1789–1799.
-
- 15 Insinga RP et al. Progression and regression of incident cervical HPV 6, 11, 16 and 18 infections in young women. *Infectious Agents and Cancer*. 2007; Vol 2:15.
 - 16 Vardas E et al. External genital human papillomavirus prevalence and associated factors among heterosexual men on 5 continents. *JID*. 2011;203(1):58–65.
 - 17 Olesen TB et al. Human papillomavirus prevalence among men in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2014;Sep;90(6):455-62
 - 18 Smith JS et al. Age-specific prevalence of human papillomavirus infection in males: a global review. *J Adolesc Health*. 2011;48(6):540–552.
 - 19 Okoye JO et al. Prevalence of high-risk HPV genotypes in sub-Saharan Africa according to HIV status: a 20-year systematic review. *Epidemiol Health*. 2021;43:e2021039.
 - 20 Bogale AL et al. Molecular epidemiology of human papillomavirus among HIV infected women in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Virology*. 2020;17:179.
 - 21 Clifford GM et al. Carcinogenicity of human papillomavirus (HPV) types in HIV-positive women: a meta-analysis from HPV infection to cervical cancer. *Clin Infect Dis*. 2017;64(9):1228-1235.
 - 22 Kelly H et al. Association of antiretroviral therapy with high-risk human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, and invasive cervical cancer in women living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2018;5(1):e45-e58.
-
- 23 Farahmand M et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection in different anatomical sites among men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2021;31(6):e2219.
 - 24 Marra E et al. Type-specific anal human papillomavirus prevalence among men, according to sexual preference and HIV status: a systematic literature review and meta-analysis. *J Infect Dis*. 2019;219(4):590-598.
 - 25 Wei F et al. Epidemiology of anal human papillomavirus infection and high-grade squamous intraepithelial lesions in 29 900 men according to HIV status, sexuality, and age: a collaborative pooled analysis of 64 studies. *Lancet HIV*. 2021;8(9):e531-e543.
 - 26 Unger E et al. Anogenital human papillomavirus in sexually abused and nonabused children: a multicenter study. *Pediatrics*. 2011;128(3):e658-65
 - 27 Awasthi S et al. Anogenital warts and relationship to child sexual abuse: Systematic review and meta-analysis. *Pediatr Dermatol*. 2021;38(4):842-850
 - 28 Wingood G et al. Association of sexual abuse with incident high-risk human papillomavirus infection among young African-American women. *Sex Transm Dis*. 2009;36(12):784–786.
 - 29 de Martel C et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e180-e190.
 - 30 Sung H et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249.
 - 31 de Sanjose S et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncology*. 2010;11:1048–1056.
-
- 32 Serrano B et al. Human papillomavirus genotype attribution for HPVs 6,11,16,18,31,33,45,52 and 58 in female anogenital lesions. *Eur J Cancer*. 2015;51(13):1732-41.
 - 33 Khalil IA et al. Age-specific burden of cervical cancer associated with HIV: a global analysis with a focus on sub-Saharan Africa. *Int J Cancer*. 2022;150(5):761-772.
 - 34 Ferlay J et al. Global cancer observatory: cancer today. Lyon, Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (<https://gco.iarc.fr/today>, consultado en agosto de 2022).
 - 35 Patel H et al. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infectious Diseases*. 2013;13:39.
-
- 36 Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of recombinant human papillomavirus virus-like particle vaccines. WHO Technical Report Series, No.999, Annex 4. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2016 (<https://www.who.int/publications/m/item/recombinant-hpv-like-particle-vaccines-annex-4-trs-no-999>, consultado en agosto de 2022).
 - 37 Denny LA et al. Human papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression. *Vaccine*. 2012;30S:F168-74.
-
- 38 Stelzle D et al. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV. *Lancet Glob Health*. 2021;9(2):e161-e169.
 - 39 Benedict JJ, Derkay CS. Recurrent respiratory papillomatosis: a 2020 perspective. *Laryngoscope Invest Otolaryngol*. 2021;6(2):340-345.
 - 40 Stanley MA. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(2):215–222.
 - 41 Giuliano A et al. Seroconversion following anal and genital HPV infection in men: The HIM study. *Papillomavirus Res*. 2015 Dec;1:109–115
 - 42 Stanley MA et al. Host responses to infection with human papillomavirus. *Curr Probl Dermatol*. 2014;45:58–74.

- 43IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: human papillomaviruses. Vol. 90. Lyon, Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, 2007.
- 44Cervical cancer screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Vol. 18. Lyon, Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, 2022 (<https://publications.iarc.fr/604>).
- 45WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2021.
- 46List of prequalified vaccines. Ginebra, Organización Mundial de la Salud (https://extranet.who.int/gavi/PQ_Web/, consultado en agosto de 2022).
- 47Introduction of HPV (human papillomavirus) vaccine. Ginebra, Organización Mundial de la Salud (https://immunizationdata.who.int/pages/vaccine-intro-by-antigen/hpv.html?ISO_3_CODE=&YEAR=, consultado en noviembre de 2022).
- 48Efficacy, effectiveness and immunogenicity of one dose of HPV vaccine compared with no vaccination, two doses, or three doses. Cochrane Response March 2022 ([https://cdn-auth-cms.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-\(hpv\)/systematic-review-of-1-dose-of-hpv-vaccine14d7ee3-e409-4a1a-afd9-c3e7e0dd2bd9.pdf](https://cdn-auth-cms.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-(hpv)/systematic-review-of-1-dose-of-hpv-vaccine14d7ee3-e409-4a1a-afd9-c3e7e0dd2bd9.pdf), consultado en noviembre de 2022).
- 49Tew JG, Phipps RP, Mandel TE. The maintenance and regulation of the humoral immune response: persisting antigen and the role of follicular antigen-binding dendritic cells as accessory cells. *Immunol Rev.* 1980;53:175-201.
- 50Man I. Human papillomavirus genotype replacement: still too early to tell? *Journal of Infectious Diseases.* 2021;224(3):481-491.
- 51Schiller JT et al. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine.* 2012;30(Suppl 5):F123-38.
- 52Kjaer SK et al. Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four Nordic countries. *EClinicalMedicine.* 2020;23:100401.
- 53Mariz FC et al. Sustainability of neutralising antibodies induced by bivalent or quadrivalent HPV vaccines and correlation with efficacy: a combined follow-up analysis of data from two randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trials. *Lancet Infectious Diseases.* 2021;21(10):1458-1468.
- 54Einstein M. Comparison of long-term immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine in healthy women aged 18-45 years: end-of-study analysis of a phase III randomized trial. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(12):3435-3445.
- 55D'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). En: Evidence based recommendations on human papilloma virus (HPV) schedules: Background paper for SAGE discussions. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2014: Annex 1.
- 56Grading of scientific evidence. Table II: Immunogenicity of 2 vs. 3 doses of HPV vaccination in immunocompetent girls. Ginebra, Organización Mundial de la Salud ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-\(hpv\)/hpv-grad-immunogenicity-2vs3-immunocompetent.pdf?sfvrsn=63892fdb_2](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-(hpv)/hpv-grad-immunogenicity-2vs3-immunocompetent.pdf?sfvrsn=63892fdb_2), consultado en agosto de 2022).
- 57Dobson SRM 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):1793-1802.
- 58Romanowski B 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. *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* 2016;12(1):20-9.
- 59Iversen OE et al. Immunogenicity of the 9-valent HPV vaccine using 2-dose regimens in girls and boys vs a 3-dose regimen in women. *JAMA.* 2016;316(22):2411-2421.
- 60Puthanakit T 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.
- 61Arbyn M et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5:CD009069.
- 62Qiao YL et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an Escherichia coli-produced bivalent human papillomavirus vaccine: an interim analysis of a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2020;112:145-153.
- 63Kjaer SK et al. A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. *Cancer Prev Res.* 2009;2:868-878.
- 64Xu L et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent vulval and vaginal cancer and their precursors. *Expert Rev Vaccines.* 2019;18(1):1157-66.
- 65Lehtinen M et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:89-99.
- 66Hildesheim A 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):5087-5097.
- 67Lang Kuhs KA et al. Effect of different human papillomavirus serological and DNA criteria on vaccine efficacy estimates. *Am J Epidemiol.* 2014;180(6):599-607.
- 68Bergman H et al. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;11:CD013479.
- 69Drolet M et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2019; 394:497-509.
- 70Rosenblum HG et al. Declines in prevalence of human papillomavirus vaccine-type infection among females after introduction of vaccine — United States, 2003-2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70:415-420.
- 71Tabrizi 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.
- 72Palmer T et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunization with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ.* 2019;365:1161.
- 73Lei J et al. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *N Engl J Med.* 2020;383:1340.
- 74Falcone M et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *Lancet.* 2021;398(10316):2084-92.
- 75McCormack PL. Quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine (Gardasil®): a review of its use in the prevention of premalignant anogenital lesions, cervical and anal cancers, and genital warts. *Drugs.* 2014;74(11):1253-1283.
- 76Protection against anogenital warts conferred by HPV vaccination in immunocompetent girls. Ginebra, Organización Mundial de la Salud ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-\(hpv\)/hpv-grad-protection-warts-immunocompetent.pdf?sfvrsn=cf166642_2](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-(hpv)/hpv-grad-protection-warts-immunocompetent.pdf?sfvrsn=cf166642_2), consultado en agosto de 2022).
- 77Bollerup S et al. Significant reduction in the incidence of genital warts in young men 5 years into the Danish human papillomavirus vaccination program for girls and women. *Sex Transm Dis.* 2016;43:238e42.
- 78Ali H et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ.* 2013;346:f2032.
- 79Herrero R et al. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLoS One.* 2013;8:e68329.
- 80Barnabas RV et al. Efficacy of single-dose HPV vaccination among young African women. Efficacy of single-dose human papillomavirus vaccination among young African women. *NEJM Evid.* 2022;1(5).
- 81Watson-Jones D et al. Immunogenicity and safety of one-dose human papillomavirus vaccine compared with two or three doses in Tanzanian girls (DoRIS): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Summit.* 2022;10(10):E1473-E1484.
- 82Whitworth HS et al. Efficacy and immunogenicity of a single dose of human papillomavirus vaccine compared to no vaccination or standard three and two-dose vaccination regimens: a systematic review of evidence from clinical trials. *Vaccine.* 2020;38;6:1302-1314.
- 83Single Dose HPV Vaccine Evaluation Consortium. Review of the current published evidence for single-dose HPV vaccination, 4th edition. PATH; 2022 (<https://www.path.org/resources/review-current-published-evidence-single-dose-hpv-vaccination/>; consultado en agosto de 2022).

- 85Levin MJ et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in HIV-infected children 7 to 12 years old. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55(2):197-204
- 86Weinberg A et al. Humoral, mucosal, and cell-mediated immunity against vaccine and nonvaccine genotypes after administration of quadrivalent human papillomavirus vaccine to HIV-infected children. *J Infect Dis*. 2012 Oct 15;206(8):1309-1318
- 87Denny L et al. Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in HIV-positive women in South Africa: a partially-blind randomized placebo-controlled study. *Vaccine*. 2013;31(48):5745-53.
- 88Toft L et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of Cervarix and Gardasil human papillomavirus vaccines in HIV-infected adults: a randomized, double-blind clinical trial. *Hum Vaccine Immunother*. 2014;209:1165-1173.
- 89Faust H et al. Human papillomavirus neutralizing and cross-reactive antibodies induced in HIV-positive subjects after vaccination with quadrivalent and bivalent HPV vaccines. *Vaccine*. 2016 Mar 18;34(13):1559-1565.
- 90WHO Grading of scientific evidence – table VI: Efficacy of HPV vaccination in HIV infected girls. Se puede consultar en: https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_Docs_Ppt_Oct2016/10_session_HPV/Oct2016_session10_HPV_rct.pdf, consultado en agosto de 2022.
- 91Machlek D et al. Impact of one and two human papillomavirus (HPV) vaccine doses on community-level HPV prevalence in South African adolescent girls: study protocol and rationale for a pragmatic before-after design. *BMJ Open*. 2022;12(2):e059968.
-
- 92Malagon T et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:781-789.
- 93Kreimer AR et al. Evaluation of durability of a single dose of the bivalent HPV vaccine: the CVT trial. *J Natl Cancer Inst*. 2020;112(10):1038-1046.
- 94Brown DR et al. Systematic literature review of cross-protective effects of HPV vaccines based on data from randomized clinical trials and real-world evidence. *Vaccine*. 2021;39:2224-2236.
- 95Schwarz T et al. A ten-year study of immunogenicity and safety of the AS04-HPV-16/18 vaccine in adolescent girls aged 10-14 years. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(7-8):1970-1979.
- 96Kjaer S et al. Long-term effectiveness of the 9-valent human papillomavirus vaccine in Scandinavian women: interim analysis after 8 years of follow-up. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17:943-9.
-
- 97Kjaer S et al. A 12-year follow-up on the long-term effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in 4 Nordic countries. *Clinical Infectious Diseases*. 2018;66(3):339-345.
- 98Basu P et al. Vaccine efficacy against persistent human papillomavirus (HPV) 16/18 infection at 10 years after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncology*. 2021;22(11):1518-1529.
- 99Das R et al. Effectiveness, immunogenicity, and safety of Gardasil™ in pre-adolescents and adolescents – 10 years of follow-up. Presentado en: Eurogin 2016; June 2016; Salzburgo, Austria. (<https://www.eurogin.com/content/dam/Informa/eurogin/previous/EUROGIN-2016.pdf>, consultado en agosto de 2022).
- 100 Goldstone SE et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent HPV vaccine in men: results of an open-label, long-term extension of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(3):413-425.
- 101 Duration of protection conferred by HPV vaccination in immunocompetent females. Ginebra, Organización Mundial de la Salud ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-\(hvp\)/hvp-grad-duration-immunocompetent.pdf?sfvrsn=76d0d1ce_2](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-(hvp)/hvp-grad-duration-immunocompetent.pdf?sfvrsn=76d0d1ce_2), consultado en agosto de 2022).
-
- 102 Observed rate of vaccine reactions: human papilloma virus vaccine. Ginebra, Organización Mundial de la Salud; 2017 (https://cdn.who.int/media/docs/default-source/pvg/global-vaccine-safety/hpv-vaccine-rates-information-sheet-1217.pdf?sfvrsn=15d7ba4_4&download=true, consultado en agosto de 2022).
- 103 Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Safety of HPV vaccines. Ginebra, Organización Mundial de la Salud (<https://www.who.int/groups/global-advisory-committee-on-vaccine-safety/topics/human-papillomavirus-vaccines/safety>, consultado en agosto de 2022).
- 104 Henschke N et al. Effects of human papillomavirus (HPV) vaccination programmes on community rates of HPV-related disease and harms from vaccination. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022;5.
- 105 Einstein MH et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine: follow-up from months 12-24 in a phase III randomized study of healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin*. 2011;7:1343-1358.
- 106 Immunization stress-related response: a manual for program managers and health professionals to prevent, identify and respond to stress-related responses following immunization. Ginebra, Organización Mundial de la Salud (<https://www.who.int/publications/i/item/9789241515948>; consultado en agosto de 2022).
-
- 107 Safety of HPV vaccination in adolescent girls. Ginebra, Organización Mundial de la Salud ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-\(hvp\)/hvp-grad-safety.pdf?sfvrsn=b1f4c1b2_2](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-(hvp)/hvp-grad-safety.pdf?sfvrsn=b1f4c1b2_2), consultado en agosto de 2022).
- 108 Moreira ED et al. Safety profile of the 9-valent HPV vaccine: a combined analysis of 7 phase III clinical trials. *Pediatrics*. 2016;138(2).
- 109 Andrews N. No increased risk of Guillain-Barré syndrome after human papilloma virus vaccine: a self-controlled case-series study in England. *Vaccine*. 2017;35(13):1729-1732.
- 110 Angelo MG et al. Post-licensure safety surveillance for human papillomavirus-16/18-AS04-adjuvanted vaccine: more than 4 years of experience. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23(5):456-465.
- 111 Human papilloma virus vaccines and infertility. *Weekly epidemiological record*. 2017;92(28):393-404.
- 112 Lin L et al. Long-term immunogenicity and safety of the AS04-adjuvanted human papillomavirus-16/18 vaccine in four- to six-year-old girls: three-year follow-up of a randomized phase III trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(10):1061-1067.
- 113 Kojic EM et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected women. *Clin Infect Dis*. 2014;59(1):127-135.
- 114 Kahn JA et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus 6, 11, 16, 18 vaccine in HIV infected young women. *Clin Infect Dis*. 2013;57(5):735-744.
- 115 Wilkin T et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J Infect Dis*. 2010;202:1246-1253.
- 116 Levin MJ et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in HIV-infected children 7 to 12 years old. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010; 55(2):197-204.
- 117 Safety of HPV vaccination in HIV infected girls. Ginebra, Organización Mundial de la Salud ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-\(hvp\)/hvp-grad-efficacy-hiv.pdf?sfvrsn=ff4a5b5c_2](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-(hvp)/hvp-grad-efficacy-hiv.pdf?sfvrsn=ff4a5b5c_2), consultado en agosto de 2022).
-
- 118 Scheller NM et al. Quadrivalent HPV vaccination and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2017;376:1223-33.
- 119 Noronha AS et al. Systematic review of human papillomavirus vaccine coadministration. *Vaccine*. 2014;32(23):2670-2674.
- 120 Schilling A et al. Coadministration of a 9-valent human papillomavirus vaccine with meningococcal and Tdap vaccines. *Pediatrics*. 2015 Sep;136(3):e563-72.
- 121 Gilca V et al. Immunogenicity of quadrivalent HPV and combined hepatitis A and B vaccine when co-administered or administered one month apart to 9-10 year-old girls according to 0-6 month schedule. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2014;10(8):2438-2445.
- 122 Gilca V et al. Immunogenicity and safety of a mixed vaccination schedule with one dose of nonavalent and one dose of bivalent HPV vaccine versus two doses of nonavalent vaccine. A randomized clinical trial. *Vaccine*. 2018;36(46):7017-7024.
-
- 123 Modelling estimates of the incremental effectiveness & cost-effectiveness of HPV vaccination. Ginebra, Organización Mundial de la Salud (https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_Docs_Ppt_Oct2016/10_session_HPV/Oct2016_session10_HPV_CEA-ICER.pdf, consultado en agosto de 2022).
- 124 Abbas KM et al. Effects of updated demography, disability weights, and cervical cancer burden on estimates of human papillomavirus vaccination impact at the global, regional, and national levels: a PRIME modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(4):e536-e544.

- 125 WHO NCD Best buys (Cervical cancer HPV vaccination). Updated Appendix 3 to the Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2013-2020. Ginebra, Organización Mundial de la Salud; 2017 (https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ncds/mnd/2022_discussion_paper_final.pdf?sfvrsn=78343686_7, consultado en agosto de 2022).
- 126 SAGE evidence to recommendations framework. Ginebra, Organización Mundial de la Salud ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-\(hvp\)/hvp-choice-recommendation-table.pdf?sfvrsn=26c8cfb6_2](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-(hvp)/hvp-choice-recommendation-table.pdf?sfvrsn=26c8cfb6_2), consultado en agosto de 2022).
- 127 Burger EA et al. Choosing the optimal HPV vaccine: the health impact and economic value of the nonavalent and bivalent HPV vaccines in 48 Gavi-eligible countries. *Int J Cancer*. 2021;148(4):932-940.
- 128 Jit M et al. Comparison of two dose and three dose human papillomavirus vaccine schedules: cost effectiveness analysis based on transmission model. *BMJ*. 2015;350:g7584.
- 129 Prem K et al. Global impact and cost-effectiveness of one-dose versus two-dose human papillomavirus vaccination schedules: a comparative modelling analysis. En proceso de publicación. (Edición preliminar: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.08.21251186v2>, consultado en agosto de 2022).
-
- 130 Drolet M et al. Optimal human papillomavirus vaccination strategies to prevent cervical cancer in low-income and middle-income countries in the context of limited resources: a mathematical modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(11):1598-1610.
- 131 Jit M et al. Potential lives saved in 73 countries by adopting multi-cohort vaccination of 9–14-year-old girls against human papillomavirus. *Int J Cancer*. 2018;143:317–23.
-
- 132 Opciones para vincular las intervenciones relativas a la salud de los adolescentes con la vacunación contra el virus del papiloma humano. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2014 (<https://www.who.int/es/publications/m/item/options-for-linking-health-interventions-for-adolescents-with-hpv-vaccination>, consultado en agosto de 2022).
- 133 Guideline on school health services. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240029392>, consultado en agosto de 2022).
- 134 Guide to introducing HPV vaccine into national immunization programmes. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2016 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/253123/1/9789241549769-eng.pdf?ua=1>, consultado en agosto de 2022).
- 135 SAGE evidence to recommendations framework. Ginebra, Organización Mundial de la Salud ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-\(hvp\)/hvp-female-age-cohorts-recommendation-table.pdf?sfvrsn=353b978_2](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-(hvp)/hvp-female-age-cohorts-recommendation-table.pdf?sfvrsn=353b978_2)), consultado en agosto de 2022.
- 136 SAGE evidence to recommendations framework. Ginebra, Organización Mundial de la Salud ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-\(hvp\)/hvp-gender-recommendation-table.pdf?sfvrsn=40027bd2_2](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-(hvp)/hvp-gender-recommendation-table.pdf?sfvrsn=40027bd2_2), consultado en agosto de 2022).
-
- 137 Longer interval versus shorter interval between two HPV vaccine doses. Londres: The Cochrane Collaboration; 2019 (https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_Docs_Ppt_Oct2019/5_session_HPV_vaccine/Oct2019_session5_longer-interval_vs_shorter-interval_HPV_vaccines.pdf, consultado en agosto de 2022).
- 138 Evidence to recommendation table on 0 vs 1 dose and 1 vs 2 or more doses of HPV vaccine. In HPV WG Report to SAGE. Se puede consultar en: [https://cdn-auth-cms.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-\(hvp\)/hvp-background-document--report-march-2022.pdf](https://cdn-auth-cms.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-(hvp)/hvp-background-document--report-march-2022.pdf), consultado en noviembre de 2022.
- 139 SAGE evidence to recommendations framework. Ginebra, Organización Mundial de la Salud ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-\(hvp\)/hvp-choice-recommendation-table.pdf?sfvrsn=26c8cfb6_2](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-(hvp)/hvp-choice-recommendation-table.pdf?sfvrsn=26c8cfb6_2), consultado en agosto de 2022).
-
- 140 Hasta la fecha, los productos cuyos datos de eficacia e inmunogenicidad respaldan la utilización de una pauta de una sola dosis son Cervarix, Gardasil y Gardasil-9.
- 141 Human papillomavirus (HPV) vaccine coverage monitoring manual. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2020 (<https://www.who.int/publications/i/item/hpv-vaccine-coverage-monitoring-manual>, consultado en noviembre de 2022).
- 142 Report of the meeting on HPV Vaccine Coverage and Impact Monitoring 16-17 November 2009 Geneva, Switzerland. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2010 (https://www.who.int/publications/i/item/WHO_IVB_10.05, consultado en agosto de 2022).
- 143 Planning and developing population-based cancer registration in low- and middle-income settings. IARC Technical Publication No. 43. Lyon, Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, 2014 (<http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/treport-pub/treport-pub43/index.php>, consultado en agosto de 2022).