



ARTÍCULO ESPECIAL

# Diez años de vacunación frente al virus del papiloma humano. De la dermatología a la oncología a través de la infectología



Fernando A. Moraga-Llop

Asociación Española de Vacunología, Barcelona, España

Recibido el 15 de octubre de 2017; aceptado el 19 de diciembre de 2017

Disponible en Internet el 7 de febrero de 2018

## PALABRAS CLAVE

Virus del papiloma humano;  
Vacunas frente al VPH;  
Infección por el VPH;  
Cáncer y VPH;  
Efectividad de las vacunas frente al VPH;  
Seguridad de las vacunas frente al VPH

**Resumen** El virus del papiloma humano (VPH) se identifica en primer lugar en dermatología y posteriormente se demuestra que es una causa necesaria para el desarrollo de cáncer de cuello uterino y de otros tumores, tras una infección persistente por alguno de sus genotipos oncogénicos. Desde hace 10 años, las infecciones y neoplasias más frecuentes relacionadas con el VPH pueden prevenirse mediante la inmunización con 2 vacunas, una bivalente y otra tetra-valente, y acaba de comercializarse una nonavalente. Durante el periodo 2007-2008 se incluyó la vacuna frente al VPH en el calendario de las comunidades autónomas y es la segunda vacuna, después de la de la hepatitis B, que previene el cáncer. En estos 10 años de disponibilidad de estas vacunas se ha progresado en su conocimiento y se han producido avances importantes en las estrategias de vacunación y en las indicaciones y las recomendaciones: adelanto de la edad de vacunación en el calendario, pautas de 2 dosis desde los 9 hasta los 13-14 años, vacunación sistemática del varón en algunos países, inmunización de la mujer más allá de la adolescencia, implementación de programas de vacunación en países en desarrollo, prevención de otras neoplasias, recomendaciones de vacunación para poblaciones de riesgo elevado de infección por el VPH, evidencia científica del impacto y la efectividad de la vacunación, y confirmación de la seguridad de estas vacunas, con más de 270 millones de dosis administradas, como ya se había observado en los ensayos clínicos. El papel de los profesionales de la salud es fundamental para alcanzar y mantener coberturas vacunales elevadas.

© 2017 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

**KEYWORDS**

Human papillomavirus; HPV vaccines; HPV infections; Cancer and HPV; Effectiveness of HPV vaccines; Safety of HPV vaccines

### Ten years of human papillomavirus vaccination. From dermatology to oncology via infectology

**Abstract** Human papillomavirus (HPV) was first identified in dermatology, and it was subsequently demonstrated that it was required for the development of uterine cervical cancer and other tumours, after a persistent infection by any of its oncogenic genotypes. Ten years ago, the most common infections and cancers associated with HPV could be prevented by immunisation with 2 vaccines, one bivalent, and another tetravalent, and having just marketed a nonavalent one. During the period 2007-2008, the HPV vaccine was included in the Autonomous Communities vaccination calendar, and it is the second vaccine, after that of Hepatitis B, that prevents cancer. In these 10 years that these vaccines have been available the knowledge has progressed and there have been significant advances in vaccination strategies, as well as in the indications and recommendations. These include, lowering the age in the vaccination schedule, prescribing of 2 doses at 9 years and at 13-14 years, systematic vaccination of the male in some countries, immunisation of the woman after adolescence, implementation of vaccination programmes in developed countries, prevention of other cancers, recommendations for vaccinations for populations at high risk of HPV infection, scientific evidence on the impact and effectiveness of vaccination, and confirmation of the safety of these vaccines, with more than 270 million doses administered, as has already been observed in clinical trials. The role of health professionals is essential to achieve and maintain high vaccine coverage.

© 2017 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

«Si no se vacuna a los hombres no se reducirá la prevalencia del VPH, ya que estos son transmisores de la infección».

Zur Hausen, *La Vanguardia*, 18 de septiembre del 2009.

## Introducción: un siglo del virus del papiloma humano

Hace más de un siglo, en 1907, Ciuffo demostró la etiología infecciosa de las verrugas cutáneas y sugirió que el causante era un virus, al conseguir su transmisión mediante la inyección de extractos lesionales a voluntarios humanos<sup>1</sup>; más tarde se observó que las verrugas genitales eran una manifestación clínica de una infección de transmisión sexual. En los años 1940, el microscopio electrónico permitió identificar partículas virales en estas verrugas (virus del papiloma humano [VPH]). Bunting, en 1953, visualizó por primera vez un virus en las células de una verruga (papiloma) cutánea, el VPH<sup>2</sup>. La dermatología y la venereología están, pues, en los comienzos de la historia de la patología por el VPH.

En la década de 1970, Orth<sup>3</sup> demostró el potencial oncogénico del virus en la epidermodisplasia verruciforme y en los años 1980 zur Hausen<sup>4</sup> identificó ADN del VPH en la mayoría de los cánceres de cuello uterino. Este autor fue galardonado, por el hallazgo de la infección en la patogénesis del cáncer de cérvix, con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina, hace ahora 10 años, en 2008, junto con Barré-Sinoussi y Montaigner por su descubrimiento del virus de la inmunodeficiencia humana. En la década de 1990, Bosch et al.<sup>5</sup> y Walboomers et al.<sup>6</sup> confirmaron que la asociación con el VPH estaba presente en casi todos los casos (99,7%) de una serie de biopsias de cáncer de cérvix de 22 países; el virus es una causa necesaria, pero no suficiente,

para su desarrollo, además de otros cofactores determinantes de la progresión neoplásica por la infección por el VPH. La infección persistente por alguno de los 12-15 genotipos oncogénicos o de alto riesgo, de los más de 150 tipos cutáneos y mucosos que existen de este virus, es causa necesaria para el desarrollo del cáncer de cérvix precedido de lesiones preneoplásicas (neoplasia intraepitelial cervical [CIN]) CIN1-CIN2-CIN3<sup>7,8</sup>.

La infectología, pues, explica la patogenia de estos tumores de cuello uterino, anogenitales, de cabeza y cuello, y otros en investigación. El riesgo de progresión de lesiones de bajo grado a lesiones de alto grado (displasia y neoplasia) es mayor en las personas con infección persistente por alguno de los genotipos oncogénicos, aunque la gran mayoría de las infecciones son inaparentes y transitorias, y se resuelven de forma espontánea en los 2 años posteriores al contagio. El 5% de los cánceres en los humanos en todo el mundo está relacionado con el VPH<sup>9</sup>.

Por último, el gran progreso es que, desde hace 10 años, las infecciones y las neoplasias más frecuentes relacionadas con el VPH pueden prevenirse mediante inmunización (prevención primaria) y en un futuro podrían tratarse con vacunas terapéuticas que se están investigando. Las partículas semejantes al virus (*virus like particles*) de las vacunas preventivas no son infecciosas ni oncogénicas, ya que carecen de ADN viral, pero tienen la capacidad de inducir la producción de anticuerpos protectores frente al virus. La vacunología se incorpora a la historia del VPH un siglo después y tiene un papel principal en este complejo y apasionante capítulo, en el que varias especialidades médicas y quirúrgicas convergen, colaboran y participan.

A finales del 2017 se cumplen 10 años de la comercialización en España de las 2 primeras vacunas frente al VPH, primero la tetravalente, en octubre del 2007 (VPH 6, 11, 16 y 18), que ya había sido aprobada por la Food and Drugs

Administration (FDA) en 2006, y luego la bivalente (VPH 16 y 18), en enero del 2008. El ensayo clínico de una primera vacuna monovalente (VPH 16) se había publicado en 2002 y demostró una eficacia del 100% (intervalo de confianza del 95% [IC del 95%]: 90-100), pero no llegó a comercializarse al estar en investigación avanzada una tetravalente del mismo laboratorio<sup>10</sup>. Una cuarta vacuna se ha comercializado en mayo del 2017, la nonavalente, que amplía el espectro al incluir 5 genotipos más del VPH (31, 33, 45, 52 y 58); la FDA la autorizó en diciembre del 2014<sup>11</sup>.

El 10 de octubre del 2007, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud recomendó, e incluyó en el calendario de ese mismo año, la vacunación sistemática de las niñas de una cohorte, a elegir entre las de 11-14 años de edad por cada comunidad autónoma en función de sus necesidades, prioridades y logística de los programas de vacunación, con un plazo de implantación hasta el año 2010; 3 comunidades la iniciaron a finales de 2007 y el resto lo hizo durante 2008<sup>12</sup>.

La vacuna está en el calendario de la Asociación Española de Pediatría desde 2008. Las recomendaciones actuales (calendario 2017) son las siguientes: vacunación sistemática de todas las niñas, preferentemente a los 12 años, y en edades posteriores en caso de retraso en su administración, y se debe informar y valorar la recomendación de la vacuna tetravalente en varones<sup>13</sup>. La llegada de una vacuna frente a VPH de 9 tipos ampliará la cobertura global de la enfermedad oncológica cervical por VPH del 70 al 90%, así como una prevención potencial del 85-95% de los cánceres vulvar, vaginal y anal relacionados con VPH<sup>13</sup>.

Los genotipos incluidos en las 3 vacunas son causa del 70-90% de las lesiones premalignas y malignas del cuello uterino; los genotipos de la tetravalente y de la nonavalente lo son del 90% de las verrugas anogenitales y de un porcentaje variable de otras lesiones del área anogenital y de la región orofaríngea (entre el 13 y el 72% de los cánceres orofaríngeos y el 90% de los casos de cáncer anal)<sup>14</sup>.

La vacuna del VPH es la segunda del calendario de vacunaciones sistemáticas, después de la vacuna contra la hepatitis B, que previene el cáncer, y es la tercera, después de las vacunas contra las hepatitis B y A, que previene una enfermedad de transmisión sexual, que es la más frecuente en el mundo.

## Avances de la vacunación frente al virus del papiloma humano en la primera década

En estos 10 años de disponibilidad de las vacunas frente al VPH se ha progresado en su conocimiento y se han producido avances importantes en las estrategias de vacunación y en las indicaciones y recomendaciones:

- Adelantamiento de la edad de vacunación desde los 14 años a la preadolescencia (11-12 años), con la posibilidad de hacerlo a partir de los 9 años, de acuerdo con la ficha técnica, como se hace ya en algunos países. Para obtener el máximo potencial preventivo hay que vacunar antes del inicio de las relaciones sexuales, lo que asegura la vacunación de personas no infectadas<sup>11,14</sup>.
- Aprobación de pautas de 2 dosis para las 3 vacunas en la población de 9 a 14 años de edad (9-13 años para la

tetravalente), que facilitan el cumplimiento, la aceptabilidad y la eficiencia de la vacunación<sup>15</sup>. Se va a iniciar un ensayo clínico en Costa Rica, dirigido por Rolando Herrero, con una pauta de una única dosis, en 20.000 adolescentes de entre 12 y 16 años<sup>16</sup>. Esta estrategia sería muy importante para facilitar la implementación de esta vacuna en los países en desarrollo.

- La vacunación sistemática en el varón se ha implementado en 13 países: Austria, Bélgica, Croacia, Italia, Suecia, Suiza, Estados Unidos, Canadá, Argentina, Brasil, Israel, Australia y Nueva Zelanda<sup>13</sup>. Esta inmunización previene en el hombre las verrugas anogenitales, las lesiones precancerosas anales y el cáncer de ano. Se espera que en el futuro se pueda demostrar la eficacia de la vacuna en la prevención de otros cánceres que se han demostrado que tienen relación con el VPH, como los de escroto, pene y orofaringe. Pero la gran justificación de la vacunación universal es la prevención de la transmisión sexual del virus, ya que tanto el hombre como la mujer están implicados en la cadena epidemiológica y pueden ser portadores asintomáticos, transmisores y enfermos<sup>17,18</sup>. La vacunación universal disminuirá la tasa de transmisión del VPH y aumentará la protección de grupo.
- La vacunación de la mujer más allá de la adolescencia: una nueva perspectiva en la prevención primaria del cáncer cervical y de la patología asociada al VPH. En las mujeres mayores de 25 años, los ensayos clínicos han demostrado que las vacunas son seguras, inmunógenas y eficaces. Sin embargo, el beneficio de la vacunación es variable debido a que esta población es muy heterogénea por su situación inmunitaria respecto al VPH, por lo que la eficiencia disminuye con la edad. Por esto, las recomendaciones que se hacen desde la perspectiva de la salud pública no incluyen a las mujeres mayores de 25 años, y la vacunación depende de la decisión individualizada del médico y de la mujer. Hay que tener en cuenta que el riesgo de adquirir nuevas infecciones por el VPH en las mujeres sexualmente activas permanece significativamente alto a lo largo de toda la vida y la persistencia viral se incrementa con la edad y al iniciarse la inmunosenescencia<sup>19,20</sup>. La Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia, con el auspicio de varias sociedades científicas, publicó en 2012 un primer documento en el que se establecían las recomendaciones y la justificación de la vacunación en mujeres fuera de los programas de vacunación sistemática<sup>21</sup>; posteriormente, en 2016, ha publicado una guía clínica en la que se establece la siguiente recomendación con relación a este grupo de edad: «las mujeres mayores de 25 años pueden beneficiarse de la vacunación frente al VPH, independientemente de si presentan infección por algún tipo de VPH (calidad de la evidencia: moderada; recomendación: fuerte a favor)»<sup>22</sup>.
- Implementación de programas de vacunación en países en desarrollo desde el año 2013, gracias a la colaboración de Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI) y United Nations International Children's Emergency Fund (Unicef), que en 2020 esperan llegar a más de 40 millones de mujeres jóvenes en más de 40 países<sup>23</sup>. En el informe de la Organización Mundial de la Salud de julio de 2017 sobre coberturas vacunales se indica que, al finalizar el

- año 2016, la vacuna estaba introducida en 74 países, incluyendo 4 en los que solo lo estaba en algunas regiones<sup>24</sup>.
- Prevención de tumores localizados fuera del área anogenital, entre los que destacan los de cabeza y cuello (orofarínge y cavidad oral). Otros tumores que se han relacionado con el VPH son los de esófago, colon, laringe, pulmón, próstata y urológicos<sup>9,14</sup>.
  - Publicación de las primeras recomendaciones de vacunación para poblaciones de riesgo elevado de infección por el VPH (adquisición, persistencia y progresión a lesión maligna): personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana, hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres, mujeres mayores de 25 años con infección por el VPH o lesiones cervicales premalignas, y pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de insuficiencia medular congénita, inmunodeficiencias primarias, supervivientes de neoplasias infantiles, con trasplante de órgano sólido o de progenitores hemopoyéticos, en tratamiento inmunosupresor o biológico, o con papilomatosis respiratoria recurrente<sup>22</sup>.
  - Prevención primaria y secundaria del cáncer cervical: el cribado del cáncer de cuello uterino en las mujeres vacunadas debe mantenerse, pero con nuevos protocolos que modificarán la edad de comienzo, la frecuencia y la prueba de laboratorio a utilizar, todo lo cual ahorrará costes. El conocimiento del origen viral del cáncer de cuello uterino ha abierto nuevos procedimientos para mejorar los programas de cribado, como la prueba del VPH<sup>7</sup>.
  - Impacto y efectividad de la vacunación contra el VPH: durante estos 10 años se ha recogido una extensa información y evidencia científica, con datos sólidos de efectividad frente a las verrugas genitales, en mujeres y varones, y frente a las lesiones precancerosas de cuello uterino. Una publicación que incluye una revisión sistemática y un metaanálisis de 20 artículos aparecidos entre enero del 2007 y febrero del 2014, todos ellos de 9 países de renta alta (Estados Unidos, Australia, Inglaterra, Escocia, Nueva Zelanda, Suecia, Dinamarca, Canadá y Alemania), que representan a más de 140 millones de personas-año, y en los que se analizan, entre los periodos anterior y posterior a la vacunación, los cambios de frecuencia de la infección por VPH, de las verrugas anogenitales y de las lesiones cervicales de alto grado, refiere que en los países con coberturas  $\geq 50\%$  la prevalencia de las infecciones por los tipos 16 y 18 en mujeres adolescentes de 13 a 19 años de edad disminuyó significativamente en un 68% (riesgo relativo [RR]: 0,32; IC del 95%: 0,19-0,52), y las verrugas anogenitales se redujeron significativamente en un 61% (RR: 0,39; IC del 95%: 0,22-0,71). También, en los países con una alta cobertura vacunal, se halló una disminución significativa de las verrugas anogenitales en las mujeres de 20 a 39 años de edad (RR: 0,68; IC del 95%: 0,51-0,89) y en los adolescentes varones de 15 a 19 años (RR: 0,66; IC del 95%: 0,47-0,91), que indicaría la existencia de inmunidad de grupo. Se ha observado igualmente una disminución significativa de las lesiones cervicales precancerosas de alto grado (RR: 0,69; IC del 95%: 0,66-0,73) en chicas de 15 a 19 años<sup>25</sup>. En otra revisión de 10 años (2007-2016) se observaron reducciones del 90% en las infecciones por los tipos incluidos en la vacuna tetravalente y en las verrugas anogenitales, del 85% en las lesiones cervicales de alto grado y del 45% en las de bajo grado<sup>14</sup>.
  - Seguridad de las vacunas contra el VPH. Los más de 270 millones de dosis administradas en el mundo desde 2006 y los trabajos de revisión y metaanálisis publicados permiten afirmar que estas vacunas son muy seguras, tal como se demostró en los ensayos clínicos previos a su comercialización, a pesar de algunos hechos concretos y carentes de evidencia científica que han surgido en algunos medios de comunicación y que han puesto en duda su seguridad<sup>26</sup>. En algunos países, como Japón, Colombia y Dinamarca, estos mensajes han tenido una gran repercusión en las coberturas vacunales y en Japón, por ejemplo, la incidencia de cáncer de cuello uterino ha aumentado de manera notable en los últimos años<sup>27</sup>. Algunas de las enfermedades que se han implicado, pero que han quedado descartadas por no haber ninguna relación de causalidad con la vacunación, son la esclerosis múltiple, el síndrome de Guillain-Barré, el síndrome del dolor regional complejo, el síndrome de taquicardia postural ortostática, la tromboembolia venosa, la celiaquía, el fallo ovárico primario, la insuficiencia ovárica prematura y enfermedades autoinmunitarias. El Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), en su última publicación de 2017 sobre la seguridad de las vacunas contra el VPH, el séptimo informe desde 2007, ha reafirmado su gran seguridad y ha descartado su posible relación con todas estas enfermedades. El informe del GACVS señala un riesgo de anafilaxia de 1,7 casos por millón de dosis de vacunas VPH en general, similar al de otras vacunas, y que el síncope es una reacción frecuente asociada al estrés y la ansiedad que puede generar la inyección, como sucede con otras vacunas que se administran en la adolescencia<sup>26,28</sup>. Si bien la vacuna no se recomienda durante el embarazo, en los casos en que se ha administrado de forma inadvertida no se han observado efectos adversos sobre la gestación, ni toxicidad fetal o neonatal<sup>26,29</sup>.

## Epílogo

La infección producida por el VPH es una verdadera enfermedad pandémica por ser universal (afecta a mujeres y a hombres a lo largo de toda la vida y en todo el mundo), pluripatológica (por las manifestaciones clínicas: cáncer, verrugas e infecciones transitorias y persistentes) y dinámica (aumentan las tasas de infección y la enfermedad, con un número creciente de localizaciones)<sup>30</sup>.

La historia de la patología por el VPH y de su prevención es un ejemplo más de transversalidad de especialidades, que está presente en muchos campos de la medicina. El papel de los profesionales de la salud vinculados con la vacunación en la adolescencia (pediatras y enfermeras pediátricas) y la edad adulta (médicos de familia y enfermeras), de los vacunólogos, virólogos, epidemiólogos, preventivistas, ginecólogos, infectólogos, dermatólogos, entre otros, está siendo primordial en la información y la sensibilización sobre las infecciones producidas por el VPH y su prevención, así como en la difusión y la aplicación de la vacunación, que en 2016 ha alcanzado en España una cobertura del 77,5% (algo inferior a la del año anterior)<sup>31</sup>. Debemos esforzarnos todos en aumentar las coberturas vacunales y lograr, con la vacunación sistemática de los varones, una inmunización universal si queremos disminuir el cáncer relacionado



con el VPH. Para alcanzar y mantener unas altas coberturas vacunales es importante que la vacunación se realice en la escuela, como se ha demostrado, por ejemplo, con el programa de vacunación de la hepatitis B en el adolescente en Cataluña, en los últimos 25 años<sup>32</sup>. La educación sanitaria realizada por los farmacéuticos y la información prevacunal a padres y adolescentes son aspectos que no deben olvidarse.

## Conflicto de intereses

El autor ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por GSK, Sanofi Pasteur MSD y MSD.

## Bibliografía

- Bonnet W, Reichman RC. Papillomaviruses. En: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editores. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 1841–56.
- Vanchiere JA, Demmler GJ. Human polyomaviruses and papillomaviruses. En: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, editores. *Textbook of pediatric infectious diseases*. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 1809–31.
- Orth G. Host defenses against human papillomaviruses: Lessons from epidermodysplasia verruciformis. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2008;321:59–83.
- Zur Hausen H. Molecular pathogenesis of cancer of the cervix and its causation by specific human papillomavirus types. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1994;186:131–56.
- Bosch FX, Manos M, Muñoz N, Sherman M, Jansen A, Peto J, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: A worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87:796–802.
- Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189:12–9.
- Bosch FX, Moreno D, Redondo E, Torné A. Vacuna nonavalente frente al virus del papiloma humano. *Actualización 2017*. *Semergen*. 2017;43:265–76.
- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al., for the International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:518–27.
- Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen B, de Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16086, <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2016.86>.
- Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Álvarez FB, et al., for the Proof of Principle Study Investigators. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med*. 2002;347:1645–51.
- Petrosky E, Bocchini JA Jr, Hariri S, Chesson H, Curtis CR, Saraiya M, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: Updated HPV vaccination recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64:300–4.
- Virus del papiloma humano. Situación actual, vacunas y perspectivas de su utilización. Grupo de trabajo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Ministerio de Sanidad y Consumo. Febrero del 2007 [consultado 14 Jun 2017]. Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/salud-Publica/prevPromocion/vacunaciones/docs/VPH.2007.pdf>
- Moreno-Pérez D, Álvarez-García FJ, Arístegui Fernández J, Cilleruelo Ortega MJ, Corretger Raut JM, García Sánchez N, et al. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP): recomendaciones 2017. *An Pediatr (Barc)*. 2017;86, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.10.009>, 98e1-98.e9.
- Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, Block SL, Brown DR, DiNubile MJ, et al. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: A systematic review of 10 years of real-world experience. *Clin Infect Dis*. 2016;63:519–27.
- Meites E, Kempe A, Markowitz LE. Use of a 2-dose schedule for human papillomavirus vaccination —Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:1405–8.
- La Nación. Proyecto de la Asociación Costarricense de Investigación Biomédica. 20.000 ticas participarán en estudio para probar eficacia de una sola dosis de vacuna contra papiloma. Marzo 2017 [consultado 28 Jul 2017]. Disponible en: [http://www.nacion.com/vivir/medicina/Estudio-papiloma-com-enzarria-reclutar-participantes\\_0\\_1624237579.html](http://www.nacion.com/vivir/medicina/Estudio-papiloma-com-enzarria-reclutar-participantes_0_1624237579.html)
- Schmeler KM, Sturgis EM. Expanding the benefits of HPV vaccination to boys and men. *Lancet*. 2016;387:1798–9.
- Castellsagué X, Giuliano AR, Goldstone S, Guevara A, Mogensen O, Palefsky JM, et al. Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men. *Vaccine*. 2015;33:6892–901.
- Castle PE, Burger EA. Age of human papillomavirus vaccination? *Lancet Infect Dis*. 2016;16:1091–3.
- Torné A. Nuevas perspectivas de la vacunación frente al virus del papiloma humano en la mujer adulta. En: Campins Martí M, Moraga Llop FA, editores. *Vacunas 2015*. Madrid: Undergraf; 2015. p. 155–66.
- Torné A, Bayas JM, Castellsagué X, Castro M, García E, Martínez JC, et al. Vacunación frente al cáncer de cérvix en mujeres fuera de los programas de vacunación sistemática, con o sin infección por el virus del papiloma humano o lesión cervical Encuesta de opinión y recomendaciones. *Prog Obs Ginecol*. 2012;55 Supl 1:10–31.
- Campins M, Alemany L, Bayas JM, Borruel N, Castellsagué X, Curran A, et al. AEPCC-Guía: vacunación selectiva frente al virus del papiloma humano en poblaciones de riesgo elevado. *Valencia AEPCC 2016*:1-46.
- GAVI, the Vaccine Alliance. Human papillomavirus vaccine support [consultado 29 May 2017]. Disponible en: <http://www.gavi.org/support/nvs/human-papillomavirus/>
- World Health Organization. Immunization coverage. Updated July 2017 [consultado 27 Sep 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/en/>
- Drolet M, Bénard E, Boily M, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:565–80.
- Meeting of the Global Advisory Committee on Vaccine Safety. 7-8 June 2017. WHO. Safety update of HPV vaccines. *Wkly Epidemiol Rec*. 2017;92:393-404.
- Iwata S, Okada K, Kawana K, on behalf of the Expert Council on promotion of vaccination. Consensus statement from 17 relevant Japanese academic societies on the promotion of the human papillomavirus vaccine. *Vaccine*. 2017;35:2291–2.
- Centers for Disease Control and Prevention. Syncope after vaccination—United States. January 2005–July 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57:457–60.
- Scheller NM, Pasternak B, Mølgaard-Nielsen D, Svanström H, Hviid A. Quadrivalent HPV vaccination and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2017;376:1223–33.
- Tatti S, Fleider L, Tinnirello MA, Caruso R. Enfoque integral de las patologías relacionadas con el virus del papiloma humano: en la era de la vacunación y del tamizaje virológico. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2017. p. 1–267.

31. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Coberturas vacunales en España, en 2016 [consultado 27 Sep 2017]. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CoberturasVacunacion/Todas.las.tablas.pdf#page=3>
32. Moraga Llop FA. 25 anys de vacunació de l'hepatitis B a Catalunya Estat actual de la immunització enfront l'hepatitis B i l'hepatitis A. *Pediatr Catalana*. 2017;77:89–90.