



Preguntas frecuentes respecto a la vacuna contra el virus papiloma humano

Andrea Schilling¹

Frequently asked questions regarding the human papillomavirus vaccines

In this practical article, based on questions and answers, the main queries made to specialists are addressed, such as Why vaccinate against HPV? Composition of the vaccine? What are their effectiveness and safety? Should men be vaccinated? and several others.

Keywords: human papilloma virus; vaccines; efficacy; safety.

Palabras clave: virus de papiloma humano; vacunas; eficacia; seguridad.

¿Por qué es recomendable la vacunación contra los VPH?

La infección por virus papiloma humano (VPH) causa displasia o anomalía en el desarrollo de los tejidos localizados principalmente en el área anogenital y también en el tracto aero-digestivo, tanto en mujeres como en hombres. Estas anomalías pueden ser pre-cancerosas, cancerosas o papilomas y condilomas que, aunque no son cancerosas, no por ello son menos devastadoras. La mayoría (70% -90%) de las infecciones por VPH de alto y bajo riesgo son asintomáticas, es decir, no ocasionan molestias, y se resuelven espontáneamente en 1-2 años. En algunos casos, sin embargo, la infección persistente por los VPH de alto riesgo progresa a enfermedad pre-cancerosa y luego a carcinoma invasor (cáncer) en el sitio de la infección, principalmente del tracto genital, si es que no es detectada y tratada oportunamente. Independientemente de los factores individuales de cada persona, que le confieren una menor o mayor susceptibilidad, la Infección persistente por VPH es una condición absolutamente necesaria para el desarrollo del cáncer de cuello uterino y otros cánceres.

El cáncer del cuello del útero constituye la 6ª causa de muerte por cáncer en mujeres chilenas de toda edad siendo, sin embargo, la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres de 15 a 44 años. En el año 2015 fallecieron 620 mujeres por esa causa en nuestro país, lo que equivale a una muerte cada 14 h. Aunque existe un examen para detectar precozmente el cáncer, especialmente en su estado pre-canceroso, llamado citología exfoliativa o más comúnmente conocido como Papanicolaou, una de cada dos mujeres fallecidas nunca se lo había realizado o bien no lo tenía vigente. Eso demuestra que este tipo de prevención secundaria ya es insuficiente. No basta con

detectar a tiempo el cáncer, es mejor prevenir la infección con el virus que lo provoca, lo que se realiza mediante la vacunación.

Aunque mucho menos frecuentes, un gran porcentaje de los cánceres de vulva (genitales femeninos externos) y de vagina también son producto de la infección por VPH. El cáncer anal se presenta tanto en mujeres como en hombres y ha ido aumentando su incidencia y prevalencia a lo largo de las últimas décadas. Es mucho más frecuente en hombres que tienen sexo con hombres, y sobre todo en aquellos infectados con el VIH (virus del SIDA). El cáncer oro-faríngeo VPH-dependiente (amígdalas, base de la lengua y faringe) está aumentando rápidamente en incidencia y prevalencia en el mundo desarrollado; se da preferentemente en hombres heterosexuales, se debe en su mayoría a VPH 16, y está ligado fuertemente a los hábitos sexuales, ya que se demostrado su directa relación con el número de parejas sexuales totales y/o de parejas de sexo oral. A excepción del cáncer del cuello del útero, ninguno de los demás tiene un examen de prevención secundaria como el Papanicolaou.

Entre las displasias benignas, las más frecuentes son los condilomas o verrugas anogenitales. Por lo general, las verrugas genitales son lesiones nodulares parecidas a pequeñas coliflores, que miden desde mm a varios cm, que aparecen en la vulva, uretra, vagina, perineo y ano en las mujeres, y a lo largo del pene, escroto, perineo y ano en los hombres. El 90% es causado por los VPH 6 y 11. El tratamiento consiste en la destrucción química o física, con una alta tasa de recurrencia. Otro tipo de displasia benigna es la Papilomatosis respiratoria recurrente (PRR). Estas son verrugas localizadas en la vía aérea, principalmente laringe, tráquea y bronquios, pudiendo llegar incluso a los pulmones. La mayoría de la PRR es causada por VPH 6 y 11¹⁻³.

¹Centro de Adolescencia. Clínica Alemana-Santiago. Facultad de Medicina Clínica Alemana Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile.

Conflictos de interés: Andrea Schilling ha recibido honorarios por parte de Merck and Co. y MSD Chile por Conferencias VPH, Conferencias vacuna VPH, como Investigador en estudios fase III vacuna nonavalente anti-VPH y como Investigador Patología por VPH en Chile.

Recibido: 24 de julio de 2018

Aceptado: 8 de octubre de 2018

Correspondencia a: dra.andrea.schilling@gmail.com



¿Cuál es la composición biológica de la vacuna contra VPH?

Las vacunas contra el VPH se desarrollan utilizando la tecnología recombinante de ADN. Son fabricadas artificialmente en laboratorio, a partir de las proteínas L1 de la cápsula viral purificadas. Estas proteínas L1 se auto-ensamblan para formar “partículas parecidas a virus o pseudovíricas” (VLP = *virus like particles*), conformando esferas estructuralmente parecidas a los VPH, pero vacías en su interior. Ninguna de estas vacunas contiene productos vivos biológicos o ADN viral, por lo que no son infecciosas y no pueden causar enfermedad. Tampoco contienen antimicrobianos o agentes conservantes.

¿Por qué la vacuna VPH induce una respuesta inmune mayor que la infección natural y cuál es su mecanismo de acción?

Las infecciones de VPH comprometen sólo la capa intraepitelial o superficial de la piel y las mucosas, permitiéndole “escapar” a la detección del sistema inmunitario por períodos prolongados. Esto determina de que la respuesta inmune inducida en forma natural sea relativamente débil. Después de la infección natural, sólo 70 a 80% de los infectados establecen una respuesta inmune con bajos títulos de anticuerpos. La mayoría de los anticuerpos producidos son contra las proteínas L1 que constituyen la cápsula icosaédrica del virus, y son tipo-específicos, es decir contra las proteínas virales L1 de cada VPH en particular (anticuerpo anti L1 del VPH 6 o del VPH 16, etc.). Estos títulos no siempre son suficientes para otorgar protección contra la reinfección, por lo que un grupo importante de mujeres y hombres vuelven a ser susceptibles y se re-infectan continuamente con distintos VPH⁴⁻⁶.

Al ser inoculada una vacuna por vía intramuscular se genera una fuerte respuesta inmune humoral ya que estas VLP son ampliamente detectadas por el sistema inmune.

¿Cuán segura es la vacuna para VPH?

Al tratarse de una vacuna administrada a niños, adolescentes y adultos generalmente sanos, es ética y científicamente indispensable que su seguridad esté estudiada y garantizada. Se han realizado innumerables estudios respecto a la seguridad, y las organizaciones sanitarias y sociedades científicas internacionales y nacionales avalan su seguridad. El Comité Consultivo Mundial de la OMS sobre Seguridad de las Vacunas (GACVS) revisa periódicamente las publicaciones y en su última publicación efectuada en diciembre de 2017 sigue ratificando este hecho^{7,8}.

¿Cuán efectiva es la vacuna contra VPH?

La efectividad de la vacuna ha sido demostrada por distintos tipos de estudios. Inicialmente, por los protocolos experimentales, randomizados, de las distintas vacunas existentes. Recientemente, en mayo de 2018, se publicó la revisión sistemática de la Cochrane Library de estos protocolos, que concluyó que “Existe evidencia de alta certeza de que las vacunas contra el VPH protegen contra el precáncer cervical (*cuando se ha vacunado*) en niñas adolescentes y mujeres jóvenes de 15 a 26 años; existe una evidencia de certeza moderada de que las vacunas contra el VPH reducen la neoplasia cervical intraepitelial (NIC) 2 + (*cuando se vacuna*) en mujeres mayores que son negativas para VPH16 / 18”. Otro tipo de estudios son los que dan cuenta del impacto de la vacunación en fase 4 (aplicación abierta a la comunidad) desde que se incluyó la vacuna contra el VPH en los programas nacionales de inmunización de distintos países. Existen publicaciones de diversos países europeos, E.U.A y, por sobre todo Australia, que fue el primer país en incorporar la vacunación en su Programa Nacional de Inmunizaciones. Este último país cuenta con una amplia cobertura vacunal, ya que en los dos primeros años se vacunaron las mujeres de 12 a 26 años. La extrema reducción de la prevalencia de VPH en mujeres de dicho país a 9 años de iniciada la vacunación permite visualizar en un futuro cercano la casi erradicación del cáncer del cuello del útero entre ellas^{9,10}.

¿Cuál es la edad óptima para vacunar?

Como con cualquier vacuna, el momento ideal para vacunar es antes de exponerse al agente patógeno. Al ser el VPH predominantemente de transmisión sexual, el momento ideal es antes del inicio de la actividad sexual. Se debe considerar no sólo la actividad sexual coital vaginal o anal, sino que también la actividad sexual pre-coital como besos profundos (“con lengua”), caricias en genitales y sexo-oral, ya que estas tres conductas de exploración sexual son frecuentes entre los jóvenes y han demostrado ser una vía eficaz de contagio.

Las ventajas de vacunar a menor edad son dos:

- menor probabilidad de haber estado expuesto al VPH y
- la producción de una mayor cantidad de anticuerpos neutralizantes a las partículas parecidas a virus (VLP) de la vacuna. Los estudios realizados para las vacunas han demostrado que las concentraciones plasmáticas de anticuerpos obtenidas son considerablemente mayores a menor edad de vacunación. La menor edad recomendada para el inicio de la vacunación es 9 años; no se han realizado estudios de seguridad en niños bajo esa edad.



¿Se puede vacunar a personas que han iniciado actividad sexual?

Aunque el ideal sea vacunar antes del inicio del contacto sexual, Sí SE PUEDE VACUNAR una vez iniciado éste. La virginidad NO es indispensable para la administración de la vacuna VPH.

En el caso de que una persona sexualmente activa esté infectada con el VPH al momento de vacunarse, no se produce efecto adverso alguno. Es sabido que entre 70 y 90% de las personas infectadas por VPH eliminan la infección en el transcurso de dos años, y muchas de ellas vuelven a ser susceptibles a infectarse. La inmunidad aportada por la vacuna evitará una nueva infección en aquellos que volvieron a ser susceptibles de infectarse.

Por esta misma razón, se ha demostrado que la vacuna puede ser beneficiosa a cualquier edad. Sin embargo, a mayor edad se ha observado una menor efectividad vacunal, porque en el caso de que ya exista ADN viral integrado al genoma celular del sujeto vacunado, y ya se esté desarrollando una neoplasia intraepitelial (pre-cáncer), ésta no se verá modificada por la vacuna y continuará su curso.

¿Cuántas dosis se deben administrar a cada sujeto?

El paradigma de la vacunación de seres humanos con una vacuna no viva emplea una serie iniciadora o de cebado inmunológico de dos dosis (*priming* o serie primaria) y una tercera dosis distante que da como resultado una consolidación de la respuesta inmunitaria (*booster*). Este fue el esquema con el cual se licenciaron y comercializaron originalmente las tres vacunas contra el VPH.

Posteriormente se aprobó un programa de dos dosis, al demostrarse que en menores de 15 años las dos dosis de serie primaria pueden reducirse a UNA sola dosis. En este esquema, la dosis de consolidación debe ser puesta entre los 6-12 meses posteriores. Los resultados indican que dos dosis de vacuna contra el VPH en niñas y niños de 9 a 14 años no son inferiores en términos de inmunogenicidad a tres dosis en niñas y niños de 9 a 14 años o tres dosis en mujeres de 15 a 26 años.

De los 89 países que han incluido la vacuna contra el VPH en sus Programas nacionales de inmunización, 48 lo han hecho con un esquema de dos dosis¹¹⁻¹³.

¿Se puede administrar simultáneamente la vacuna VPH con otras vacunas?

Diversos estudios han demostrado que la co-administración con otras vacunas del calendario de vacunación en niños y adolescentes es segura y no interfiere con la inmunoconversión e inmunogenicidad de las vacunas VPH ni de las vacunas co-administradas^{14,15}.

¿Hay riesgo de reacciones alérgicas a la vacuna VPH? ¿Qué contraindicaciones tiene la vacuna VPH?

Alergias

No se han descrito alergias a las VLP. No hay problemas para los alérgicos a antimicrobianos, al huevo o a la proteína de la leche ya que no son incluidos en el proceso de elaboración. Se sugiere no administrar la vacuna bivalente a los alérgicos al látex porque la tapa de la jeringa prellenada contiene este elemento. Se sugiere no administrar la vacuna tetra y nonavalente a los alérgicos severos a la levadura, hidroxifosfato de aluminio amorfo y polisorbato 80. La aplicación en estos sujetos podría explicar los casos aislados de anafilaxia reportados.

Contraindicaciones

Aparte de las enunciadas en las alergias y el embarazo, no existen contraindicaciones. Debe aclararse de que no se ha demostrado teratogenicidad ni mayor riesgo de aborto, parto prematuro o problemas de la gestación en mujeres que se hayan vacunado estando embarazadas. Tal es así, que se ha reportado el uso de la vacuna en embarazadas portadoras de condilomas o verrugas genitales. El paso pasivo transplacentario de anticuerpos neutralizantes a las VLP disminuiría el riesgo de transmisión vertical del VPH al feto o RN, principal vía de contagio y factor de riesgo para la adquisición de la papilomatosis respiratoria juvenil y papilomatosis respiratoria recurrente. Debe señalarse, que esta indicación no ha sido aprobada aún por las entidades regulatorias^{16,17}.

La inmunosupresión no es una contraindicación para la vacunación, aunque existe poca información sobre la inmunogenicidad de las vacunas anti-VPH en personas inmunodeprimidas, receptoras de trasplantes o en tratamiento con quimioterapia. Los datos que existen son de niños, mujeres y hombres infectados por el VIH, en quienes se ha utilizado el esquema de tres dosis. Se obtiene una seroconversión de casi 100% aunque con concentraciones plasmáticas de anticuerpos menores que en inmunocompetentes. No existen aún resultados de eficacia en esta población en particular. Los datos con que se cuenta muestran un adecuado perfil de seguridad¹⁸.

¿Qué efectos adversos pueden presentar los vacunados y cuál es su gravedad y frecuencia?

Efectos secundarios mayores supuestamente atribuibles a la vacuna

Estudios poblacionales efectuados en los países escandinavos, Inglaterra y Francia -entre otros- NO han demostrado un aumento de enfermedades neurológicas



y/o desmielinizante como tampoco de otras enfermedades autoinmunes en niñas, niños y mujeres que se han colocado la vacuna anti-VPH. Respecto al síndrome de Guillain-Barré existe un trabajo francés que muestra un ligero aumento en vacunadas, aunque las publicaciones recientes no encuentran ni alza de la frecuencia ni relación de causalidad.

Tampoco ha sido demostrado un efecto de causalidad entre las vacunas y el síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS) y el síndrome de dolor crónico regional (CRPS). Éste último se ha relacionado con el trauma de la inyección intramuscular y no con el principio activo¹⁹⁻²⁵.

¿Cuánto tiempo dura la eficacia de la vacuna? ¿Es necesario poner dosis *booster*?

Los estudios de seguimiento de larga duración de las vacunas bi- y tetravalente en un esquema de tres dosis contra el VPH han demostrado inmunogenicidad y eficacia frente a las infecciones y las lesiones cervicouterinas y genitales por 8,4-9,4 y 10 años, respectivamente. Para la vacuna nonavalente se ha demostrado eficacia hasta 5,6 años después de la vacunación. (Téngase presente que lleva menos tiempo de seguimiento). Las concentraciones plasmáticas de anticuerpos alcanzados tras la vacunación con un esquema de dos dosis de las vacunas bivalente y tetravalente en niñas de 9 a 14 años siguieron siendo comparables a las obtenidas en mujeres con un esquema de tres dosis hasta cinco años después de la vacunación, lo cual indica que su cinética de disminución es similar. Todavía no se sabe si serán necesarias dosis de refuerzo en el futuro. Sin embargo, al haberse demostrado una memoria inmune potente se espera un comportamiento similar al de la vacuna de hepatitis B, de la que actualmente se sabe que confiere inmunidad de por vida²⁶⁻³⁰.

¿Tiene alguna utilidad utilizar la vacuna VPH cuando ya se tiene o ha tenido una patología por VPH?

Cuando una mujer u hombre desarrolla una patología por VPH es evidente de que no ha generado una adecuada inmunidad contra dicho agente. El ponerse la vacuna anti-VPH permitirá evitar una reinfección. Aunque las vacunas contra el VPH son profilácticas y no terapéuticas, se observó en uno de los protocolos randomizados vs placebo, que después del tratamiento quirúrgico por neoplasia intracervical de alto grado (conización) las mujeres vacunadas recidivaron menos que las que habían recibido placebo. Además, presentaron menos condilomas, patología vulvar y vaginal subsecuente³¹.

¿Tiene indicación la vacunación de hombres?

La vacunación en hombres está indicada tanto para evitar la transmisión a mujeres, la protección individual frente a enfermedad que les afecta a ellos (condilomas, pre-cáncer y cáncer de ano, pre-cáncer y cáncer de pene y cáncer orofaríngeo) como por una razón de equidad de género. El uso de la vacuna cuadrivalente para hombres fue aprobado por la FDA el año 2009 y en Chile por el ISP desde el 2011, y está incorporada en el PNI de 15 países hasta la fecha. En Sudamérica, Argentina y Brasil la incorporaron en el año 2017^{32,33}.

¿Cuál de las tres vacunas existentes se debería recomendar?

Existen actualmente tres vacunas contra el VPH: la vacuna bivalente (vacuna de VLP anti-proteínas L1 de VPH 16/18-Cervarix^{MR}), la vacuna cuadrivalente (vacuna de VLP anti proteínas L1 de VPH 6/11/16/18-Gardasil^{MR}) y la vacuna nonavalente (vacuna de VLP anti proteínas L1 de VPH 6/11/16/18/31/33/45/52/58-Gardasil-9^{MR}). La elección dependerá del objetivo perseguido con la vacunación: si es exclusivamente la prevención del cáncer cérvico-uterino, las vacunas bi- y tetravalente han demostrado similar eficacia para la prevención de la infección de VPH 16 y 18, responsables de 70% de los cánceres del cérvix. Con la adición de cinco nuevos tipos, la vacuna nonavalente previene contra la infección de VPH responsables de 90% de los cánceres del cuello del útero. Si el objetivo de la vacunación es prevenir además la infección por VPH 6 y 11, responsables de los condilomas, la papilomatosis laríngea, la papilomatosis respiratoria recurrente y algunos casos de cáncer vulvar y peneano, la elección sería la vacuna tetra o nonavalente.

Resumen

En este artículo práctico, en base a preguntas y respuestas, se abordan las principales consultas formuladas a los especialistas, tales como ¿Porqué vacunar contra VPH? ¿Composición de la vacuna? ¿Cuáles son su eficacia y seguridad? ¿Deben vacunarse varones? y varias otras.

Revisiones recomendadas y Bibliografía seleccionada por ítem

Revisiones

OMS

Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017.



Esta es una excelente revisión en español, inglés y francés que cubre todos los tópicos e incluye 133 citas bibliográficas.

http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/WHO_pp_hpv_2017_ES.pdf?ua=1

http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/hpv/en/

Cochrane

Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PPL. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 5. (EFICACIA) Art. No.: CD009069. DOI: 10.1002/14651858.CD009069.pub3.

http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/04_Clinical_trials_of_HPV_vaccines.pdf?ua=1 (DOS DOSIS, hombres).

Bibliografía (contenida en revisión OMS y/o publicaciones posteriores)

- 1.- Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Chile. Summary Report . <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/CHL.pdf> (último acceso el 16 de septiembre de 2018).
- 2.- MINSAL CHILE <http://www.deis.cl/wp-content/uploads/2017/08/Serie-defunciones-y-mortalidad-observada-por-tumores-malignos-edad-sexo.-Chile-1997-2015.xlsx> (último acceso el 16 de septiembre 2018).
- 3.- Marur S, D'Souza G, Westra W H, Forastiere A. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol* 2010; 11: 781-89. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70017-6. Epub 2010 May 5.
- 4.- Stanley M A. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. *Clin Microbiol Rev*, 2012; 25(2): 215-22. doi: 10.1128/CMR.05028-11
- 5.- Gravitt P E, Winer R L. Natural history of HPV infection across the lifespan: role of viral latency. *Viruses* 2017; 9(10): 267; doi:10.3390/v9100267.
- 6.- Giuliano A, Nyitray A, Kreimer A, Pierce Campbell C, Goodman M, Sudenga S, et al. EUROGIN 2014 roadmap: Differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. *Int J Cancer* 2014; 136 (12): 2752-60. doi: 10.1002/ijc.29082.
- 7.- Phillips A, Patel C, Pillsbury A, Brotherton J, Macartney K. Safety of human papillomavirus vaccines: an updated review *Drug Saf* 2018; 41 (4): 329-46 <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0625-z>.
- 8.- Vichnin M, Bonanni P, Klein N, Garland S, Block S, Kjaer S, et al. An overview of quadrivalent human papillomavirus vaccine safety: 2006 to 2015. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34 (9): 983-91 DOI: 10.1097/INF.0000000000000793.
- 9.- Garland S M, et al. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. *Clin Infect Dis*. 2016; 63 (4): 519-27 doi: 10.1093/cid/ciw354.
- 10.- Machalek A, Garland S, Brotherton J, Bateson D, McNamee K, Stewart M, et al. Very low prevalence of vaccine human papillomavirus types among 18- to 35-year old Australian women 9 years following implementation of vaccination. *J Infect Dis* 2018; 217 (10): 1590-1600. doi: 10.1093/infdis/jiy075.
- 11.- Dobson S R, McNeil S, Dionne M, Dawar M, Ogilvie G, Kraiden M, et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women. *JAMA* 2013; 309 (17): 1793-802. doi: 10.1001/jama.2013.1625.
- 12.- Iversen O E, Miranda M J, Ulied A, Soerdal T, Lazarus E, Chokeyhaibulkit K, 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): 2411-21. doi: 10.1001/jama.2016.17615.
- 13.- D'Addario M, Redmond S, Scotta P, Egli-Gany D, Riveros-Balta X, Henao Restrepo A M, et al. Two-dose schedules for human papillomavirus vaccine: Systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2017; 35 (22): 2892-2901 <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.03.096>.
- 14.- Noronha A S, Markowitz L E, Dunne E F. Systematic review of human papillomavirus vaccine coadministration. *Vaccine* 2014; 32 (23): 2670-4. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.12.037.
- 15.- Schilling A, Macías M, Parra Gutiérrez M, Restrepo J, Ucros S, Herrera T, et al. Coadministration of a 9-valent human papillomavirus vaccine with meningococcal and Tdap vaccines. *Pediatrics* 2015; 136 (3): e563-72. doi: 10.1542/peds.2014-4199.
- 16.- McNeil M M D, Weintraub E, Duffy J, Sukumaran L, Jacobsen S, Klein N, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137 (3): 868-78 <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.07.048>.
- 17.- A case for immunization of human papillomavirus (hpv) 6/11-infected pregnant women with the quadrivalent HPV vaccine to prevent juvenile-onset laryngeal papilloma. Keerti V. Shah. *J Infect Dis* 2014; 209 (9): 1307-9, <https://doi.org/10.1093/infdis/jit611>.
- 18.- Levin M J, Moscicki A B, Song L Y, Fenton T, Meyer W A 3rd, Read J S, 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 doi: 10.1097/QAI.0b013e3181de8d26.
- 19.- Mouchet J, Salvo F, Raschi E, Poluzzi E, Antonazzo I C, De Ponti F, et al. Human papillomavirus vaccine and demyelinating diseases-A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res* 2018; 132: 108-18 <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.04.007>.
- 20.- Frisch M, Besson A, Bjerring Clemmensen K, Valentiner-Branth P, Mølbak K, Hviid A. Quadrivalent human papillomavirus vaccination in boys and risk of autoimmune diseases, neurological diseases and venous thromboembolism. *International J Epidemiol* 2018; 47 (2): 634-41 doi: 10.1093/ije/dyx273.
- 21.- Andrews N, Stowe J, Miller E. No increased risk of Guillain-Barré syndrome after human papilloma virus vaccine: A self-controlled case series study in England. *Vaccine*. 2017; 35 (13): 1729-32. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.01.076.



- 22.- Feiring B, Laake I, Bakken I J, Greve-Isdahl M, Wyller V, Håberg S, et al. HPV vaccination and risk of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: A nationwide register-based study from Norway. *Vaccine* 2017; 35 (33): 4203-12 <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.06.031>.
- 23.- Grimaldi-Bensouda L, Rossignol M, Kone-Paut I, Krivitzky A, Lebrun-Frenay C, Clet J, et al. Six years of case-referent surveillance *J Autoimmun* 2017; 79: 84e90 doi: 10.1097/QAI.0b013e3181de8d26.
- 24.- Butts B, Fischer P, Mack K. human papillomavirus vaccine and postural orthostatic tachycardia syndrome: a review of current literature. *J Child Neurol* 2017; 32 (11): 956-65. doi: 10.1177/0883073817718731.
- 25.- Jefferson T, Jørgensen L. Human papillomavirus vaccines, complex regional pain syndrome, postural orthostatic tachycardia syndrome, and autonomic dysfunction - a review of the regulatory evidence from the European Medicines Agency. *Indian J Med Ethics* 2017; 2 (1): 30-7. DOI: 10.20529/IJME.2017.006.
- 26.- Das R, Saah A, Iversen O E. Effectiveness, immunogenicity, and safety of Gardasil™ in pre-adolescents and adolescents-10 years of follow-up. *EUROGIN* 2016. <https://www.eurogin.com/images/PDF/EUROGIN-2016.pdf> OC 13-03.
- 27.- Nygard M, Saah A, Munk C, Tryggvadottir L, Enerly E, Hortlund M, et al. Evaluation of the long-term anti-human papillomavirus 6 (HPV6), -11, -16, and -18 immune responses generated by the quadrivalent HPV vaccine. *Clin Vaccine Immunol* 2015; 22 (8): 943-8. doi: 10.1128/CVI.00133-15.
- 28.- Das R, Saah A. A long-term effectiveness, immunogenicity, and safety study of Gardasil™ (Humanpapillomavirus [Types 6,11,16,18] recombinant vaccine) in young men (V501-020) <https://www.eurogin.com/images/PDF/EUROGIN-2016.pdf> OC 03-03.
- 29.- Naud P S, Roteli-Martins C, De Carvalho N, Teixeira J, de Borja P, Sánchez N, et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine. *Hum Vaccin Immunother*. 2014 Aug; 10(8): 2147-62. doi: 10.4161/hv.29532
- 30.- Gardasil 9. Summary of Product Characteristics. European Medicines Agency.http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003852/WC500189111.pdf (Consultado en febrero de 2017).
- 31.- Joura A, Garland S, Paavonen J, Ferris D, Pérez G, Ault K, et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data *BMJ* 2012; 344: e1401 doi: 10.1136/bmj.e1401.
- 32.- Palefsky J. Human papillomavirus-related disease in men: not just a women's issue. *J Adolesc Health* 2010; 46: S12-S19. doi: 10.1016/j.jadohealth.2010.01.010.
- 33.- Deshmukha A, Chiao E, Dasc P, Cantor S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of quadrivalent humanpapillomavirus vaccination in HIV-negative men who have sex with men to prevent recurrent high-grade anal intraepithelial neoplasia. *Vaccine* 2014; 32: 6941-7. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.10.052.

Lecturas para padres:

- <https://www.cdc.gov/std/spanish/vph/>
- <https://www.cancer.org/es/noticias-recientes/quienes-deben-vacunarse-contra-el-vph-y-por-que.html>
- <https://www.cdc.gov/vaccines/parents/diseases/teen/hpv-sp.html>