

# Guías / Recomendaciones: Vacunación contra el Virus del Papiloma Humano en mujeres y hombres mayores de 40 años

Consenso Comisión de Tracto Genital Inferior de la Asociación Argentina de Menopausia y Andropausia

**Autores:** Fleider L., Perinetti C., Charubi J., Molina S., Buteler A., Arbach F., Grosso F., Mendiola P., Raab D., Romero M., Dominguez P., Codegoni G., Altamirano D., Minetti MC, Cordoba V., Tatti S., Ñañez M.

**Dra. Laura Fleider** (Buenos Aires)

Directora del Capítulo de Tracto Genital Inferior de la Asociación Argentina de Menopausia y Andropausia (AAMA) Doctora de Medicina de la Universidad de Buenos Aires. Docente Autorizada de Ginecología de la Universidad de Buenos Aires Jefa Patología Cervical de la División Ginecología del Hospital de Clínicas "José de San Martín" UBA Subdirectora de la Carrera de Médico Especialista en Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia. Universidad de Buenos Aires (UBA) Vicepresidente de la Sociedad Argentina para el Estudio del Virus Papiloma Humano (SAEVPH)

**Dra. Claudia Perinetti** (Mendoza)

Médica Ginecóloga Magister en Investigación Clínica Especialista en Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia. Universidad de Buenos Aires (UBA) Especialista en Colposcopia. Sociedad Argentina de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia (SAPTGI) Fellow de la Sociedad Internacional para el Estudio de las Enfermedades Vulvo Vaginales (ISSVD) Presidente de la Asociación Mendocina de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia (AMPTGI) Miembro de la Sociedad Argentina de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia (SAPTGI) Miembro de la Comisión de Tracto Genital Inferior de la Asociación Argentina de Menopausia y Andropausia (AAMA) Docente de la Carrera de Médico Especialista en Tocoginecología y de la Carrera de Médico Especialista en Geriátrica de la Universidad Nacional de Cuyo (UNCuyo) Docente de la Cátedra de Ginecología de la Universidad Nacional de Cuyo (UNCuyo) Médico de planta del Hospital Diego Paroissien de Mendoza, encargada Área de Patología Cervical y Patología Vulvar

**Dra. Jaqueline Charubi** (Tucumán)

Médica Tocoginecóloga Magister en Salud Pública Docente autorizado de la Cátedra de Ginecología de la Universidad Nacional de Tucumán (UNT) Miembro de la Comisión de Tracto Genital Inferior de la Asociación Argentina de Menopausia y Andropausia (AAMA) Presidente de la Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Tucumán (SOGT) Encargada consultorio de Patología del Tracto Genital Inferior del Instituto de Maternidad y Ginecología

**Dra. Sonia Molina** (San Juan)

Médica especialista en Tocoginecología Especialista en Patología del Tracto Genital Inferior. Universidad de Buenos Aires (UBA) Miembro de la Comisión de Tracto Genital Inferior de la Asociación Argentina de Menopausia y Andropausia (AAMA) Médica de Planta del Servicio de Ginecología del Hospital Guillermo Rawson de San Juan Médica Sección Tracto Genital Inferior del Hospital Guillermo Rawson de San Juan

**Dra. Agustina Buteler** (San Juan)

Médica Ginecóloga Especialista en Patología del Tracto Genital Inferior. Universidad de Buenos Aires (UBA) Miembro de la Comisión de Tracto Genital Inferior de la Asociación Argentina de Menopausia y Andropausia (AAMA) Médica de Planta del Hospital Guillermo Rawson de San Juan

**Dra. Florencia Arbach** (Córdoba)

Médica Cirujana Especialista en Tocoginecología. Universidad Nacional de Córdoba (UNC) Jefe de Sección Patología del Tracto Genital Inferior del Hospital Privado Universitario de Córdoba Miembro de la Comisión de Tracto Genital Inferior de la Asociación Argentina de Menopausia y Andropausia (AAMA) Miembro del Capítulo de Tracto Genital Inferior de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Córdoba (SOGC) Docente de la Cátedra de Ginecología del Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba (IUCBC) Docente de la Carrera de Especialización de Tocoginecología de la Universidad Nacional de Córdoba (UNC) Docente de la Carrera de Especialización de Tocoginecología de la Universidad Católica de Córdoba (UCC)

**Dra. Florencia Grosso** (Bahía Blanca, Provincia de Buenos Aires)

Médica Ginecóloga Especialista en Patología del Tracto Genital Inferior. Universidad de Buenos Aires (UBA) Miembro de la Comisión de Tracto Genital Inferior de la Asociación Argentina de Menopausia y Andropausia (AAMA)

**Dra. Paola Mendiola** (Azul, Provincia de Buenos Aires)

Especialista consultor en Ginecología y Obstetricia Especialista en Patología del Tracto Genital Inferior. Universidad de Buenos Aires (UBA) Jefa de Servicio Hospital Provincial Zonal Materno Infantil de Azul. Provincia de Buenos Aires. Miembro de la Comisión Directiva de la Asociación Argentina de Controversias en Ginecología y Obstetricia (AACOG) Miembro de la Comisión de Tracto Genital Inferior de la Asociación Argentina de Menopausia y Andropausia (AAMA)

**Dra. Delia Raab** (Santiago del Estero)

Médica Ginecóloga Especialista en Climaterio Especialista Universitaria en Mastología Especialista Universitaria en Patología del Tracto Genital Inferior Miembro Titular de la Comisión Revisora de cuentas de la Asociación Argentina de Menopausia y Andropausia (AAMA) Miembro de la Comisión de Tracto Genital Inferior de la Asociación Argentina de Menopausia y Andropausia (AAMA) Ex presidente de la Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Santiago del Estero (SOGSE) Ex vocal FASGO Presidente Fundación Mujer Santiago del Estero Ex Jefa Sección Servicio Ginecología Hospital Regional Santiago del Estero

**Dra. María Clara Romero** (Córdoba)

Especialista en Tocoginecología Miembro de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Córdoba (SOGC) Miembro de la Sociedad de Patología Mamaria de Córdoba (SPMCBA) Miembro de la Comisión de Tracto Genital Inferior de la Asociación Argentina de Menopausia y Andropausia (AAMA) Médico de Planta del Servicio de Ginecología del Hospital Italiano de Córdoba

**Dra. Patricia Domínguez** (Santa Fe)

Médica especialista en Tocoginecología Miembro de la Comisión de Tracto Genital Inferior de la Asociación Argentina de Menopausia y Andropausia (AAMA) Jefa de Servicio de Ginecología Sanatorio de la Mujer, Rosario Integrante Área Patología del Tracto Genital Inferior del Sanatorio de la Mujer, Rosario

**Dra. Guillermina Codegoni** (Neuquén)

Médica especialista en Ginecología y Obstetricia Especialista en Patología del Tracto Genital Inferior. Universidad de Buenos Aires (UBA) Especialista en Endocrinología Reproductiva (SAEGRE) Especialista en Cirugía Laparoscópica (SACIL) Especialista en Ecografía Tocoginecológica (SAUMB) Miembro de la Comisión de Tracto Genital Inferior de la Asociación Argentina de Menopausia y Andropausia (AAMA) Miembro de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Bariloche (SOGBAR) Médico de planta del hospital Oscar Arraiz de Villa La Angostura Médico de planta del Sanatorio IMI de Bariloche

**Dra. Delicia Altamirano** (Córdoba)

Médica especialista en Tocoginecología Especialista en Medicina Laboral Miembro de la Comisión de Tracto Genital Inferior de la Asociación Argentina de Menopausia y Andropausia (AAMA) Integrante del Servicio de Tracto Genital Inferior del Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología Docente de la Cátedra de Ginecología de la Universidad Nacional de Córdoba (UNC)

**Dra. María del Carmen Minetti** (Córdoba)

Médica Ginecóloga Miembro de la Comisión de Tracto Genital Inferior de la Asociación Argentina de Menopausia y Andropausia (AAMA) Docente de la segunda Cátedra de Ginecología de la Universidad Nacional de Córdoba (UNC) Servicio de Ginecología, Sección Patología del Tracto Genital Inferior del Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología de la Universidad Nacional de Córdoba  
**Dra. Viviana Córdoba** (Córdoba)

Médica Tocoginecóloga Docente de la segunda Cátedra de Ginecología de la Universidad Nacional de Córdoba (UNC) Médico de Planta Hospital Universitario de Maternidad Nacional y Neonatología de Córdoba Médica ginecóloga del Instituto Modelo de Ginecología y Obstetricia

**Prof. Tit. Dr. Silvio Tatti** (Buenos Aires)

Jefe Departamento Tocoginecología del Hospital de Clínicas José de San Martín Director de la Carrera de Médico Especialista en Patología del Tracto Genital Inferior. Universidad de Buenos Aires (UBA) Ex presidente de la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia (IFCPC) Ex presidente de la Sociedad Argentina de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia (SAPTGLYC) Presidente de la Sociedad Argentina para el Estudio del Virus Papiloma Humano (SAEVPH)

**Prof. Dra. Mónica Ñañez**

Prof. Adj. Cátedra II de Ginecología Universidad Nacional de Córdoba Experta Latinoamericana en Climaterio Presidente de la Asociación Argentina de Menopausia y Andropausia Jefe del Departamento de Climaterio. Hospital Universitario de Córdoba Jefe Servicio de Tocoginecología del Instituto Oulton

**Contacto:**

Dra. Laura Fleider

laurafleider@gmail.com

**Condensación:** guías y recomendaciones para la vacunación contra el VPH en hombres y mujeres mayores de 40 años, inmunocomprometidos, huéspedes especiales y pacientes lesiones previas.

Palabras clave: vacuna, VPH, cáncer cuello uterino, mayores de 40 años

**Resumen:**

La epidemiología de la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) es ya bien conocida en ambos sexos, con alta prevalencia en las mujeres jóvenes, y si bien decrece entre los 30 y 40 años, aumenta nuevamente alrededor de 45 años, determinando la curva bimodal, que podría ser explicada por nuevas parejas sexuales, pareja sexual con varias parejas o disminución de la respuesta inmune relacionada con la edad (inmunosenescencia). En los hombres el riesgo de contagio se mantiene estable durante la vida.

Se ha demostrado inmunogenicidad y eficacia de la vacuna contra el VPH en hombres y mujeres mayores 40 años, eficacia contra la persistencia de la infección por HPV oral en hombres VIH + de 27 años o mas.

Varias publicaciones internacionales han demostrado que la vacunación en pacientes tratados disminuye la recurrencia de lesiones intraepiteliales cervicales, vulvares, anales y verrugas anogenitales

Los beneficios de la vacuna superan ampliamente los efectos adversos, que suelen ser menores y relacionados principalmente con dolor en el sitio de aplicación.

**Nuestras recomendaciones son:**

*Recomendación fuerte a favor:* se recomienda la vacunación contra el VPH, en poblaciones mayores de 40 años que hayan tenido lesiones previas, inmunocomprometidos y en situaciones vulnerables

*Recomendación fuerte en contra:* no se recomienda la vacunación en mayores de 40 años con contraindicaciones para recibir la vacuna (ej. alergia a los componentes de la vacuna, enfermedad febril aguda, cáncer en estadios terminales)

*Recomendación débil a favor:* se recomienda considerar la vacunación en población inmunocompetente y sin lesiones previas mayores de 40 años, esta consideración debe ser evaluada entre el médico y su paciente

### **Summary:**

The epidemiology of Human Papilloma Virus (HPV) infection is well known in both sexes.

The prevalence of infection is high in young women, and although it decreases between 30 and 40 years of age, it increases again in women around 45 years of age, determining the bimodal curve, which could be explained by new sexual partners, sexual partner with multiple partners or age-related decline in immune response (immunosenescence). In men, the risk of getting infected remains stable during the life.

The immunogenicity and efficacy of HPV vaccine have been demonstrated in men and women over 40 y, and it has efficacy against persistent oral HPV infection in HIV+ men 27y and over.

Several international publications have shown that the vaccine in patients treated for HSIL decreases the recurrence of cervical, vulvar and anal intraepithelial lesions and anogenital warts.

The benefits of the vaccine far outweigh the adverse effects, which are usually minor and mainly related to pain at the site of application

### **Our recommendations are:**

*Strong recommendation in favor:* HPV vaccination is recommended, in populations older than 40 years who have had previous lesions, immunocompromised and in vulnerable situations

*Strong recommendation against:* vaccination is not recommended in people over 40 years with contraindications to receive the vaccine (eg allergy to the components of the vaccine, acute febrile illness, cancer in terminal stages)

*Weak recommendation in favor:* it is recommended to consider vaccination in the immunocompetent population and without previous injuries at 40 years and older, this consideration must be evaluated between the physician and the patient

## INTRODUCCION

La epidemiología de la infección por el VPH es ya bien conocida tanto en hombres como en mujeres jóvenes sexualmente activos, y también en las personas de mediana edad. El riesgo acumulado a 5 años de adquirir una infección por VPH es del 43% en mujeres de 15 a 19 años, y aunque en valores mas bajos (12%), sigue habiendo posibilidad de contagio en mujeres mayores de 45 años. La prevalencia de la infección es alta en las mujeres jóvenes, y si bien decrece entre los 30 y 40 años, aumenta nuevamente en las mujeres de alrededor de 45 años, determinando la curva bimodal, que podría ser explicada por nuevas parejas sexuales, pareja sexual con varias parejas o disminución de la respuesta inmune relacionada con la edad (inmunosenescencia).

La posibilidad de una infección incidente por VPH de alto riesgo aumenta hasta 17 veces entre mujeres de mas de 40 años que tienen una nueva pareja sexual<sup>1</sup>. Otros autores informan sin factores dispersores, un nuevo pico de prevalencia en mujeres mayores de 54 años que puede deberse a la aparición de nuevas infecciones por contactos sexuales con parejas nuevas; otra explicación válida sería la consecuencia de posibles cambios en la exposición a factores de riesgo (tabaquismo, paridad, uso de anticonceptivos orales, etc.)<sup>2</sup>. (Fig 1)

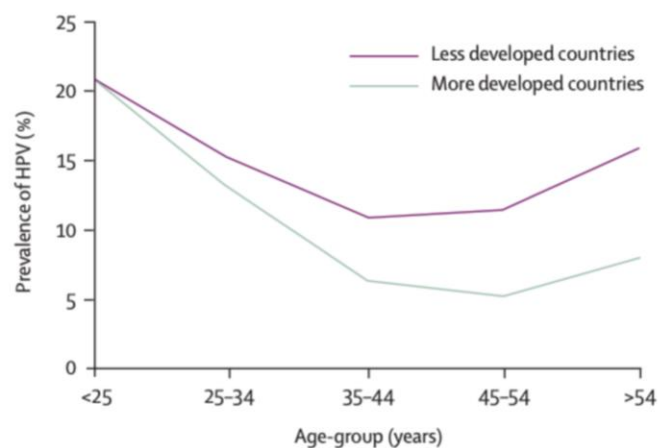


Figura 1: Prevalencia de VPH en las mujeres, según edad<sup>2</sup>

La inmunosenescencia se refiere al deterioro del sistema inmunitario provocado por el envejecimiento<sup>3</sup>; se produce una disminución del número y variabilidad de los linfocitos T vírgenes, acumulándose linfocitos T de memoria específicos hacia los patógenos con los que hemos entrado en contacto previamente, por lo que la capacidad de responder a nuevos patógenos se va reduciendo. A los 50 años comienza la reactivación de virus latentes, como VPH y el virus de varicela zoster, entre otros y se incrementa significativamente la morbilidad y mortalidad por la gripe.

Proyectos de investigación de corte clínicos y epidemiológicos internacionales han demostrado que la menopausia constituye un factor de riesgo independiente para entidades patológicas crónicas, considerando que la disminución de los estrógenos tienen un importante protagonismo como factor predisponente o precipitante<sup>4-5</sup> ya que se unen a receptores intracelulares, los cuales son expresados por los linfocitos T y B, las células dendríticas, los macrófagos, los neutrófilos y las células NK (natural killers), por lo cual tienen un rol fundamental en la inmunocompetencia de los individuos<sup>6-7-8</sup>. La disminución de los estrógenos, favorece la caída de la inmunovigilancia contra agentes infecciosos, antígenos vacunales y tumorales<sup>9-10</sup>.

En cuanto a los efectores de la inmunidad específica se ha reportado en pacientes menopáusicas una disminución de la inmunoglobulina G (IgG) aunque los restantes isotipos séricos (IgM, IgA e IgE) permanecen sin modificaciones cuantificables. El nivel de la respuesta inmune muestra un balance negativo de sus constituyentes con una disminución del recuento linfocitario global, fundamentalmente a nivel de los linfocitos T cooperadores (CD4+) y los linfocitos B<sup>11</sup>

En los hombres se ha identificado claramente el ADN del VPH en los genitales, la mucosa anal y la cavidad oral. La incidencia de infección por VPH en el pene aumenta paralelamente al número de parejas sexuales, con una tasa de prevalencia máxima en edades comprendidas entre los 30 y 39 años. Publicaciones recientes encuentran que el riesgo de infección por VPH en el hombre no disminuye con la edad<sup>12</sup> (Fig 2)

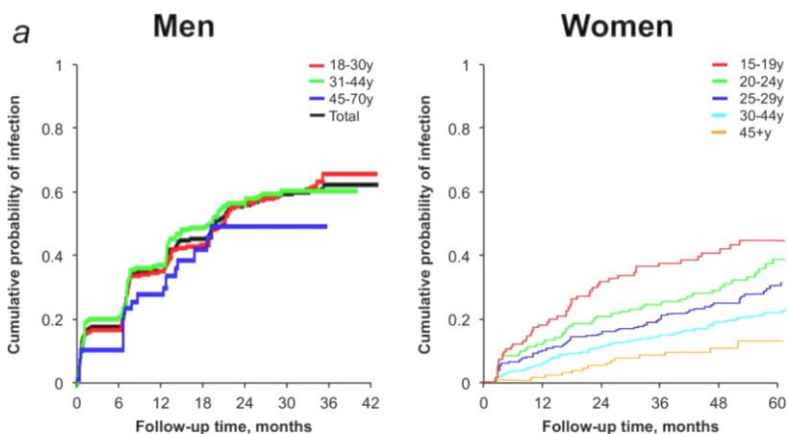


Figura 2 Incidencia de la infección por VPH en mujeres y hombres. Adaptado de Giuliano A, Nytray A y col<sup>12</sup>.

Según una presentación reciente, en el marco de la 34<sup>0</sup> Conferencia Internacional de Papillomavirus realizada entre el 15 y 19 de Noviembre de 2021<sup>13</sup>, Rebecca Landy del Instituto Nacional de a Salud de los Estados Unidos (NIH), señaló que el riesgo de infectarse por VPH 16 en orofaringe es del 27.4% en hombres de 27 a 45 años (Fig 3)

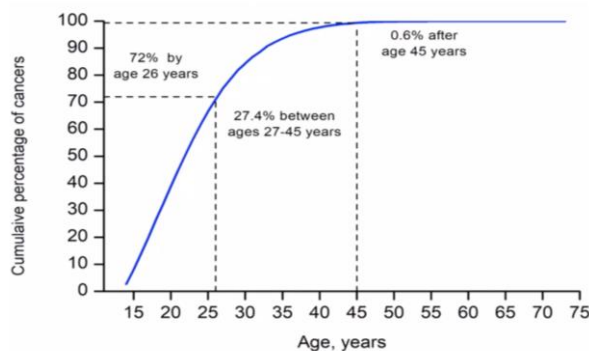


Figura 3. Infección orofaríngea por VPH en el hombre, según edad<sup>13</sup>

La prevalencia de la infección por VPH oral es menor en la mujer que en el hombre. El estudio multicéntrico HIM que incluyó a mas de 4.000 hombres entre 18 y 70 años demostró que la persistencia del VPH oral aumentó significativamente con la edad, lo que podría explicar la mayor prevalencia a edades más avanzadas<sup>14-15</sup>, siendo la prevalencia más alta en los hombres entre 55 y 74 años<sup>16</sup>. (Fig 4)

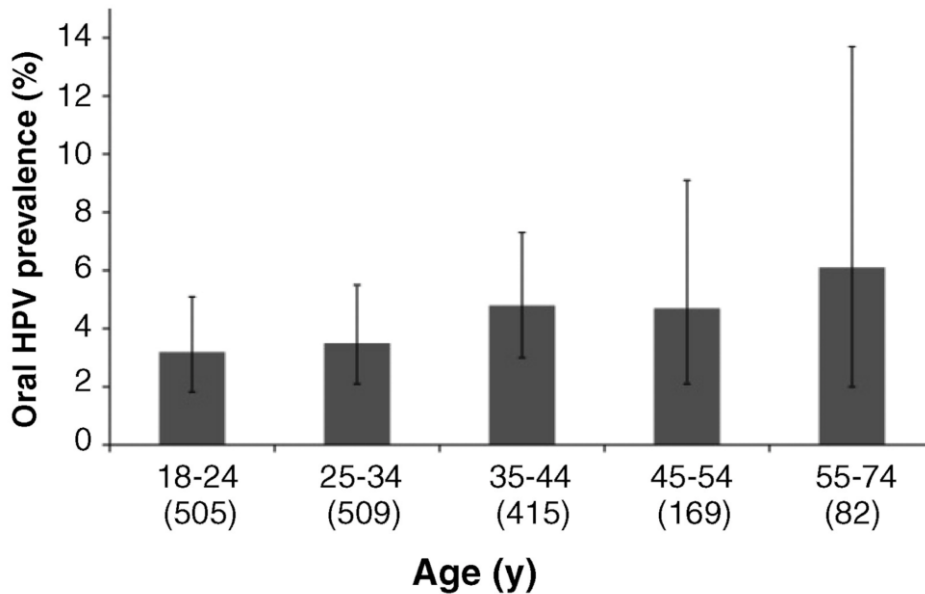


Figura 4 Prevalencia de VPH oral en el hombre<sup>16</sup>

La incidencia de cáncer de orofaringe vinculado al VPH se encuentra en aumento, especialmente en los hombres mayores de 40 años, observándose entre el año 1999 y 2015 un aumento del 4% en hombres entre 60 y 69 años y del 2.8% en mayores de > 70 años<sup>17</sup>, siendo la mayoría vinculados al VPH<sup>18</sup>. La prevalencia de la infección por VPH anal en hombres difiere según el género y la orientación sexual. En mujeres se informó una prevalencia de VPH genital del 37% y anal del 32%<sup>19</sup> y aumenta con la edad. Es más alta entre las mujeres con cáncer de cuello uterino, verrugas genitales y otros cánceres del TGI relacionados con el VPH. Se demostró que las mujeres con CIN2/3 tienen 2 veces mayor riesgo de presentar AIN que aquellas mujeres con CIN 1<sup>20</sup>. y que el AIN de alto grado es el precursor del cáncer anal y a pesar que la tasa de progresión es baja, siempre debe ser tratado<sup>21</sup>.

La prevalencia del VPH anal entre los hombres que mantienen sexo con hombres (HSH) VIH+ es del 50%, casi el doble que entre las mujeres. A pesar que la infección por VPH anal es más frecuente en las mujeres más jóvenes, la persistencia no difiere con la edad<sup>22</sup>

Un marcador de nuevas infecciones por VPH es la aparición de un primer episodio de verrugas genitales. En un estudio realizado en Argentina se ha demostrado que el 42,7% de las mujeres con primer episodio de verrugas

genitales tenían entre 15 y 25 años, 38% entre 26 y 36 años y 19,3% entre 36 y 45 años<sup>23</sup>

Si una persona que ha tenido un test de VPH+ y lo negativiza o una lesión tratada y luego presenta un test de VPH-; con el transcurso del tiempo puede presentar nuevamente un test de VPH+ ya sea por la adquisición de una nueva infección o por la reactivación de una infección previa. Esta situación puede seguir 3 caminos: 1. eliminación (negativiza el test) 2. detección persistente con riesgo de lesiones intraepiteliales de alto grado y cáncer (el test se mantiene positivo) 3. infección latente (negativiza el test, pero si pierde el control de la inmunidad hay una reactivación y el test se vuelve a hacer positivo)<sup>24</sup>.

Los tratamientos para el HSIL en ocasiones traen riesgo obstétrico, pudiendo producir en las mujeres tratadas recién nacidos de bajo peso, parto pretérmino y rotura prematura de membranas. A su vez el índice de recurrencia post tratamiento varía entre el 5 y el 30%, porcentaje que se incrementa en la población inmunocomprometida<sup>25</sup>. Ante las recurrencias se requieren nuevas resecciones por lo cual el riesgo obstétrico se incrementa<sup>26</sup>. Cabe destacar que la edad media del HSIL es entre la segunda y tercera década de la vida; antes de que las mujeres tengan su paridad cumplida, por lo tanto el tratamiento del HSIL puede comprometer el porvenir obstétrico de estas mujeres.

En el año 2012 se realizaron las primeras publicaciones que demostraron la disminución del índice de recidivas en pacientes tratados que recibieron la vacuna contra el VPH<sup>27</sup>.

La vacuna cuadrivalente (4HPV) contra el VPH está aprobada para ser utilizada en las mujeres y hombres a partir de los 9 años de edad para prevenir el cáncer de cuello uterino, vagina, vulva, ano y verrugas anogenitales. En junio del año 2020 la FDA recomienda la vacunación contra VPH para prevención de cáncer orofaríngeo<sup>28</sup>

En la Argentina, la vacuna contra el VPH se incorporó al Calendario Nacional de Vacunación en el año 2011 para todas las niñas de 11 años nacidas a partir del año 2000, y en 2017 se amplió para todos los varones de 11 años nacidos a partir del año 2006 en esquema de 2 dosis (0 y 6 meses)<sup>29</sup>. Como estrategia nacional adicional, el Ministerio de Salud de Argentina recomienda y provee en forma gratuita la vacuna contra VPH para mujeres y varones entre 11 y 26 años



que vivan con VIH o hayan recibido trasplante de órganos sólidos o células hematopoyéticas en esquema de 3 dosis (0, 2 y 6 meses)<sup>30</sup>

En octubre de 2018, utilizando los resultados de los ensayos clínicos de 4HPV en mujeres de 24 a 45 años, y uniendo datos de inmunogenicidad y seguridad en mujeres y hombres, la FDA amplió el rango de edad aprobado para el uso de la vacuna nonavalente (9VPH) de 9 a 26 años a 9 a 45 años en mujeres y hombres<sup>31</sup>. Y en junio 2019 ACIP actualizó las recomendaciones para la vacunación de catch up en personas mayores de la edad recomendada previamente

En Argentina ANMAT aprueba las vacunas contra el VPH en mujeres y varones a partir de los 9 años de edad, sin indicar edad máxima límite para su aplicación. De acuerdo a la última recomendación de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI), se sugiere vacunar contra VPH a personas de entre 26 y 45 años con condiciones de base o con factores que los pueden hacer más vulnerables a la infección y “considerar” la vacuna en personas de entre 26 y 45 años sin factores o condiciones predisponentes<sup>32</sup>

En mayo 2018, el director general de la OMS realizó “un llamado de acción” hacia la eliminación del cáncer cervical a nivel mundial y en agosto de 2020 la asamblea general de la OMS aprobó una resolución en la que se pedía que se eliminara el cáncer del cuello uterino y se adoptara una estrategia para lograrlo<sup>33</sup>. En noviembre 2021, durante el último Congreso de la Sociedad Internacional de Papiloma Virus Humano (IPVS) la Universidad de Washington presentó los resultados de un estudio modelo que realizaron en África donde concluyeron que la estrategia de vacunar a mujeres y hombres adultos mejora la eficiencia de la vacuna y acelera la eliminación del cáncer cervical<sup>13</sup>

Considerando que:

- La prevención del cáncer de cuello de útero debe ser una prioridad en Salud Pública.
- Otras cánceres y enfermedades asociados al VPH también son prevenidos por la vacuna
- Un tercio de los cánceres de cuello de útero ocurren en mujeres menopaúsicas.

- La adherencia al programa de vacunación en la Argentina no alcanza el 60% de la población objetivo para el año 2019
- El índice de recidiva y persistencia post tratamiento es del 5 al 30% para el CIN3 y del 40% para las verrugas genitales y se ha demostrado disminución de recidiva en pacientes vacunados post tratamiento
- La prevalencia de infección por VPH es alta en pacientes jóvenes y vuelve a aumentar en mayores de 40 años.
- Los cánceres de orofaringe se detectan en hombres de mayor edad.
- En Argentina ANMAT aprueba la vacuna contra el VPH en mujeres y varones a partir de los 9 años de edad.
- En junio 2020 la FDA aprobó el uso de la vacuna 9VPH para prevenir el cancer orofaríngeo y otros canceres de cabeza y cuello causados por los tipos de VPH 16/18/31/33/45/52/58

Nos hemos propuesto revisar la evidencia disponible a la fecha para poder realizar una guía de consenso sobre la indicación de la vacuna contra el VPH en mujeres y hombres mayores de 40 años.

Detallamos a continuación los análisis de evidencia realizados por cada uno de los grupos:

### **Grupo 1. EFICACIA E INMUNOGENICIDAD**

Las vacunas contra el VPH son producidas mediante tecnología recombinante, por autoensamblaje de la región L1 de la cápside viral dentro de un plásmido; dando lugar a la formación de partículas virales vacías conocidas como VLP L1 por sus siglas en inglés Virus Like Particles (partículas parecidas al virus), capaces de inducir la producción de anticuerpos protectores. Las VLP son partículas no infecciosas, puesto que carecen de ADN de la región oncogénica del VPH.

- La vacuna bivalente (2VPH) protege contra VPH 16/18<sup>34</sup>
- La vacuna cuadrivalente (4VPH) protege contra VPH 6/11/16/18<sup>35</sup>
- La vacuna nonavalente (9VPH) protege contra VPH 6/11/16/18/31/33/45/52/58<sup>36</sup>

- En los ensayos clínicos para evaluar la eficacia de las vacunas en la prevención de las verrugas anogenitales, el cáncer cervical y otros cánceres anogenitales; se planteó como punto final el desarrollo de verrugas y de Neoplasia Intraepitelial Cervical (CIN 2+). No se pudo plantear como variable de eficacia viable el desarrollo de cáncer por no considerarse un punto final éticamente válido<sup>37</sup>.
- Los análisis de fin de estudio tienen suficiente poder estadístico como para evaluar la eficacia de las vacunas<sup>38</sup>.
- Según el último boletín expedido por la ANMAT, los resultados de los estudios incluidos fueron notablemente consistentes entre ellos, mostrando una elevada eficacia en la prevención de lesiones asociadas a la infección por los tipos de VPH 6/11/16/18, y también una elevada inmunogenicidad, con tasas de seroconversión próximas al 100%, con un adecuado perfil de seguridad<sup>39</sup>.
- El impacto de la eficacia se ve reflejado en la disminución de la prevalencia de infección por VPH, lesiones CIN2+, verrugas anogenitales<sup>40</sup> y cáncer cervical en la población vacunada<sup>41</sup>
- En los estudios realizados con la administración de 3 dosis en mujeres y varones entre 9 y 26 años, se observaron altas tasas de seroconversión ( $\geq 98\%$ )<sup>42</sup>. La respuesta inmune a la vacuna es más robusta que la respuesta inmune a la infección natural.
- La vacuna contra el VPH es profiláctica, sin eficacia terapéutica
- En el estudio FUTURE III que incluyó mujeres 24 a 45 años, la eficacia contra la infección persistente, CIN (de cualquier grado) y lesiones de los genitales externos por VPH 6/11/16/18 de la vacuna 4VPH fue del 88,7%<sup>38</sup>.
- En cuanto a inmunogenicidad y seguridad en hombres de 27 a 45 años, el estudio MAM demostró una seroconversión del 100% a los cuatro tipos virales incluidos en la vacuna, y fue generalmente bien tolerada. La respuesta inmune fue comparable a la observada en hombres más jóvenes, en quienes se demostró la eficacia clínica<sup>43</sup>.
- Títulos altos de anticuerpos persisten al menos 10 años en mujeres hasta los 45 años<sup>38-44</sup>.
- Los estudios de eficacia en mujeres hasta los 45 años, en hombres hasta los 26 años y la no inferioridad de la respuesta inmune a la 4VPH y 9VPH de hombres y mujeres de 27 a 45 años con respecto a la población de 16 a 26 años avalan su administración hasta los 45 años en ambos sexos<sup>13-38-45</sup>.

## **Grupo 2. SEGURIDAD**

- Se evaluó la seguridad en población general en mujeres y hombres entre 9 y 45 años. Las reacciones adversas observadas fueron de intensidad leve o moderada. Los eventos adversos graves se presentaron en menos del 0,1% de los pacientes y no fueron mayores que en el grupo placebo<sup>46</sup>.
- Desde su autorización en junio de 2006, muchas agencias reguladoras nacionales e internacionales han estado vigilando rigurosamente la seguridad dando seguimiento a cualquier informe de reacciones adversas para determinar si el problema fue causado o no por la vacunación<sup>47</sup>.
- Actualmente, más de 100 estudios en millones de personas alrededor del mundo han mostrado que el uso de la vacuna contra el VPH es seguro<sup>48</sup>.
- Los eventos adversos graves son extremadamente raros en las vacunas contra el VPH y no son más frecuentes que para otras vacunas. No se ha demostrado que la vacuna contra el VPH aumente el riesgo de enfermedades como el síndrome de Guillain-Barré, el tromboembolismo venoso y las reacciones alérgicas graves<sup>49</sup>.
- A la fecha, las vacunas continúan demostrando un perfil de seguridad adecuado aun en huéspedes inmunocomprometidos<sup>50-51</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>52</sup>.

## **Grupo 3. VACUNACIÓN EN PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS Y HUÉSPEDES ESPECIALES**

- Las poblaciones vulnerables son los grupos de pacientes infectados por VIH, transplantados de órganos sólidos y de células hematopoyéticas, enfermedades autoinmunes (Lupus Eritematoso Sistémico, Enfermedad Inflamatoria Intestinal, etc), antecedentes oncológicos, tratamiento inmunosupresor y/o biológicos.
- En mujeres VIH+ la prevalencia de VPH es mayor que en la población VIH-; además la misma es mayor a nivel anal que cervical; con una incidencia de cáncer anal de 30 casos por 100.000 personas-año y de 46 casos por 100.000 personas-año en los hombres vs. 2 casos por 100.000 personas-año en varones seronegativos<sup>53</sup>.

- En cuanto a los hombres VIH+ que mantienen sexo con hombres (HSH) la infección por VPH en el canal anal es del 92,6%, correspondiendo el 73,5% de VPH-AR<sup>54</sup>, proponiéndose en esta población el tamizaje del cáncer anal de manera sistemática<sup>55</sup>. La 4VPH es eficaz en HSH VIH + previo a la exposición y como catch-up<sup>56</sup> La seroconversión en pacientes VIH+ es superior al 80%, según lo han demostrado distintos estudios clínicos<sup>57-58-59</sup>

La vacuna demostró eficacia contra la persistencia de la infección por VPH oral en hombres VIH + de 27 años o mas<sup>60</sup>.

- Pacientes con enfermedad de Crohn presentan un incremento del riesgo de cáncer y displasia cervical (SIR 1,65; 95% IC: 1,10 – 2,37), aunque este riesgo no se halló en pacientes con colitis ulcerosa<sup>61</sup>, inclusive presentan un mayor porcentaje de anomalías citológicas independientemente del tratamiento inmunosupresor<sup>62</sup>

- La vacuna indujo la aparición de títulos similares de anticuerpos en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) que en los controles sanos, a pesar de que el 49% de los pacientes con EII recibían inmunosupresores y el 51% restante recibían tratamiento con anticuerpos antiTNF<sup>62</sup>

- En los sobrevivientes de cáncer en la infancia, en la adolescencia o en la edad adulta joven, la relación entre VPH y segundas neoplasias todavía no está bien investigada; sin embargo un estudio epidemiológico mostró un 40% más de enfermedades malignas asociadas al VPH en mujeres sobrevivientes de cáncer en la infancia y en la adolescencia en comparación con mujeres de la población general<sup>63</sup>. Los sobrevivientes que presentan mayor riesgo de infección por VPH son los que recibieron un trasplante médula ósea, los post-transplantados con enfermedad injerto contra huésped en tratamiento inmunosupresor, los que tienen antecedentes de irradiación pélvica y de linfoma de Hodgkin<sup>64</sup>. Se recomienda la vacunación contra el VPH en las situaciones precedentes y en pacientes con síndrome de insuficiencia medular congénita con independencia de edad y sexo

- Los fármacos biológicos, al actuar como modificadores de la respuesta inmune, se asocian a un incremento de riesgo de infecciones. No existen documentos de consenso o guías para la vacunación frente a VPH específicas para pacientes con tratamiento inmunosupresor y/o biológico, debido a que no se dispone de estudios clínicos de eficacia, inmunogenicidad o seguridad, sin embargo estos

pacientes pueden beneficiarse de la vacunación, independientemente de la edad y el sexo<sup>65</sup>.

- La evidencia disponible sugiere que las mujeres con Lupus eritematoso sistémico (LES) tienen un mayor riesgo de desarrollar lesiones por el VPH<sup>66</sup>. Se dispone de ensayos clínicos de inmunogenicidad y seguridad en este grupo de pacientes con resultados similares a los observados en controles sanos. De forma especial, las mujeres con LES pueden beneficiarse de la vacunación contra el VPH<sup>67</sup>.
- En la guía australiana en relación a los pacientes inmunocomprometidos se indica que: “La decisión de vacunar a las personas inmunocomprometidas debería tener en cuenta la probabilidad de exposición previa al VPH, sus futuros riesgos de exposición, y el alcance y la duración de su inmunocompromiso”

#### **Grupo 4. VACUNACION EN PACIENTES INFECTADOS Y CON LESIONES PREVIAS**

- El riesgo de desarrollar CIN2 + a los 24 meses en mujeres tratadas por CIN2/3 es del 8,4%<sup>68</sup>.
- Las mujeres tratadas por CIN2 y CIN3 tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino y otros cánceres relacionados con el VPH en comparación con la población general, durante más de 20 años<sup>69-70-71</sup>.
- En el estudio FUTURE III que incluyó a más de 3.800 mujeres entre 25 y 45 años demostró que los títulos de anticuerpos no diferían al aumentar la edad. Es importante destacar que el 67% de las mujeres incluidas eran naïve para los cuatro tipos virales incluidos en la vacuna y el 33% eran positivas sólo para uno de ellos<sup>38-44</sup>.
- La vacunación postratamiento en mujeres entre 15 y 45 años reduce el riesgo de recurrencia de CIN2+ en un 64%, independientemente del tipo viral; por lo que tendría efectos clínicos significativos<sup>72</sup>.
- Análisis post-hoc de los protocolos FUTURE demostraron que en las mujeres que habían tenido tratamientos por CIN 2+, disminuyeron la posibilidad de desarrollar VIN2+ y verrugas vulvares, en un 25% y 60% respectivamente<sup>73</sup>.
- Se observa una marcada disminución de las tasas de persistencia viral en mujeres adultas vacunadas postratamiento<sup>74-75</sup>.

- Un estudio randomizado de casos y controles, demostró que el 79% de las recurrencias postratamiento de HSIL vulvar estarían relacionadas a infecciones por el mismo tipo viral, mientras que sólo el 21% de las recurrencias se deberían a infecciones nuevas. De esta manera, propone que el mayor porcentaje de reducción de recurrencias de HSIL vulvar mediante vacunación postratamiento, se debería a la disminución de reactivación de infecciones persistentes o latentes<sup>76</sup>.

- La vacuna contra el VPH administrada inmediatamente después del tratamiento quirúrgico, puede evocar una gran cantidad de anticuerpos locales, dentro de la membrana basal de la superficie cervical. Estos anticuerpos activados durante la “regeneración” del tejido extirpado, podría prevenir la autoinfección del sitio quirúrgico, evitando la entrada del virus en la capa basal de las células no infectadas y esto evitaría la recaída de la enfermedad, ya sea porque previene la reactivación del VPH / reinfección o la infección de novo por VPH<sup>74</sup>.

- La recurrencia en pacientes tratados por HSIL anal, es aproximadamente del 50%<sup>77</sup>. Si bien ya se ha demostrado la disminución de lesiones anales primarias en varones mediante la vacunación (FUTURE I y FUTURE II)<sup>42</sup>, también se ha descrito una disminución en las recurrencias del HSIL anal con la vacunación post tratamiento.

- Un estudio de más de 200 pacientes varones tratados por HSIL anal, con una edad promedio de 40,2 años, informó una tasa de recurrencia del 10,2% en pacientes vacunados y del 15,7% en pacientes no vacunados<sup>78</sup>.

- Un trabajo similar, incluyó varones hasta 55 años de edad, tratados por HSIL anal, demostró una disminución de la recurrencia de HSIL anal y de la incidencia de cáncer anal. El mayor beneficio de la vacunación en hombres de mayor edad, estaría dado por la menor posibilidad de clearance de infección viral y por la mayor posibilidad de progresión a cáncer anal a mayor edad. Esto estaría explicado en la evolución más rápida de las lesiones HSIL de ano en hombres de mayor edad<sup>79</sup>.

Cabe destacar que estas vacunas no son efectivas para eliminar infecciones preexistentes. Los beneficios para disminuir recidivas en mujeres y hombres serían:

- si presentaron una lesión por un tipo viral no incluido en la vacuna

- si presentaron una lesión por un tipo viral incluido en la vacuna, tendrían protección contra los otros tipos virales
  - si presentaron una lesión por un tipo viral incluido en la vacuna pero que lograron el clearance postratamiento
- No se recomienda realizar test de VPH antes de la colocación de la vacuna, ya que incluso dando positivo para un tipo de VPHV, la vacunación tendría protección para los otros tipos virales presentes en la vacuna.
  - En cuanto a los efectos adversos no deseados de la vacunación contra el VPH post tratamiento<sup>16-27-74</sup> coincide con la frecuencia informada por la revisión de Cochrane publicada en 2018 sobre la seguridad de la vacunación contra el HPV en la población general<sup>80</sup>.
  - En cuanto al momento de la colocación de la vacuna, no hay consenso, ya que los trabajos publicados hasta hoy han analizado la colocación desde el momento del diagnóstico de la lesión CIN2+ (pretratamiento) hasta tres meses después del tratamiento escisional, sin encontrar diferencias.
  - Desde 2018, el Servicio de Salud de Cataluña, amplió la financiación pública de la vacunación en grupos de riesgo frente al VPH, incluyendo mujeres tratadas por CIN2+, sin límite de edad, recomendando la administración de la vacuna lo antes posible y hasta un año después de la intervención<sup>81</sup>.
  - Desde octubre de 2018, la Comisión de Salud Pública del Ministerio de Sanidad español aprobó la financiación de la vacuna contra el VPH en adultos hasta los 55 años de determinados grupos de riesgo, incluidas mujeres que han recibido tratamiento escisional por lesiones cervicales de alto grado, personas con VIH, hombres que tienen sexo con hombres , trabajadoras sexuales hasta los 26 años, así como personas que se hayan sometido a un trasplante de órganos y sujetos que reciban derivados hematopoyéticos<sup>82</sup>, con una baja cobertura en la población adulta no incluida en los programas de vacunación<sup>83</sup>

## **CONCLUSIONES**

### **CONSIDERANDO QUE:**

- En Argentina la ANMAT aprobó el uso de las vacunas 2VPH y 4VPH a partir de los 9 años de edad en mujeres y hombres, sin indicar edad límite máxima para recibir la vacuna y en 2020 amplió sus indicaciones para la vacuna 9HPV en el mismo grupo etario.



- No hay tamizaje sistemático para todos los cánceres vinculados al VPH, tampoco existe prevención secundaria para las verrugas anogenitales.
- La edad media del CIN3 es de aproximadamente entre 28 y 35 años, con un índice de recidiva post tratamiento entre un 5 y 30%.
- Los tratamientos para el CIN3 en algunas ocasiones afectan la fertilidad.
- La inmunosenescencia trae aparejado reactivación de infecciones latentes y desarrollo de enfermedades relacionadas a la disminución del sistema de vigilancia inmune
- Se ha demostrado inmunogenicidad y eficacia en los hombres y mujeres mayores 40 años.
- Hombres y mujeres mayores de 40 años sufren nuevas infecciones por VPH
- La vacunación en pacientes tratados disminuye la recurrencia de lesiones cervicales, vulvares, anales y verrugas anogenitales
- La vacuna demostró eficacia contra la persistencia de la infección por VPH oral en hombres VIH + de 27 años o más.
- Los beneficios de la vacuna superan ampliamente los efectos adversos de las mismas, que suelen ser menores y relacionados principalmente con dolor en el sitio de aplicación

• **NUESTRA POSICIÓN ES:**

- Recomendación fuerte a favor: se recomienda la vacunación contra el VPH en poblaciones mayores de 40 años que hayan tenido lesiones previas, sean inmunocomprometidos y/o se encuentren en situaciones vulnerables
- Recomendación fuerte en contra: no se recomienda la vacunación contra el VPH en poblaciones mayores de 40 años con contraindicaciones absolutas para recibir la vacuna (ej. alergia a los componentes de la vacuna, enfermedad febril aguda, cáncer en estadios terminales)
- Recomendación débil a favor: se recomienda considerar la vacunación en poblaciones mayores de 40 años que sean inmunocompetentes, sin lesiones previas y no pertenezcan a grupos vulnerables. Esta consideración debe ser evaluada entre el médico y su paciente.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Muñoz M, Mendez F y col Incidence, Duration, and Determinants of Cervical Human Papillomavirus Infection in a Cohort of Colombian Women with Normal Cytological Results *JID* 2004; 2077-2087.
2. de San Jose S., Díaz M y col . Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 453–459
3. Respuesta inmune e inflamatoria en el envejecimiento. Lorenzo-Herrero S., Sordo-Bahamonde C y Gonzalez S. Sociedad Española de geriatría y gerontología. <https://www.segg.es/actualidad-segg/2021/06/10/respuesta-inmune-e-inflamatoria-en-el-envejecimiento> Acceso 22/11/2021
4. Chou HF, Scheneider JK, . Self-regulation of menopause. *Menopause* 2010; 19(15) 534-40
5. Broekmans FJ, Saules MR, Fauser Bc. Ovarian aging mechanisms and clinical consequences. *End Rev.* 2009; 30: 465-93
6. Osório J. Less estrogen, more neuroinflammation? *Nature Reviews Endocrinology* 2012; 8:381.
7. Fish EN. The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses. *Nature Reviews Immunology* 2008; 8: 737-744.
8. Wira CR, Fahey JV, Ghosh M, Patel MV, Hickey DK, Ochiel DO. Sex hormone regulation of innate immunity in the female reproductive tract: the role of epithelial cells in balancing reproductive potential with protection against sexually transmitted pathogens. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63(6):544-565
9. Gameiro CM, Romão F, Castelo-Branco C. Menopause and aging: changes in the immune system—a review. *Maturitas.* 2010; 67(4): 316-320
10. Shaw AC, Goldstein DR, Montgomery RR. Age- dependent dysregulation of innate immunity. *Nature Reviews Immunology.* 2013;13: 875-877.
11. Gameiro C, Romão F. Changes in the immune system during menopause and aging. *Front Biosci (Elite Ed).* 2010; 2:1299-1303
12. Giuliano A., Nyitray A y col 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.* 2015 June 15; 136(12): 2752–2760
13. IPVC2021 34<sup>o</sup> International Papillomavirus Conference Nov 15-19, 2021, Virtual Conference Landy Rebecca
14. Sichero L., Giuliano A., Villa I. Human Papillomavirus and Genital Disease in Men: What We Have Learned from the HIM Study *Acta Cytol* 2019; 63: 109-117
15. Giuliano A., Albero G. VPH Infection and Diseases Among Men: Results from the HPV Infection in Men (HIM) Study 2019; *HPVWorld*, 38
16. Kreimer A., Villa A y col The Epidemiology of Oral HPV Infection among a Multinational Sample of Healthy Men *Biomarkers Prev;* 20(1); 172–182
17. Van Dyne E., Henley J y col Trends in Human Papillomavirus–Associated Cancers — United States, 1999–2015 *MMWR* 2018; 67(33); 918–924
18. Martin-Gomez L., Giuliano A y col Human Papillomavirus Genotype Detection in Oral Gargle Samples Among Men With Newly Diagnosed Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2019 145 (5): 460-466
19. Castro FA, Quint W y col Prevalence of and Risk Factors for Anal Human Papillomavirus Infection Among Young Healthy Women in Costa Rica *J Infect Dis* 2012; 206:1103–1110
20. Tatti S., Suzuki MV y col Anal Intraepithelial Lesions in Women With Human Papillomavirus–Related Disease *JLGTD* 2012; 16(4): 454-459

21. Berry-Lawhorn J., Palefsky J. Progression of anal high-grade squamous intraepithelial lesions to anal squamous cell carcinoma and clinical management of anal superficially invasive squamous cell carcinoma. *Seminars in Colon and Rectal Surgery* 2017; 28 (2): 91-96.
22. Shvetsov Y, Hernandez B y col Duration and Clearance of Anal Human Papillomavirus (HPV) Infection among Women: The Hawaii HPV Cohort Study *Clin Infect Dis* 2009; 48:536–546
23. Fleider L., Tatti S y col Human Papillomavirus Types Involved in External Genital Warts in a Group of Argentinian Women in Buenos Aires *JLGTD* 2016; 20(4): 365-366
24. Gravitt P, Winer R. Latency or new infection? Evidence-based counseling in the era of HPV-based HPV Today 2018 [www.HPVWorld.com](http://www.HPVWorld.com), 46.
25. Kang W Sun Choi H y col Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2–3)? *Gynecol Oncol* 2013; 130 (2): 264-268
26. Kyrgiou M., Koliopoulos G y col Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis *Lancet* 2006; 367: 489-498
27. Joura E., Garland S y col. 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
28. <https://www.fda.gov/media/90064/download> acceso 22/11/2021
29. <https://www.argentina.gob.ar/salud/vacunas/novedadvph> acceso 22/11/2021
30. <http://iah.salud.gob.ar/doc/Documento40.pdf> acceso 22/11/2021
31. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, Unger ER, Romero JR, Markowitz LE. Vacunación contra el virus del papiloma humano para adultos: recomendaciones actualizadas del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización *MMWR* . 2019; 68 (32); 698-702.
32. Recomendaciones sobre vacunas. Actualización 2019. Sociedad Argentina de Infectología: <https://www.sadi.org.ar/documentos/guias-recomendaciones-y-consensos/item/797-recomendaciones-sobre-vacunas-actualizacion-2019> acceso 22/11/2021
33. <https://www.who.int/es/news-room/events/detail/2020/11/17/default-calendar/launch-of-the-global-strategy-to-accelerate-the-elimination-of-cervical-cancer> acceso 22/11/2021
34. [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/junio\\_2016/Dispo\\_5941-16.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/junio_2016/Dispo_5941-16.pdf) acceso 22/11/2021
35. [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/enero\\_2016/Dispo\\_0586-16.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/enero_2016/Dispo_0586-16.pdf) acceso 22/11/2021
36. [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/Marzo\\_2020/Dispo\\_1327-20.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Marzo_2020/Dispo_1327-20.pdf) acceso 22/11/2021
37. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014 *MMWR* 2014; 89: 465-492.
38. Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonogo J, Ault K, Luna J, Myers E, Mallary S, Bautista OM, Bryan J, Vuocolo S, Haupt RM, Saah A. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer*. 2011; 105(1): 28-37
39. Vacuna del Virus del Papiloma Humano: seguridad y eficacia programa de evaluación de tecnología sanitaria ANMAT Fecha de realización: 11/12/2017 Fecha de última actualización: 30/07/2017 Código interno: IURETS 0016\_20171128
40. Drolet M., Bernrd E y col Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis *The Lancet* Published online June 26, 2019 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30298-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30298-3) acceso 22/11/2021
41. Lei J., Ploner A y col HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer *N Engl J Med* 2020; 383: 1340-1348

42. FUTURE I/II Study Group. Dillner J, Kjaer SK, Wheeler CM, et al. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 341: c3493
43. Giuliano A., Isaacs-Soriano K y col Immunogenicity and safety of Gardasil among mid-adult aged men (27–45 years) *The MAM Study Vaccine* 2015 13; 33(42): 5640-5646
44. FUTURE III Muñoz N., Manalastas R y col. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial *Lancet* 2009 6; 373 (9679): 1949-1957
45. FDA licensure of quadrivalent human papillomavirus vaccine (qVPH for use in males and guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2010; 59: 630-632.
46. Boletín de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) Disposición N°5598 del 25 de septiembre de 2012.  
[http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/septiembre\\_2012/Dispo\\_5598-12.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/septiembre_2012/Dispo_5598-12.pdf) acceso 22/11/2021
47. Slade, BA, Leidel, L, Vellozzi, C, et. al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009; 302: 750 - 757.
48. <https://www.cancer.org/es/cancer/causas-del-cancer/agentes-infecciosos/vph/recomendaciones-de-la-sociedad-americana-contr-el-cancer-sobre-el-uso-de-la-vacuna-contr-el-virus-del-papiloma-humano.html> Última revisión médica completa: febrero 11, 2016 Actualización más reciente: agosto 5, 2020 acceso 22/11/2021
49. <https://www.who.int/publications/m/item/WER-2017-vol.-28-28> acceso 22/11/2021
50. [www.cervicalcanceraction.org](http://www.cervicalcanceraction.org)[https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2011/CCA\\_Seguridad\\_vacuna\\_VPH.pdf](https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2011/CCA_Seguridad_vacuna_VPH.pdf) acceso 22/11/2021
51. ESAVI 2017 Incorporación de la vacunación contra VPH en varones Fortalecimiento de la vacunación contra VPH en mujeres , pag 14
52. Fernando A. Moraga-Llop “Ten years of human papillomavirus vaccination. From dermatology to oncology via infectology” *Asociación Española de Vacunología* 2015; 33 (5): 342-354 Barcelona, España
53. Silverberg MJ, Lau B y col. Risk of Anal Cancer in HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals in North America. *Clin Infect Dis.* 2012; 54(7):1026–1034
54. Machalek DA, Poynten M. y col. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2012;13 (5): 487–500
55. Kojic EM, Rana A, Cu-uvín S. Human papillomavirus vaccination in HIV-infected women: need for increased coverage. *Expert Rev Vaccines.* 2016;15(1):105–117
56. Palefsky J., Lensing S y col High Prevalence of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions, and Prevention Through Human Papillomavirus Vaccination, in Young Men Who Have Sex With Men Living With Human Immunodeficiency Virus *CID* 2021; 73: 1388-1396
57. Levin MJ, Moscicki AB y col. 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
58. Kahn JA, Xu J. Y col. Immunogenicity and Safety of the Human Papillomavirus 6, 11, 16, 18 Vaccine in HIV-Infected Young Women. *Clin Infect Dis.* 2013; 57 (5): 735–744
59. Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, y col. Safety and Immunogenicity of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in HIV-1–Infected Men. *J Infect Dis.* 2010; 202(8):1246–1253.

60. Wilkin T, Chen H y col. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults Aged 27 Years or Older: AIDS Clinical Trials Group Protocol A5298 Clin Inf Dis 2018; 15; 67(9):1339-1346
61. Jess T, Horváth-Puhó E y col. Cancer risk in inflammatory bowel disease according to patient phenotype and treatment: a Danish population-based cohort study. Am J Gastroenterol. 2013;108(12):1869–1876
62. Bhatia J, Bratcher J. y col. Abnormalities of uterine cervix in women with inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2006;12(38):6167–6171
63. Ojha RP, Tota JE y col. Human Papillomavirus Associated Subsequent Malignancies among Long Term Survivors of Pediatric and Young Adult Cancers. PLoS One. 2013; 8 (8): e70349
64. Savani BN, Stratton P y col. Increased Risk of Cervical Dysplasia in Long-Term Survivors of Allogeneic Stem Cell Transplantation—Implications for Screening and HPV Vaccination. Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14(9):1072–1075
65. Antoniou C, Kosmadaki MG y col. Genital HPV Lesions and Molluscum Contagiosum Occurring in Patients Receiving Anti-TNF-alpha therapy. Dermatology. 2008; 216: 364–365
66. Santana IU, Gomes Ado N y col. Systemic lupus erythematosus, human papillomavirus infection, cervical pre-malignant and malignant lesions: a systematic review. Clin Rheumatol. 2011;30 (5): 665–672
67. Mok CC, Ho LY, Fong LS y col. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case– control study. Ann Rheum Dis. 2013;72(5): 659–664
68. Meta-analisis del Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma (GISCI) [http://gisci.it/documenti/documenti\\_gisci/Utilizzo\\_test\\_HPV-HR\\_2018\\_def2.pdf](http://gisci.it/documenti/documenti_gisci/Utilizzo_test_HPV-HR_2018_def2.pdf) acceso 22/11/2021
69. Strander B, Hällgren J y col. Effect of ageing on cervical or vaginal cancer in Swedish women previously treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study of long term incidence and mortality BMJ. 2014; 14; 348: f7361
70. Alfonzo E, Holmberg E y col. Risk of vaginal cancer among hysterectomised women with cervical intraepithelial neoplasia: a population-based national cohort study BJOG. 2020; 127(4) :448-454
71. Loopik DL, IntHout J y col. The risk of cervical cancer after cervical intraepithelial neoplasia grade 3: A population-based cohort study with 80,442 women Gynecol Oncol. 2020;157(1):195-201
72. Lichter K, Krause D y col. Adjuvant Human Papillomavirus Vaccine to Reduce Recurrent Cervical Dysplasia in Unvaccinated Women: A Systematic Review and Meta-analysis Obstet Gynecol. 2020; 135(5): 1070-1083
73. Joura EA, Garland SM y col. 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.
74. Ghelardi A, Parazzini F, Martella F et al. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2. Gynecol Oncol 2018; 151: 229–234.
75. Hildesheim A, Gonzalez P, Kreimer AR, et al. Impact of human papilomavirus (HPV) 16 and 18 vaccination on prevalent infections and rates of cervical lesions after excisional treatment. Am J Obstet Gynecol 2016; 215: 212.e1–15.
76. Ghelardi A., Marral R y col Surgical Treatment of Vulvar HSIL: Adjuvant HPV Vaccine Reduces Recurrent Disease Vaccines 2021; 9 (2): 83 - 95

77. Goldstone SE, Hundert JS, Huyett JW. Infrared coagulator ablation of high-grade anal squamous intraepithelial lesions in HIV negative males who have sex with males. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 565–575.
78. Swedish K., Factor S y col. Prevention of recurrent high-grade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus vaccination of men who have sex with men: a nonconcurrent cohort study *Clin Infect Dis.* 2012; 54(7): 891-898
79. Deshmuckh A., Chiao E y col. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccination in HIV-negative men who have sex with men to prevent recurrent high-grade anal intraepithelial neoplasia. *Vaccine* 2014; 32 (51): 6941-6947.
80. Arbyn M., Xu L. Efficacy and safety of prophylactic HPV vaccines. A Cochrane review of randomized trials *Expert Rev Vaccines.* 2018; 17(12):1085-1091.
81. Manual de vacunacions de Catalunya. Edició 2020. Generalitat de Catalunya. Agència de Salut Pública de Catalunya.
82. Working group on vaccination in the adult population and at-risk groups. Public Health Commission of the Inter-territorial Council of the National Health System. Ministry of Health 2018. [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo\\_todas\\_las\\_edades.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf). acceso 22/11/2021
83. Ramirez M., de la Fuente J y col. HPV vaccination coverage in women between 15-55 years in Spain. Temporal trend during the period 2007-2020 *Int J Obstet Gynecol* 2021. doi: 10.1002/ijgo.14067