

# Vacunación frente al virus del papiloma humano (VPH) y adolescencia

M. Brotons Agulló, B. Serrano Carro

Unidad de Información e Intervenciones en Infecciones y Cáncer. Programa de Investigación en Epidemiología del Cáncer, Institut Català d'Oncologia (ICO) – Institut d'Investigació de Bellvitge (IDIBELL). L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red: Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Madrid



## Resumen

La infección persistente por VPH es la causa del cáncer de cuello uterino y de un porcentaje variable de otros cánceres anogenitales y del área de cabeza y cuello. Las vacunas profilácticas frente al VPH han demostrado seguridad, inmunogenicidad y eficacia en la prevención de infecciones y lesiones precancerosas anogenitales, cuando se administran previamente a la infección por VPH. La vigilancia de efectos adversos poscomercialización confirma el alto perfil de seguridad de estas vacunas. Además, el seguimiento poscomercialización en países con programas de vacunación sistemática, ha evidenciado la gran efectividad de las vacunas VPH y su impacto poblacional en la reducción de infección, lesiones precancerosas cervicales y verrugas anogenitales y, por primera vez, en la reducción del cáncer de cuello uterino. Todo ello, hace que las vacunas VPH se consideren la intervención más efectiva para el control de la carga de enfermedad relacionada con el virus. La población diana de los programas de vacunación VPH son los adolescentes, antes del inicio de la actividad sexual. Aunque, en España, la población diana son las niñas preadolescentes, la alta carga de enfermedad asociada al VPH en el varón, justifica que deba considerarse la vacunación en ambos sexos.

## Abstract

*Persistent oncogenic human papillomavirus infection (HPV) infection is the cause of cervical cancer and a variable fraction of other anogenital cancers as well as head and neck cancers. Prophylactic HPV vaccines have shown to be safe, immunogenic and efficacious against HPV infections and anogenital precancerous lesions, when administered prior to HPV infection. Post-licensure surveillance of adverse events confirms an extremely favorable safety profile of HPV vaccines. There is good evidence of the effectiveness and the population level impact of HPV immunization programs against HPV infection, genital warts and high-grade cervical lesions, and for the first time in the reduction of invasive cervical cancer. Therefore, HPV vaccines are considered the most effective intervention to control HPV-related diseases. The target population for HPV immunization programs is adolescents, prior to becoming sexually active. Although the target population in Spain is preadolescent girls, the high burden of HPV-related diseases in men justifies that vaccination of both girls and boys should be considered.*

**Palabras clave:** Vacunas contra Papillomavirus; Infecciones por Papillomavirus; Neoplasias del cuello uterino / prevención y control; Mujer; Hombre.

**Key words:** *Papillomavirus vaccines; Papillomavirus infections; Uterine Cervical Neoplasms / prevention & control; Female; Male.*

## Introducción

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es una de las infecciones de transmisión sexual más frecuentes del mundo, tanto en hombres como en mujeres. Existen más de 200 genotipos de VPH identificados hasta la fecha, de los que aproximadamente 40 tienen tropismo

mucoso y afectan al tracto genital. Estos genotipos mucosales se clasifican en función del riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino, como genotipos de alto riesgo oncogénico y genotipos de bajo riesgo. Los genotipos de alto riesgo oncogénico son los VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59<sup>(1)</sup>. La infección persistente por genotipos

de VPH oncogénicos o de alto riesgo, es responsable de prácticamente todos los casos de cáncer de cuello uterino, de la mayoría de los cánceres de ano (83%) y de vagina (71%), y de un porcentaje entre el 22-28% de los cánceres de vulva, pene y de cabeza y cuello (principalmente de orofaringe) (Tabla I)<sup>(2)</sup>. Los genotipos de VPH de bajo riesgo 6 y 11

**Tabla I. Carga de casos de cáncer atribuibles a la infección por VPH por sexo, en el mundo y en España**

	CASOS NUEVOS ANUALES (estimaciones 2018)				% DE CASOS QUE SON ATRIBUIBLES A VPH <sup>a</sup>
	Mundo		España		
	Mujeres (N)	Hombres (N)	Mujeres (N)	Hombres (N)	
Cuello uterino	569.847		1942		~ 100%
Ano	28.345	20.196	214	269	83% (79-86)
Vulva	44.235		1155		25% (23-27)
Vagina	17.600		150		71% (66-75)
Pene		34.475		543	28% (25-31)
Orofaringe	18.415	74.472	193	972	22% (20-25)
Cavidad oral <sup>b</sup>	108.444	246.420	1629	2897	4% (3-6)
Laringe	22.445	154.977	273	2416	4% (2-5)

VPH: virus del papiloma humano.

<sup>a</sup>En base a publicaciones de referencia internacional que utilizan la detección de ADN-VPH, combinado con otros marcadores (E6\*I mRNA or p16INK4a).

<sup>b</sup>Incluye cáncer de cavidad oral y de labio.

Fuente: Global Cancer Observatory<sup>(7)</sup>, de Sanjosé, et al 2019<sup>(2)</sup>.

son causantes de las verrugas anogenitales y de la papilomatosis respiratoria recurrente<sup>(1)</sup>.

Se estima que más del 80% de las personas sexualmente activas se infectan por VPH a lo largo de su vida, pudiendo infectarse por más de un tipo a la vez. No obstante, la mayor parte de estas infecciones (90%) no causan síntomas y se resuelven espontáneamente en los siguientes dos años. Las infecciones por un genotipo de VPH oncogénico que persisten, están asociadas con el desarrollo de lesiones precancerosas y, si no se tratan, pueden progresar a cáncer (Fig. 1). Esta progresión es un proceso largo, en el que transcurren de 10 a 20 años<sup>(1,3)</sup>.

El riesgo de contraer una infección por VPH aumenta con la edad temprana en el inicio de las primeras relaciones sexuales (antes de los 15 años), el número de parejas sexuales y la conducta sexual de estas<sup>(1)</sup>. Por otra parte, los factores que se han descrito que pueden contribuir a la progresión a cáncer son el uso de anticonceptivos orales, la multiparidad, el consumo de tabaco, la inmunosupresión (VIH) o la coinfección con otras infecciones de transmisión sexual, pero el factor más relevante es el genotipo de VPH (VPH 16 o 18)<sup>(1,3)</sup>.

En la actualidad, la prevención de las enfermedades relacionadas con el VPH se centra en diversas estrategias de prevención primaria y secundaria. La vacuna frente al VPH se considera la principal estrategia de prevención del VPH, y previene el cáncer de cuello uterino y también el resto de enfermedades relacionadas con el virus, para las cuales no existen programas de cribado. La prevención secundaria se centra en los programas de cribado cervical basados en la citología y, más recientemente, en la prueba de detección del VPH. En los países (generalmente países de ingresos altos), en los que se han instaurado programas de cribado poblacionales de alta calidad (acompañados de

la infraestructura para proporcionar un seguimiento y tratamiento adecuados), se han conseguido importantes reducciones en la carga del cáncer de cuello uterino. Finalmente, aunque el VPH se considera una infección de transmisión sexual, la utilización del preservativo es solo parcialmente efectiva para evitar el contagio, porque no cubre todas las áreas corporales que pueden estar infectadas.

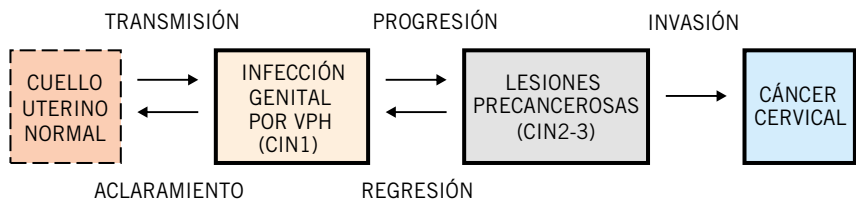
### Epidemiología de la infección por VPH y de las enfermedades relacionadas con el VPH

#### Prevalencia de la infección por VPH

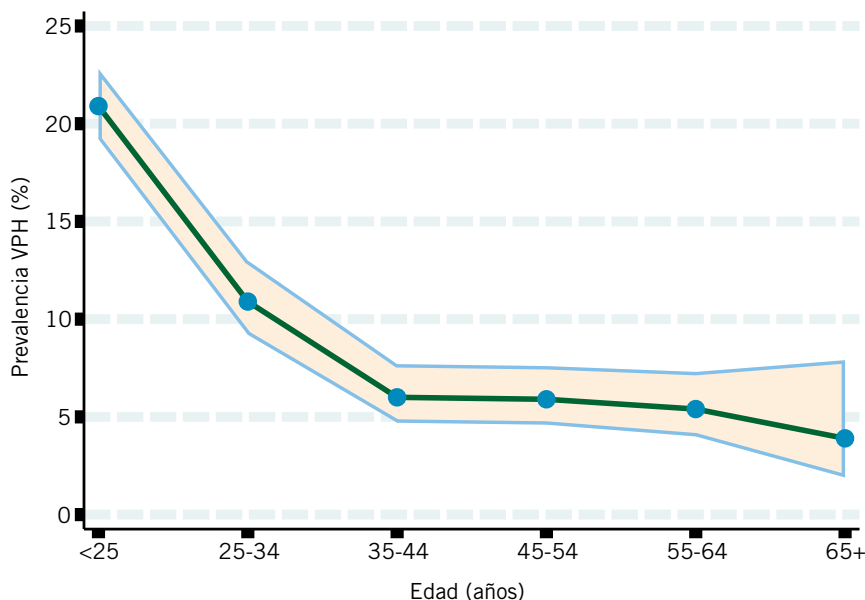
La infección por VPH es una de las infecciones de transmisión sexual más frecuentes en el mundo y el pico de infección se produce en jóvenes.

A nivel mundial, se estima que la prevalencia global de infección por VPH en mujeres con resultados de citología normal es del 12%, variando en función de la región geográfica y la edad. El VPH 16 es el genotipo más frecuente en todas las regiones del mundo, incluyendo España. En España, se observa el pico de infección, con una prevalencia del 21%, en mujeres menores de 25 años, tras el inicio de la actividad sexual, con un descenso y estabilización posterior (Fig. 2)<sup>(4)</sup>.

Se estima que en hombres, la prevalencia de infección por VPH es más alta que en mujeres. La prevalencia en hombres varía menos con la edad, permaneciendo constante o disminuyendo ligeramente, y el pico de prevalencia se observa a edades ligeramente mayores que en las mujeres<sup>(1)</sup>.



**Figura 1. Modelo conceptual del desarrollo de cáncer de cuello uterino a partir de la infección por VPH.** VPH: virus del papiloma humano; CIN: neoplasia intraepitelial cervical. La historia natural del cáncer de cuello uterino implica la progresión por cuatro etapas (infección, persistencia de la infección, progresión a lesión precancerosa cervical e invasión). Fuente: adaptado de Schiffman, et al. 2016<sup>(3)</sup>.



**Figura 2.** Prevalencia de VPH específica por edad (%) en mujeres con citología cervical normal, en España. VPH: virus del papiloma humano. Fuente: adaptado de HPV Information Centre<sup>(4)</sup>.

La prevalencia de infección oral por VPH es baja en la población general (prevalencia global <5% y prevalencia VPH 16: 1%) y es considerablemente mayor en hombres que en mujeres. Esta prevalencia muestra un patrón de edad bimodal, con un pico entre los 25 y los 35 años, y un segundo pico entre los 55 y los 65 años<sup>(5)</sup>.

### Manifestaciones clínicas y carga de enfermedad relacionada con el VPH

**La infección persistente por un VPH de alto riesgo es la causa del cáncer de cuello uterino, y es responsable de un porcentaje variable de otros cánceres anogenitales y del área de cabeza y cuello. Los VPH de bajo riesgo causan las verrugas anogenitales y la papilomatosis laríngea recurrente.**

#### Verrugas anogenitales (condilomas acuminados)

Son la manifestación clínica más frecuente de la infección por VPH. Son lesiones benignas que afectan a ambos sexos y que son causadas por VPH de bajo riesgo, principalmente los genotipos VPH 6 y 11, que causan el 90% de las lesiones. Las verrugas anogenitales se desarrollan poco tiempo después de la infección por VPH: la mediana de tiempo de desarrollo es de 5-6 meses en mujeres y 11-12 meses en

hombres<sup>(1)</sup>. En España, no se dispone de datos de la carga de enfermedad por verrugas anogenitales a nivel nacional. Un análisis realizado en bases de datos sanitarias de la Atención Primaria en Cataluña, estimó una incidencia de verrugas anogenitales en 2016 de 107 por 100.000 en mujeres, y 139 por 100.000 en hombres, observándose el pico de incidencia en mujeres en el grupo de edad de 20 a 24 años; y en hombres, en el grupo de edad de 24 a 29 años<sup>(6)</sup>.

#### Papilomatosis laríngea recurrente

Es una manifestación clínica muy infrecuente de la infección por VPH de bajo riesgo, pero conlleva una morbilidad significativa y puede requerir repetidas intervenciones quirúrgicas. Existen dos formas clínicas<sup>(1)</sup>:

1. La forma clínica juvenil de comienzo antes de los 18 años (generalmente a los 2-5 años), producida por el contagio perinatal a través del canal del parto.
2. La forma clínica del adulto, que se transmite por contacto sexual.

#### Lesiones precancerosas (de cuello uterino y otras localizaciones anogenitales)

Son manifestaciones clínicas precursoras de cáncer. No todas evolucionan a cáncer, sino que muchas de las lesiones

de bajo grado remiten espontáneamente y no necesitan tratamiento. Las lesiones precancerosas de cuello uterino se clasifican de la siguiente manera: a) en función de los cambios observados en la citología, se definen las lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL) y las lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (HSIL), pero cuando no es posible la diferenciación en LSIL o HSIL, las lesiones se clasifican como atipias escamosas de naturaleza incierta (ASCUS); y b) en función de los cambios observados en la biopsia, se definen las neoplasias intraepiteliales cervicales (CIN) de grado 1 (displasia leve), de grado 2 (displasia moderada) y de grado 3 (displasia severa o carcinoma *in situ*). CIN1, se considera la expresión histológica de una infección productiva por VPH y, la mayoría de veces, regresa espontáneamente. CIN3, se considera la lesión precursora inmediata del cáncer de cuello uterino. Las lesiones clasificadas como CIN2 son heterogéneas, pueden producirse por genotipos oncogénicos y no oncogénicos y muchas de estas lesiones regresan. Cuanto mayor es el grado de CIN, mayor es la detección de VPH de alto riesgo<sup>(3)</sup>.

La infección persistente por VPH de alto riesgo también puede producir neoplasias intraepiteliales de vagina (VaIN) y vulva (VIN) en la mujer, de pene (PIN) en el hombre, y de ano (AIN) en ambos sexos.

#### Cánceres relacionados con el VPH (de cuello uterino, otras localizaciones anogenitales y de cabeza y cuello)

El VPH es una de las principales causas de cáncer en el mundo en ambos sexos, aunque el 90% de los casos se producen en mujeres. Se estima que la infección por VPH de alto riesgo causa cerca del 4% (690.000 casos) de los nuevos casos de cáncer en el mundo, y se le atribuyen un 31% de los casos de cáncer debidos a infecciones<sup>(7)</sup>.

- **Cáncer de cuello uterino:** el cáncer de cuello uterino representa el 80% de casos de cáncer causados por el VPH (Tabla I). En general, se acepta que prácticamente el 100% de los casos de cáncer de cuello uterino son debidos al VPH, siendo el tercer cáncer más frecuente en mujeres en el mundo y el 16º en España, aunque en España en mujeres jóvenes de 15 a 44 años

es el 4º. Los genotipos de VPH 16 y 18 destacan por su mayor capacidad oncogénica y son responsables del 71% de los casos; y los genotipos VPH 31, 33, 45, 52, 58 causan un 20% adicional de casos (Fig. 3)<sup>(2)</sup>.

- **Cánceres anogenitales:** aunque la incidencia de estas lesiones es sustancialmente inferior a la de cáncer de cuello uterino (Tabla I), se ha observado un aumento de la incidencia en algunas de estas localizaciones, especialmente en vulva y ano, probablemente vinculado a cambios en el comportamiento sexual<sup>(2)</sup>. La mayor parte de los casos de cáncer en estas localizaciones son atribuibles al VPH 16 (Fig. 3)<sup>(2)</sup>.
- **Cáncer de cabeza y cuello:** algunos genotipos de VPH oncogénicos, principalmente el VPH 16, son responsables de una fracción variable de cánceres de cavidad oral y faringe (zona amigdalal, orofaringe y, con menor frecuencia, base de la lengua y laringe) (Fig. 3). Este tipo de cáncer asociado al VPH es más frecuente en el hombre que en la mujer (Tabla I). Se ha constatado un incremento de cáncer de cabeza y cuello atribuible

a VPH en países desarrollados en los últimos años, probablemente vinculado a cambios en el comportamiento sexual y del consumo de tabaco y alcohol<sup>(2,5)</sup>.

### Vacunas frente al VPH

**Las vacunas profilácticas frente al VPH han sido reconocidas como la intervención más efectiva para controlar el cáncer de cuello uterino y las otras enfermedades relacionadas con el VPH.**

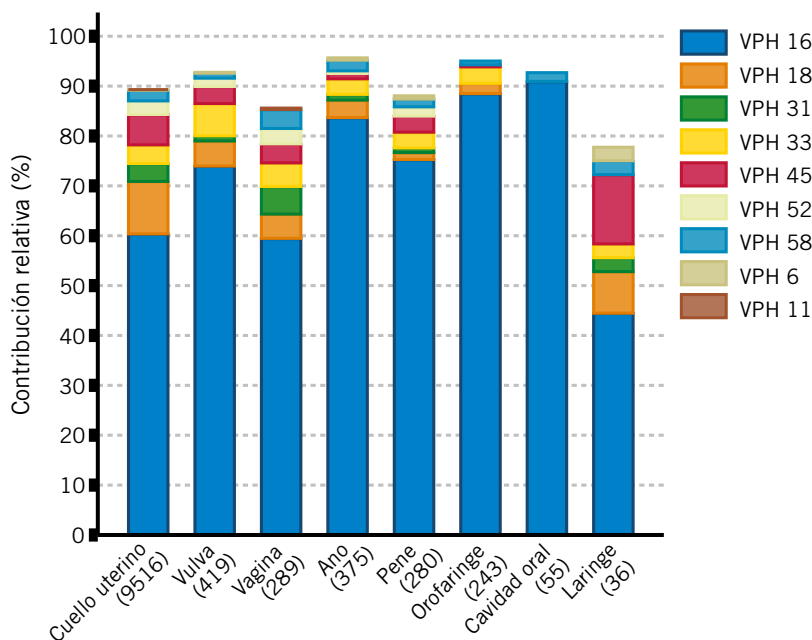
Las vacunas profilácticas frente al VPH previenen la infección por VPH y las enfermedades relacionadas con el virus, pero no tienen efecto terapéutico frente a infecciones o lesiones existentes en el momento de la vacunación. Por ello, la población diana de los programas de vacunación son los adolescentes antes del inicio de la actividad sexual; es decir, antes de la primera exposición al VPH. Puesto que las vacunas no brindan protección frente a todos los genotipos de VPH ni frente a infecciones ya existentes, es necesario que las mujeres vacunadas sigan las recomendaciones de cribado cervical.

En noviembre de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha lanzado una campaña global para eliminar el cáncer de cuello uterino como problema de salud pública durante el siglo XXI, proponiendo un umbral de eliminación de 4 casos por cada 100.000 mujeres-año. Esta campaña, a la cual se han adherido y comprometido todos los países, ha marcado como objetivos que, como mínimo el 90% de las niñas tienen que haber recibido la vacuna frente al VPH al cumplir los 15 años, el 70% de las mujeres tienen que haber sido cribadas con una prueba de alto rendimiento, al menos dos veces en el rango de edad de 35 a 45 años y, al menos el 90% de las mujeres con lesiones precancerosas y cánceres invasivos reciban tratamiento<sup>(8)</sup>.

### Formulación de las vacunas frente al VPH

Actualmente existen 3 vacunas comercializadas (bivalente, tetravalente y nonavalente), que difieren en algunos aspectos, como la valencia, la dosis, los adyuvantes y el sistema de producción (Tabla II)<sup>(9-11)</sup>. Son vacunas compuestas por partículas similares al virus (VLP), que se producen mediante el autoensamblaje de copias de L1 (la proteína estructural principal del virus), producidas por tecnología del ADN recombinante, dando lugar a una estructura similar a la cápside del virus, que induce la producción de anticuerpos protectores. Las VLP son partículas no infecciosas y no oncogénicas, puesto que carecen de ADN viral.

Las tres vacunas contienen VLPs de VPH 16 y 18, genotipos causantes del 70% de los casos de cáncer de cuello uterino y del 64-91% de los cánceres asociados al VPH de vulva, vagina, pene, ano y orofaringe. Las vacunas tetravalente y nonavalente protegen además frente a VPH 6 y 11, que se estiman que causan aproximadamente el 90% de las verrugas anogenitales. Por último, la vacuna nonavalente confiere protección adicional frente a 5 genotipos oncogénicos (VPH 31, 33, 45, 52 y 58), incrementando la protección a cerca del 90% de los cánceres de cuello uterino y al 84-96% de los cánceres asociados al VPH de vulva, vagina, pene, ano y orofaringe (Fig. 3)<sup>(2)</sup>.



**Figura 3.** Contribución relativa de los VPH 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, 6 y 11 en los cánceres relacionados con el VPH, en el mundo. VPH: virus del papiloma humano. *Estimaciones de contribuciones relativas: “Cuello uterino”: basadas en la detección de ADN de VPH; “Otras localizaciones”: basadas en la información de tres marcadores (detección de ADN del VPH + (E6\*I mARN or p16INK4a). El numerador incluye: infecciones únicas y atribución proporcional de múltiples tipos. El número de casos positivos por tipo de cáncer se muestra en “()”. Fuente: adaptado de de Sanjosé, et al. 2019<sup>(2)</sup>.*



## Inmunogenicidad y eficacia

**Las tres vacunas comercializadas son altamente inmunógenas y eficaces en la prevención de lesiones precancerosas anogenitales (cervicales, vulva, vagina, ano) causadas por los genotipos de alto riesgo incluidos en las vacunas, cuando se administran en individuos susceptibles, y la vacuna tetravalente y nonavalente han demostrado su eficacia en la prevención de verrugas anogenitales.**

Se ha demostrado que las tres vacunas tienen tasas de seroconversión próximas al 100% e inducen títulos de anticuerpos muy superiores a los alcanzados tras la infección natural, proveyendo, además, una protección más duradera a largo plazo. No hay signos de disminución de la protección a lo largo del tiempo (se ha confirmado una duración de la protección de, al menos, 10 años desde el inicio de los estudios) y, por otro lado, la presencia de memoria inmunológica por parte de estas vacunas, hace prever que la protección inmunitaria conferida pueda ser de por vida<sup>(1)</sup>.

Las vacunas bivalente y tetravalente han demostrado una eficacia próxima al 100% frente a CIN2+ (y en el caso de la vacuna tetravalente, también frente

a VIN2+ y VaIN2+) relacionado con VPH 16 y 18 en mujeres no infectadas por estos genotipos<sup>(1)</sup>. La vacuna nonavalente genera una respuesta inmune frente a VPH 6, 11, 16 y 18 no inferior a la de la vacuna tetravalente, por lo que se infiere la eficacia de la vacuna tetravalente frente a la infección persistente y las lesiones causadas por estos genotipos. Además, la vacuna nonavalente ha demostrado una eficacia del 97% en la prevención de CIN2+, VIN2+ y VaIN2+ e infección persistente relacionada con VPH 31, 33, 45, 52 y 58 en mujeres no infectadas, comparado con la vacuna tetravalente<sup>(12)</sup>.

La vacuna tetravalente ha demostrado su eficacia en la prevención de lesiones precancerosas de ano en hombres; y en análisis *ad hoc* de los ensayos clínicos, la vacuna bivalente ha demostrado su eficacia en la prevención de infecciones de vulva, ano y orales, todas ellas relacionadas con los genotipos incluidos en las vacunas en individuos susceptibles<sup>(12)</sup>.

Además, las vacunas tetravalente y nonavalente han demostrado una eficacia próxima al 100% en la prevención de verrugas anogenitales causadas por los genotipos de VPH 6 y 11 en individuos susceptibles<sup>(1)</sup>.

En relación con la protección cruzada parcial frente a infección por otros genotipos de VPH no incluidos en las vacunas, la vacuna bivalente ha demostrado protección cruzada frente a los genotipos de VPH 31, 33, y 45, y la vacuna tetravalente esencialmente frente al genotipo 31<sup>(12)</sup>.

Ninguna de las tres vacunas tiene eficacia terapéutica, ya que no se ha demostrado un efecto sobre las infecciones por VPH presentes en el momento de la vacunación, o sobre la enfermedad clínica ya existente<sup>(9-11)</sup>.

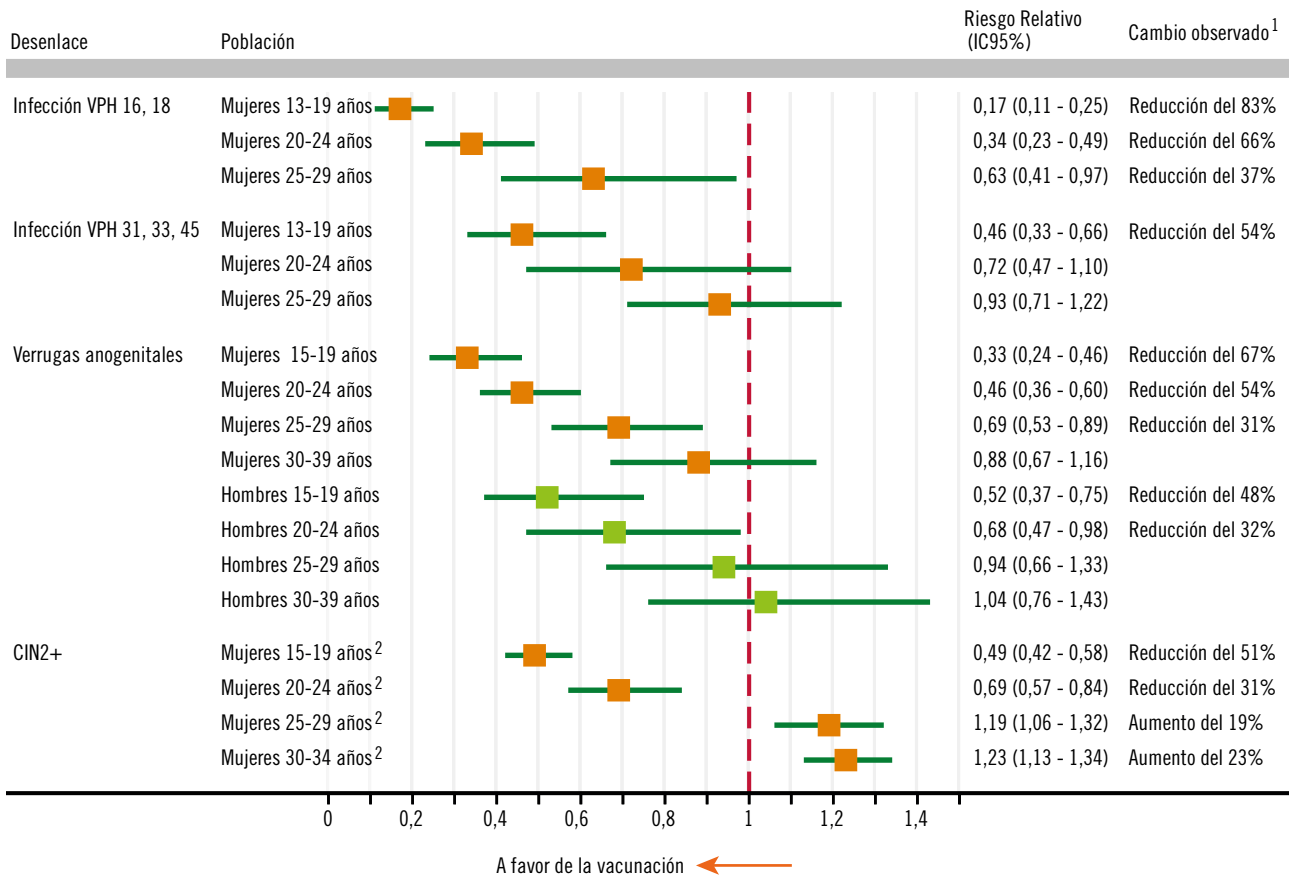
Aunque la eficacia clínica de las vacunas se demostró en mujeres y en hombres jóvenes adultos, en preadolescentes y adolescentes se asume la misma eficacia porque se ha demostrado que la respuesta de anticuerpos en adolescentes no es inferior a la de las mujeres en las que se llevaron a cabo los ensayos clínicos (estudios puente de inmunogenicidad). Así, en preadolescentes de 9-14 años, se ha demostrado que la pauta de 2 dosis de vacuna (separadas 6 meses), produce una respuesta inmune no inferior a la de la pauta de 3 dosis en las mujeres donde se demostró la eficacia y, como consecuencia de ello, la OMS aprobó la pauta de 2 dosis en niños y niñas

Tabla II. Principales características de las vacunas frente al VPH

	<i>Vacuna bivalente</i>	<i>Vacuna tetravalente</i>	<i>Vacuna nonavalente</i>
Nombre comercial (laboratorio)	Cervarix® (GlaxoSmithKline)	Gardasil® (Merck & Co., Inc.)	Gardasil9® (Merck & Co., Inc.)
Tipos de VLP incluidas (dosis)	16/18 (20/20 µg)	6/11/16/18 (20/40/40/20 µg)	6/11/16/18/31/33/45/52/58 (30/40/60/40/20/20/20/20 µg)
Sistema de expresión de la proteína L1 de VPH	Baculovirus que utiliza células Hi-5 Rix4446 derivadas de <i>Trichoplusia ni</i> .	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Adyuvante	AS04 (500 µg de hidróxido de aluminio, 50 µg de 3- <i>O</i> -desacil-4'-monofosforil lípido A)	225 µg de hidroxifosfato sulfato de aluminio	500 µg de hidroxifosfato sulfato de aluminio
Pauta de vacunación	- De 9-14 años: 2 dosis (0 y 5-13 meses) - A partir de 15 años: 3 dosis (0, 1 y 6 meses)	- De 9-13 años: 2 dosis (0 y 6 meses) - A partir de 14 años: 3 dosis (0, 2 y 6 meses)	- De 9-14 años: 2 dosis (0 y 6-12 meses) - A partir de 15 años: 3 dosis (0, 2 y 6 meses)
Indicaciones	- Lesiones precancerosas de cuello uterino, vulva, vagina y ano - Cáncer de cuello uterino y ano	- Lesiones precancerosas de cuello uterino, vulva, vagina y ano - Cáncer de cuello uterino y ano - Verrugas anogenitales	- Lesiones precancerosas de cuello uterino, vulva, vagina y ano - Cáncer de cuello uterino, vulva, vagina y ano - Verrugas anogenitales

VPH: virus del papiloma humano, VLP: Partícula similar al virus.

Fuente: fichas técnicas de Cervarix®<sup>(11)</sup>, Gardasil®<sup>(9)</sup> y Gardasil9®<sup>(10)</sup>.



**Figura 4.** Impacto de la vacunación frente al VPH según el desenlace. VPH: virus del papiloma humano; CIN2+: neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 o superior; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza. 1: tras 5-9 años de vacunación (población objetivo de niñas) y comparando con el periodo pre-vacuna. 2: en mujeres que acuden a cribado. Fuente: adaptado de Drolet, et al. 2020<sup>(13)</sup>.

inmunocompetentes de 9-14 años en el momento de recibir la primera dosis de vacuna<sup>(1)</sup>.

Finalmente, se ha demostrado la eficacia e inmunogenicidad de la vacuna en mujeres más mayores, de hasta 55 años (vacuna bivalente) y 45 años (vacuna tetravalente)<sup>(12)</sup>.

**Efectividad e impacto poblacional de los programas de vacunación frente al VPH**

Existe una gran evidencia en relación a la efectividad de las vacunas y su impacto poblacional en la reducción de la infección por VPH, lesiones precancerosas cervicales y verrugas anogenitales y, recientemente, se han publicado los primeros resultados que confirman la efectividad en la reducción del cáncer de cuello uterino.

En junio de 2020, 107 países habían introducido la vacuna VPH en sus programas nacionales de inmunización, 33 de los cuales vacunaban también a niños.

Una revisión sistemática con meta-análisis del impacto poblacional de la vacuna, que incluye datos de 60 millones de personas procedentes de 14 países y hasta 8 años de seguimiento tras la vacunación frente al VPH, ha demostrado una reducción de la prevalencia de VPH 16 y 18 en niñas y mujeres de 13 a 29 años (del 83% en niñas de 13 a 19 años y del 66% en mujeres de 20 a 24 años), una reducción de CIN2+ en niñas y mujeres de 15 a 24 años (del 51% en niñas de 13 a 19 años y del 31% en mujeres de 20 a 24 años), y una disminución de los diagnósticos de verrugas anogenitales en niñas y mujeres de 15 a 29 años, y en niños y hombres no vacunados de 15 a 24 años (Fig. 4). Se demuestra, por tanto, un efecto de protección de rebaño, con la disminución de los diagnósticos de verrugas anogenitales en hombres en países con programas de vacunación solo para niñas y mujeres. El impacto directo y el efecto de protección de rebaño observado fue mayor y más rápido en países que vacu-

naron varias cohortes simultáneamente y alcanzaron coberturas de vacunación superiores al 50%, comparado con aquellos que vacunaron una sola cohorte y/o tenían coberturas inferiores<sup>(13)</sup>.

Los estudios de efectividad realizados en múltiples países observan reducciones en línea con estos resultados. Entre estos, destacan los datos publicados de Escocia, donde se ha evidenciado una reducción en mujeres vacunadas del 89% en CIN3+ prevalente, del 88% en CIN2+ y del 79% en CIN1. El hecho de que el programa de vacunación haya reducido todas las lesiones CIN3+ y no solo las relacionadas con VPH 16 o 18, confirma el alto grado de protección cruzada de la vacuna bivalente que mostraron los ensayos clínicos<sup>(14)</sup>.

Algunos estudios apuntan a que, una dosis de la vacuna podría ser efectiva en la prevención de lesiones precancerosas cervicales; como un análisis del programa de vacunación australiano, que muestra una efectividad de una dosis de vacuna en la prevención de CIN2+ com-

parable a la de la pauta de tres dosis<sup>(15)</sup>. Estos resultados concuerdan con análisis *post-hoc* de los ensayos clínicos, que incluyeron mujeres que no completaron la pauta de vacunación, y sugieren que una dosis de la vacuna previene la infección por VPH<sup>(1)</sup>. Sin embargo, estos datos son limitados y no concluyentes, y habrá que esperar a los resultados de los ensayos clínicos en curso de la vacuna bivalente y la nonavalente, que determinarán la inmunogenicidad y eficacia de una sola dosis de vacuna.

Recientemente, se ha demostrado a nivel poblacional que la vacunación frente al VPH previene el cáncer de cuello uterino invasivo. Los resultados de un estudio a gran escala realizado en más de 1,6 millones de niñas y jóvenes suecas de 10 a 30 años, avalan la efectividad de la vacuna VPH tetravalente en la prevención del cáncer de cuello uterino. Tras más de una década de seguimiento, aquellas vacunadas frente al VPH tuvieron un riesgo mucho menor de desarrollar un cáncer de cuello uterino, especialmente si recibieron la vacuna antes de los 17 años. Así, el riesgo de cáncer de cuello uterino en las vacunadas fue un 63% menor que en las no vacunadas. La reducción del riesgo de cáncer de cuello uterino fue del 88% en las niñas que recibieron la vacuna antes de los 17 años, y del 53%, cuando la vacuna se administró entre los 17 y los 30 años<sup>(16)</sup>. La figura 5 muestra la incidencia acumulada de cáncer de cuello uterino en función del antecedente de vacunación frente a VPH.

En España, hasta el momento, se han publicado dos estudios que han evaluado la efectividad de las vacunas frente al VPH: un análisis en la Comunidad Valenciana evidenció una efectividad de la vacuna tetravalente del 77% en la prevención de verrugas anogenitales en mujeres de 14 a 19 años (con una efectividad de una dosis del 61%)<sup>(17)</sup>, y un estudio realizado en Galicia, demostró una efectividad de la vacuna bivalente en la prevención de infección por VPH 16 y 18 del 94%, y del 83% en la prevención de infección por VPH 31, 33 y 45, demostrando protección cruzada<sup>(18)</sup>.

Recientemente, se han publicado datos del impacto del programa de vacunación en Cataluña, donde se ha evidenciado que la incidencia de verrugas anogenitales en mujeres de 16-19 años ha

disminuido un 61%, como resultado del programa, y que se ha revertido la tendencia al aumento de las verrugas anogenitales en los hombres de 20 a 25 años no vacunados, lo que indica un efecto de protección de rebaño de la vacuna<sup>(6)</sup>.

### Seguridad y efectos adversos

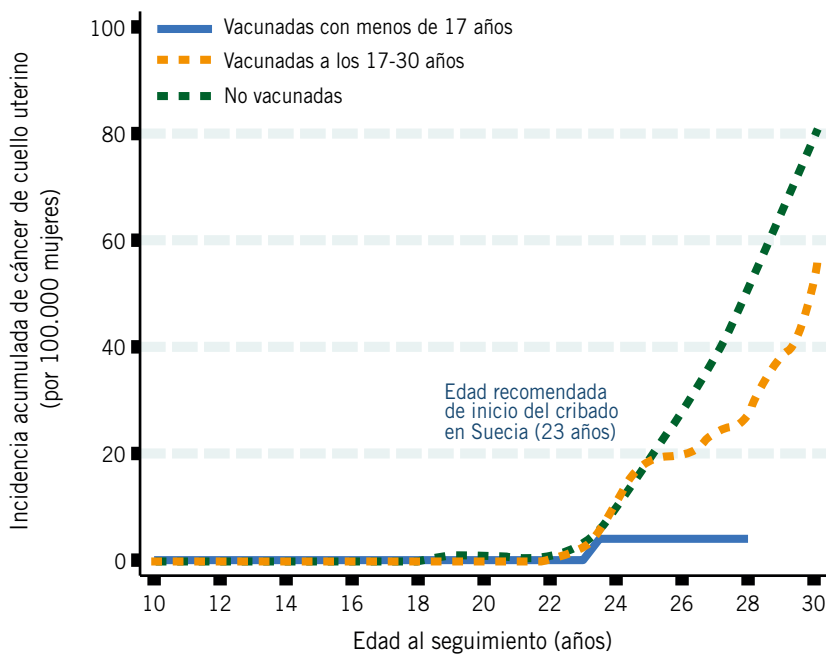
**Los datos de farmacovigilancia mundial confirman un adecuado perfil de seguridad de las tres vacunas frente al VPH disponibles.**

Las tres vacunas frente al VPH demostraron un excelente perfil de seguridad en los ensayos clínicos preautorización y el seguimiento posautorización durante más de 14 años por parte de las agencias reguladoras, como la Agencia Europea del Medicamento (EMA) o la *Food and Drug Administration* (FDA), y de organismos internacionales como el Comité Consultivo Sobre Seguridad de las Vacunas de la OMS (GACVS), confirman este perfil de seguridad.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia, son las reacciones en el lugar de inyección (eritema, dolor e hinchazón) y el dolor de cabeza. En general, estas son de una intensidad leve o moderada, y se resuelven espontáneamente en pocos días. Después de la vacunación (o incluso antes) se puede producir, especialmente en adolescentes,

un síncope, que estaría relacionado con el proceso de vacunación y no con la vacuna (por una reacción psicógena a la inyección). Es importante, por tanto, tenerlo en cuenta y establecer procedimientos para evitar lesiones derivadas del síncope<sup>(9-11)</sup>.

El GACVS ha revisado la evidencia disponible a nivel mundial en relación a la seguridad de las vacunas en ocho ocasiones desde su autorización, revisando aquellos efectos adversos que han generado preocupación. Específicamente, el comité ha revisado la evidencia en relación a: anafilaxia, síncope, enfermedad psicógena masiva, enfermedades autoinmunes, tromboembolismo venoso, accidente cerebrovascular, resultados del embarazo, síndrome de dolor regional complejo (CRPS), síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS) e insuficiencia ovárica primaria, revisando los datos de los sistemas de vigilancia de efectos adversos de los países, los datos proporcionados por los laboratorios fabricantes y los estudios publicados. A excepción de un riesgo de anafilaxia de 1,7 casos por millón de dosis y del riesgo de síncope por ansiedad o estrés relacionados con la inyección, el comité no ha evidenciado que otros efectos adversos estén relacionados con la vacunación frente a VPH y considera que el perfil de seguridad de las vacunas continúa siendo extremadamente favorable<sup>(19,20)</sup>.



**Figura 5.** Incidencia acumulada de cáncer de cuello uterino, según antecedente de vacunación frente al VPH. VPH: virus del papiloma humano. Fuente: adaptado de Lei, et al. 2020<sup>(16)</sup>.

## Indicaciones

Las tres vacunas están indicadas a partir de los 9 años de edad para la prevención de lesiones precancerosas anogenitales (cervicales, vaginales, vulvares y anales), el cáncer de ano y el cáncer de cuello uterino relacionados con los genotipos de VPH de alto riesgo incluidos en las vacunas. Además, la vacuna tetravalente y la nonavalente también están indicadas para la prevención de las verrugas anogenitales, y la vacuna nonavalente para la prevención del cáncer de vulva y vagina (Tabla II)<sup>(9-11)</sup>.

En junio de 2020, la FDA americana incluyó en las indicaciones de la vacuna nonavalente, la prevención de cáncer de orofaringe y otros cánceres de cabeza y cuello relacionados con los genotipos incluidos en las vacunas. Esta indicación todavía no ha sido aprobada por la EMA.

## Contraindicaciones

Son contraindicaciones la hipersensibilidad a alguno de los componentes de la vacuna o la reacción anafiláctica a una dosis previa. La vacunación debe posponerse en personas que padecen una enfermedad febril aguda grave.

La vacunación no está recomendada durante el embarazo, dado que los datos de seguridad en embarazo son limitados. En caso de que la vacuna se administre inadvertidamente a una mujer embarazada, no se deberá tomar ninguna medida, ya que los estudios realizados hasta el momento, no han evidenciado un aumento de efectos adversos en el embarazo, de abortos espontáneos, de muertes fetales o de anomalías congénitas<sup>(19)</sup>.

## Pauta de administración

Las tres vacunas se administran por vía intramuscular, preferiblemente en la región deltoidea o en la zona anterolateral superior del muslo. La pauta de vacunación recomendada depende del tipo de vacuna y de la edad (Tabla II). En personas con inmunosupresión, se usará siempre la pauta de 3 dosis, independientemente de la edad. No se ha establecido la necesidad de dosis de refuerzo<sup>(9-11)</sup>.

Las vacunas no están indicadas en niños menores de 9 años, por la falta de datos sobre seguridad e inmunogenicidad.

No se dispone de datos de seguridad, inmunogenicidad ni eficacia que apoyen el intercambio entre las vacunas, por lo que la pauta debe ser completada preferiblemente con la vacuna con la que se inició. No obstante, algunas Comunidades Autónomas (CC.AA.) autorizan completar la pauta con otra vacuna en caso de no estar disponible la vacuna inicial, asumiendo, en estos casos, protección frente a los genotipos comunes a ambas vacunas.

## Coadministración con otras vacunas u otros medicamentos

Las vacunas VPH son vacunas inactivadas, por lo que pueden coadministrarse en lugares anatómicos distintos con otras vacunas (tanto inactivadas como atenuadas) o administrarse con cualquier intervalo entre ellas, y también concomitantemente o con cualquier intervalo con inmunoglobulinas y hemoderivados.

## Recomendaciones de vacunación VPH en España

El calendario de vacunación del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud recomienda la vacunación sistemática frente a VPH de las niñas a los 12 años de edad. Entre los 12 y los 18 años, se recomienda realizar vacunación de rescate de las niñas no vacunadas o vacunadas parcialmente, administrando la pauta recomendada según la edad<sup>(21)</sup>. No obstante, la edad límite a la que las mujeres no vacunadas en la vacunación sistemática pueden recibir la vacuna financiada varía en función de las CC.AA.

Desde el inicio del programa, la cobertura global de vacunación VPH en España se ha mantenido alrededor del 70%. En el año 2018, la cobertura global fue del 79%, con un rango de cobertura por CC.AA. que osciló del 69% en Andalucía al 93% en el País Vasco<sup>(22)</sup>.

Además de la vacunación sistemática frente al VPH, en España se recomienda desde el 2018, la vacunación VPH en grupos de riesgo, con variaciones en función de las CC.AA. (recomendaciones de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones)<sup>(23)</sup>:

- Síndrome de WHIM (inmunodeficiencia primaria).

- Mujeres con trasplante de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos hasta los 26 años.
- Infección por el VIH: hombres y mujeres hasta los 26 años (pauta de 3 dosis, tanto en niños como en adultos).
- Hombres que tienen sexo con hombres hasta los 26 años.
- Personas en situación de prostitución hasta los 26 años.
- Mujeres con tratamiento escisional de cuello uterino.

Por último, el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría recomienda la vacunación de los varones, preferentemente a los 12 años, y la vacunación de todas las adolescentes que no han recibido la vacuna por superar la edad fijada por cada Comunidad Autónoma para la vacunación sistemática.

## Funciones del pediatra de Atención Primaria

El pediatra de Atención Primaria es clave en la promoción de la vacunación, por lo que deberá conocer las indicaciones y las pautas de administración de las vacunas frente a VPH. El pediatra tiene una labor fundamental en la detección de adolescentes no vacunadas en la vacunación sistemática, que oscilan entre el 10 y el 30% en función de las CC.AA., y en la mejora de las coberturas de vacunación frente a VPH; es imprescindible, por tanto, que el pediatra conozca el perfil de seguridad de las vacunas, para poder resolver las posibles dudas sobre la seguridad que planteen los padres de las adolescentes no vacunadas. Por último, el pediatra tiene un papel primordial en informar a los padres de los niños sobre la carga de enfermedad relacionada con VPH en varones y recomendar activamente la vacunación de los niños preadolescentes.

## Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de las autoras.

- 1.\*\*\* Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, 2017. Weekly epidemiological record. 2017; 92: 241-68.
- 2.\*\* de Sanjosé S, Serrano B, Tous S, Alejo M, Lloveras B, Quirós B, et al. Bur-



- den of Human Papillomavirus (HPV)-Related Cancers Attributable to HPV's 6/11/16/18/31/33/45/52 and 58. *JNCI Cancer Spectrum*; 2019 Jan 7;2(4):pky045.
- 3.\*\* Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2: 16086.
  - 4.\*\*\* Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Spain. Summary Report 17th June 2019.
  5. Kreimer AR, Chaturvedi AK, Alemany L, Anantharaman D, Bray F, Carrington M, et al. Summary from an international cancer seminar focused on human papillomavirus (HPV)-positive oropharynx cancer, convened by scientists at IARC and NCI. *Oral Oncol*. 2020; 108: 104736.
  6. Brotons M, Monfil L, Roura E, Duarte-Salles T, Casabona J, Urbiztondo L, et al. Impact of a single-age cohort human papillomavirus vaccination strategy in Catalonia, Spain: Population-based analysis of anogenital warts in men and women. *Preventive Medicine*. 2020; 138: 106166.
  7. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (Internet). 2018. Consultado el 20 de octubre de 2020. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today>.
  8. World Health Organization. Report EB146/9. Accelerating the elimination of cervical cancer as a global public health problem (Internet). 16 de diciembre 2019 Disponible en: [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/EB146/B146\\_9-en.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB146/B146_9-en.pdf). 2019.
  9. Gardasil, INN-human papillomavirus vaccine (Types 6, 11, 16, 18) (Recombinant, adsorbed) (Internet). Consultado el 20 de octubre de 2020. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil>.
  10. Gardasil 9, INN-human papillomavirus vaccine (Types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) (Recombinant, adsorbed) (Internet). Consultado el 20 de octubre de 2020. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil-9>.
  11. Cervarix, INN-Human Papillomavirus Vaccine (Types 16, 18) (Recombinant, adjuvanted, adsorbed) (Internet). Consultado el 20 de octubre de 2020. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cervarix>.
  - 12.\*\*\* Brotherton JML, Bloem PN. Population-based HPV vaccination programmes are safe and effective: 2017 update and the impetus for achieving better global coverage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018; 47: 42-58.
  - 13.\*\*\* Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M, Ali H, Boily M-C, et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2019; 394: 497-509.
  - 14.\*\* Palmer T, Wallace L, Pollock KG, Cuschieri K, Robertson C, Kavanagh K, et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ*. 2019; 365: 1161.
  15. Brotherton JML, Budd A, Rompotis C, Bartlett N, Malloy MJ, Andersen RL, et al. Is one dose of human papillomavirus vaccine as effective as three? A national cohort analysis. *Papillomavirus Research*. 2019; 8: 100177.
  - 16.\*\*\* Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2020; 383: 1340-8.
  17. Navarro-Illana E, López-Lacort M, Navarro-Illana P, Vilata JJ, Diez-Domingo J. Effectiveness of HPV vaccines against genital warts in women from Valencia, Spain. *Vaccine*. 2017; 35: 3342-6.
  18. Purriños-Hermida MJ, Santiago-Pérez MI, Treviño M, Dopazo R, Cañizares A, Bonacho I, et al. Direct, indirect and total effectiveness of bivalent HPV vaccine in women in Galicia, Spain. *PLoS ONE*. 2018; 13: e0201653.
  - 19.\*\*\* World Health Organization. Meeting of the Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 7-8 June 2017. *Wkly Epidemiol Rec*. 2017; 92: 393-404.
  - 20.\*\*\* World Health Organization. Meeting of the Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 4-5 December 2019. *Wkly Epidemiol Rec*. 2019; 95: 25-36.
  21. Consejo Interterritorial de Salud. Calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida. Calendario recomendado año 2020 (Internet). Consultado el 12 de noviembre de 2020. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/CalendarioVacunacion\\_Todalavida.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/CalendarioVacunacion_Todalavida.pdf).
  22. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Coberturas de vacunación de primera y segunda dosis de VPH (Internet). Consultado el 12 de noviembre de 2020. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/coberturas/home.htm>.
  23. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2018.
  24. Marès Bermúdez J. Vacunación frente al virus del papiloma humano y adolescencia. *Pediatr Integral*. 2015; XIX(10): 693.e1-e11.

### Bibliografía recomendada

- Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, 2017. *Weekly epidemiological record*. 2017; 92: 241-68. Documento de posición de la OMS sobre las vacunas frente al VPH. Resume la información sobre las enfermedades relacionadas con el VPH y las vacunas y denuncia la posición de la OMS sobre el uso de estas vacunas a nivel mundial. Son documentos examinados por expertos de la OMS y expertos externos.
- Brotherton JML, Bloem PN. Population-based HPV vaccination programmes are safe and effective: 2017 update and the impetus for achieving better global coverage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018; 47: 42-58. Revisión que resume la evidencia acumulada sobre las tres vacunas autorizadas frente al VPH, incluyendo: información sobre la seguridad, inmunogenicidad, duración de la protección, efectividad, cobertura de vacunación y barreras para conseguir una mayor cobertura.
- ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Disponible en: <https://www.hpcentre.net>. Sitio web de referencia internacional que compila, procesa y difunde información publicada sobre el VPH y enfermedades asociadas para cada uno de los 194 estados miembros de la OMS, con el objetivo de acelerar el desarrollo y la introducción de estrategias de prevención del VPH en el mundo.
- Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M, Ali H, Boily M-C, et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2019; 394: 497-509. Meta-análisis de estudios que han evaluado el impacto de los programas de vacunación VPH. Muestra evidencia del impacto sustancial de los programas de vacunación frente al VPH en: infecciones por VPH, diagnósticos de verrugas anogenitales y CIN2 + en mujeres, y efectos de protección de rebaño en niños y mujeres mayores.
- Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2020; 383: 1340-8. Primer estudio a gran escala, que muestra evidencias de la efectividad de los programas de vacunación frente al VPH en el cáncer de cuello uterino, especialmente en mujeres vacunadas antes de los 17 años.



# Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org).

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

## Vacunación frente al virus del papiloma humano (VPH) y adolescencia

22. Señale la respuesta FALSA sobre la infección por el VPH:
- La infección por el VPH es una de las infecciones de transmisión sexual más frecuentes del mundo, tanto en hombres como en mujeres.
  - La mayor parte de las infecciones por el VPH no causan síntomas, pero persisten en el tiempo.
  - La prevalencia de infección por VPH en hombres es mayor que en mujeres, aunque varía menos con la edad.
  - El VPH 16 es el genotipo más frecuente en todas las regiones del mundo.
  - El riesgo de contraer el virus del VPH aumenta cuanto mayor sea el número de parejas sexuales y si las primeras relaciones sexuales se inician antes de los 15 años.
23. Una de las siguientes afirmaciones sobre las enfermedades relacionadas con el VPH es FALSA, señálela:
- El VPH es una de las principales causas de cáncer en el mundo.
  - Las verrugas genitales o anales son la manifestación clínica más frecuente de la infección por VPH, y están causadas por genotipos de bajo riesgo onco-genético.
  - La mayoría de las lesiones precancerosas de cuello uterino de alto grado no necesitan tratamiento.
  - El VPH es responsable de la gran mayoría de los casos de carcinoma escamoso de ano y se asocia con un porcentaje variable de cánceres de vulva, vagina y pene.
  - En los últimos años, se ha constatado un incremento del cáncer de cabeza y cuello atribuible a VPH en países desarrollados.
24. ¿Qué vacunas frente al VPH existen actualmente? Señale la opción CORRECTA:
- Actualmente, existen dos vacunas. Una es una vacuna bivalente (frente a los tipos de VPH 16 y 18) y la otra es una vacuna tetravalente (frente a los tipos de VPH 16, 18, 6 y 11).
  - Actualmente, existen tres vacunas. Una es una vacuna bivalente (frente a los tipos de VPH 16 y 18), otra es una vacuna tetravalente (frente a los tipos de VPH 16, 18, 6 y 11) y la tercera es una vacuna nonavalente (frente a los tipos de VPH 16, 18, 6, 11, 31, 33, 45, 52 y 58).
  - Actualmente, existen tres vacunas: bivalente, tetravalente y nonavalente, todas ellas con eficacia terapéutica.
  - Actualmente, existen tres vacunas: dos de ellas protegen frente a los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 y la tercera protege, además, frente a los tipos de VPH 31, 33, 45, 52 y 58.
  - Ninguna de las respuestas anteriores es correcta.
25. ¿Las vacunas frente al VPH son seguras? Señale la opción CORRECTA:
- Su seguridad aún no está suficientemente probada, por lo que se están realizando nuevos ensayos clínicos para confirmarlo.
  - Sí, son vacunas seguras. Contienen material genético del virus, pero suficientemente atenuado para no causar la enfermedad.
  - Los estudios realizados confirman que son vacunas con un perfil de seguridad muy alto, por lo que no es necesario seguir monitorizando su seguridad.
  - Sí, son vacunas con un perfil de seguridad muy alto. Se ha demostrado su seguridad, tanto en los ensayos clínicos como en el seguimiento poscomercialización.
  - Sí, son vacunas con un perfil de seguridad muy alto. No obstante, la vacuna frente al VPH no debe administrarse simultáneamente con otras vacunas, porque, en esos casos, la vacuna produce una respuesta inmune inferior y los efectos secundarios locales son más frecuentes.
26. ¿Cuáles son las reacciones adversas principales de las vacunas frente al VPH? Señale la opción CORRECTA:
- Reacciones adversas en el lugar de aplicación de la vacuna (dolor, eritema e inflamación local) y dolor de cabeza.
  - Pequeñas náuseas el mismo día de la administración de la vacuna.

- c. Fiebre alta entre 2 y 7 días después de la administración de la vacuna.
  - d. Fatiga.
  - e. Todas las respuestas son correctas.
27. **¿Hay datos del impacto poblacional de las vacunas frente al VPH en los países en los que se ha incluido la vacuna en los programas de vacunación? Señale la respuesta CORRECTA:**
- a. Debido al largo intervalo de tiempo que transcurre entre la infección VPH y el cáncer, aún no se dispone de evidencias sobre la efectividad de las vacunas VPH en el cáncer de cuello uterino.
  - b. El impacto vacunal se ha observado en las mujeres vacunadas con la vacuna VPH. Aún no existen datos del impacto en colectivos no vacunados (inmunidad de rebaño).
  - c. La alta incidencia de verrugas genitales en adultos jóvenes y su progresión relativamente rápida (entre 6 y 12 meses) desde infección incidente a enfermedad clínica, permiten usar a las verrugas genitales como el primer resultado clínico de impacto de la vacunación.
28. **Señale la respuesta CORRECTA respecto a la pauta de administración de 1 o 2 dosis de la vacuna frente al VPH, en relación a la pauta de 3 dosis:**
- a. Los estudios revelan que la administración de dos dosis de vacuna genera niveles de anticuerpos muy inferiores a los inducidos por la pauta de 3 dosis.
  - b. La evidencia actual apoya la recomendación de una pauta de vacunación de 2 dosis en individuos de 9 a 14 años, con un intervalo de tiempo adecuado entre dosis.
  - c. La Organización Mundial de la Salud recomienda la pauta de vacunación con dos dosis en mujeres mayores de 12 años de edad, siempre que el intervalo entre dosis no sea inferior a 6 meses.
29. **¿Cuáles son las funciones del pediatra de Atención Primaria en relación a la vacunación VPH? Señale la respuesta CORRECTA:**
- a. Promover la vacunación frente a VPH.
  - b. Detectar adolescentes no vacunadas en la vacunación sistemática y resolver sus dudas sobre la seguridad de las vacunas frente al VPH.
  - c. Informar sobre la carga de enfermedad relacionada con VPH en varones y recomendar activamente la vacunación de los niños preadolescentes
  - d. a y b son ciertas.
  - e. a, b y c son ciertas.