

# AEPCC



## Guías

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA CERVICAL Y COLPOSCOPIA

### VACUNACIÓN SELECTIVA FRENTE AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN POBLACIONES DE RIESGO ELEVADO



Para la citación de la presente AEPCC-Guía se hará constar:

AEPCC-Guía: Vacunación selectiva frente al virus del papiloma humano en poblaciones de riesgo elevado. Coordinador: Campins, M. Autores: Alemany L., Bayas J.M., Borrueal N., Campins M., Castellsagué X., Curran A., Díaz de Heredia C., Martínez X., Moraga-Llop F.A, Torné A. Revisores-Editores: Torné A., del Pino M. Publicaciones AEPCC. 2016; pp: 1-46.

ISBN 978-84-617-6553-9

Copyright@ AEPCC 2016

## 1. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC), tiene como objetivo fundamental “**promover el conocimiento y la investigación del tracto genital inferior de la mujer**”. En cumplimiento de este objetivo, y sensible a la demanda de los profesionales dedicados a la patología del tracto genital inferior y colposcopia, la AEPCC ha creado las “**AEPCC-Guías**”

Las **AEPCC-Guías** abarcan áreas concretas del conocimiento de la patología del tracto genital inferior caracterizadas por su relevancia e importante repercusión en la práctica clínica. Las **AEPCC-Guías** son documentos basados en la evidencia científica y desarrollados de forma sistemática que pretenden ayudar a los profesionales a consensuar la toma de decisiones en la práctica clínica sobre las opciones diagnósticas y terapéuticas más adecuadas de un determinado problema de salud.

**Los objetivos específicos que se persiguen con las AEPCC-Guías son:**

- Fomentar líneas estandarizadas de actuación basadas en la evidencia científica actual y en la información fiable y consensuada.
- Garantizar la equidad de las pacientes a la hora de ser atendidas independientemente de su localización territorial promoviendo la buena praxis.
- Mejorar la efectividad de las intervenciones y la calidad de la atención sanitaria.
- Favorecer la implantación de indicadores de control de calidad o de efectividad clínica.
- Facilitar la toma de decisiones en el ámbito administrativo para los gestores o planificadores de recursos sanitarios.

En definitiva, el rigor metodológico establecido para la elaboración de las **AEPCC-Guías** persigue la elaboración de documentos de excelente calidad científica cuya implementación permita una mejor práctica clínica y un mayor conocimiento de la patología del tracto genital inferior.

## 2. METODOLOGÍA

**La metodología concreta que se ha seguido para la elaboración de las AEPCC-Guías incluye los siguientes aspectos:**

- Designación de un Coordinador responsable de la elaboración de la **AEPCC-Guía** por parte de la Junta Directiva de la AEPCC. El coordinador, de acuerdo con la Junta Directiva, nombrará el Comité de Redacción constituido por él mismo, un secretario y los participantes. Los integrantes serán profesionales expertos miembros de la AEPCC o de otras Sociedades Científicas con reconocido prestigio sobre dicho tema.
- Elaboración consensuada del índice.
- Revisión crítica de la bibliografía disponible y asignación de niveles de evidencia.
- Discusión y consenso entre los miembros del Comité para la asignación del grado de recomendación.
- Elaboración del documento.
- Análisis final del documento por parte de un Comité de revisión y edición.
- Edición impresa y en formato on-line de la versión final.
- Difusión de las **AEPCC-Guías** en los Congresos, Cursos y Seminarios organizados por la AEPCC.
- Elaboración de Cursos de Formación Continuada on-line sobre el contenido de las **AEPCC-Guías** que permitan el conocimiento detallado de las mismas y faciliten su aplicación en la práctica clínica diaria (créditos de formación).
- Actualización de la **AEPCC-Guías**.

### **Valoración de la evidencia científica y grado y fuerza de las recomendaciones. Sistema GRADE.**

Las “Guías de práctica clínica” consisten en recomendaciones dirigidas a los profesionales de la salud para ayudarles en la atención al paciente en relación con una determinada condición clínica. Se basan en la evidencia bibliográfica más importante sobre un determinado tema (revisiones sistemáticas de la literatura médica e identificación de estudios con la mayor evidencia científica disponible) y en la experiencia clínica práctica. Por lo general, se concede el nivel más alto de la clasificación a los estudios prospectivos en los que la asignación de pacientes ha sido aleatoria, y el nivel mínimo a los datos procedentes de la opinión de expertos. De este modo es posible valorar la calidad de la evidencia asociada a los resultados obtenidos de una determinada estrategia. Para la elaboración de las **AEPCG-Guías** todas las recomendaciones realizadas han teniendo en cuenta la calidad de la documentación científica actual. La fuerza de la recomendación ha sido consensuada por el Comité responsable de la **AEPCG-Guía** en función de la calidad de los trabajos disponibles.

Para la clasificación de la evidencia científica y el grado y fuerza de las recomendaciones se ha utilizado el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group) (<http://www.gradeworkinggroup.org/>).

#### **Para ello se han seguido las siguientes etapas:**

1. Formulación de las preguntas PICO (paciente, intervención, comparación, resultados [“outcomes”]) y definición de las variables de resultado (en cuanto a beneficio y riesgo) para cada una de las preguntas de intervención formuladas.
2. Puntuación de las variables de resultado de 1 a 9. A las variables clave para tomar una decisión se les asignó una puntuación de 7 a 9; para las variables importantes (pero no clave), de 4 a 6, y para aquellas variables poco importantes, de 1 a 3. El grupo de trabajo identificó, valoró y consensuó la importancia de las variables de resultado.
3. Evaluación de la calidad de la evidencia para cada una de las variables de resultado clave. Se diseñaron búsquedas para identificar las revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados y otros estudios publicados. La calidad de la evidencia para cada una de las variables en el sistema GRADE se valoró como alta, moderada, baja y muy baja. Los ensayos clínicos aleatorizados y las revisiones sistemáticas de los ensayos clínicos aleatorizados, tienen como punto de partida una calidad de la evidencia alta y los estudios observacionales y las revisiones sistemáticas de estudios observacionales una calidad de la evidencia baja. Los aspectos anteriormente descritos que permitieron disminuir o aumentar la calidad de la evidencia se describen en la tabla 1.
4. Evaluación de la calidad global de la evidencia. La calidad global de la evidencia se consideró según el nivel de calidad más bajo conseguido por las variables de resultado clave. En los casos en los que la evidencia para todas las variables clave favorecía la misma alternativa y había evidencia de alta calidad para algunas, aunque no para todas las variables, la calidad global se consideró alta. Las evidencias de baja calidad sobre beneficios y riesgos poco importantes no comportó la disminución del grado de evidencia global.
5. Asignación de la fuerza de la recomendación. El sistema GRADE distingue entre recomendaciones fuertes y débiles y hace juicios explícitos sobre los factores que pueden afectar a la fuerza de la recomendación: balance entre beneficios y riesgos, calidad global de la evidencia, valores y preferencias de la población y costes. Ambas categorías, fuerte y débil, pueden ser a favor o en contra de una determinada intervención. Se remarca la importancia que tiene que las personas estén informadas de los beneficios y riesgos de un determinado procedimiento. En la tabla 2 se describe el significado de las categorías fuerte y débil.

# CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Tabla 1. SISTEMA GRADE PARA LA ASIGNACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Diseño de estudio	Calidad evidencia inicial	En ensayos clínicos disminuir si*	En estudios observacionales aumentar si*	Calidad evidencia final
<b>Ensayo clínico aleatorizado</b>	Alta	Limitación de la calidad del estudio importante (-1) o muy importante (-2)	Asociación fuerte**, sin factores de confusión, consistente y directa (+1)	Alta
		Inconsistencia importante (-1) alguna(-1) o gran(-2) incertidumbre acerca de si la evidencia es directa	Asociación muy fuerte***, sin amenazas importantes a la validez (no sesgos) y evidencia directa (+2)	Moderada
<b>Estudio observacional</b>	Baja	Datos escasos o imprecisos	Gradiente dosis respuesta (+1)	Baja
		Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1)	Todos los posibles factores confusores podrían haber reducido el efecto observado (+1)	Muy baja

\* 1: Subir (+1) o bajar (-1) un nivel (p.ej: de alto a moderado); 2: subir (+2) o bajar (-2) dos niveles (p.ej: de alto a bajo);  
 \*\* un riesgo relativo estadísticamente significativo de >2 (<0,5), basado en evidencias consistentes en dos o más estudios observacionales, sin factores confusores plausibles.  
 \*\*\* un riesgo relativo estadísticamente significativo de >5 (<0,2), basado en evidencia directa y sin amenazas importantes a la validez.

Fuente: adaptado de: Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011;64:401-6.

# FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES

Tabla 2. SISTEMA GRADE PARA LA ASIGNACIÓN DE LA FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES

	FUERTE	DÉBIL
<b>Pacientes</b>	La inmensa mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían.	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero un número importante de ellas no.
<b>Clínicos</b>	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada.	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el profesional sanitario tiene que ayudar a cada paciente a adoptar la decisión más consistente con sus valores y preferencias.
<b>Gestores/ Planificadores</b>	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones.	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés.

Fuente: adaptado de: Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations J Clin Epidemiol. 2013;66 (7):719-25. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.03.013.

# Participantes

VACUNACIÓN SELECTIVA FRENTE AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN POBLACIONES DE RIESGO ELEVADO

## COORDINADOR

### Magda Campins

Servei de Medicina Preventiva i Epidemiologia; Hospital Universitari Vall d'Hebron – Universitat Autònoma de Barcelona

## REVISORES-EDITORES

### Dr. Aureli Torné

Unidad de Ginecología Oncológica, Instituto Clínico de Ginecología y Obstetricia y Neonatología (ICGON), Hospital Clínic.

Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

### Dra. Marta del Pino

Unidad de Ginecología Oncológica, Instituto Clínico de Ginecología y Obstetricia y Neonatología (ICGON), Hospital Clínic.

Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

## Con el aval de



Asociación Española de Pediatría (AEP)



Asociación Española de Vacunología (AEV)  
las opiniones expresadas por los ponentes o autores no reflejan necesariamente la posición de la AEV.



Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP)



Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)



Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC)



Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH)

## AUTORES

### Laia Alemany

Programa de Recerca en Epidemiologia del Càncer; Institut Català d'Oncologia – IDIBELL  
CIBER Epidemiología y Salud Pública, Barcelona, España

### José María Bayas

Asociación Española de Vacunología

### Natalia Borruei

Servei d'Aparell Digestiu; Hospital Universitari Vall d'Hebron – Universitat Autònoma de Barcelona

### Magda Campins

Servei de Medicina Preventiva i Epidemiologia; Hospital Universitari Vall d'Hebron – Universitat Autònoma de Barcelona

### Xavier Castellsagué †

Programa de Recerca en Epidemiologia del Càncer; Institut Català d'Oncologia – IDIBELL  
CIBER Epidemiología y Salud Pública, Barcelona, España

### Adrià Curran

Servei de Malalties Infeccioses; Hospital Universitari Vall d'Hebron – Universitat Autònoma de Barcelona

### Cristina Díaz de Heredia

Servei d'Oncologia i Hematologia pediàtrica; Hospital Universitari Vall d'Hebron - Universitat Autònoma de Barcelona

### Xavier Martínez

Servei de Medicina Preventiva i Epidemiologia; Hospital Universitari Vall d'Hebron – Universitat Autònoma de Barcelona

### Fernando A. Moraga-Llop

Asociación Española de Vacunología

### Aureli Torné

Unidad de Ginecología Oncológica, Instituto Clínico de Ginecología y Obstetricia y Neonatología (ICGON), Hospital Clínic.

Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España



## VACUNACIÓN SELECTIVA FRENTE AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN POBLACIONES DE RIESGO ELEVADO

# ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	08	10. TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO (TOS) O DE PROGENITORES HEMOPOYÉTICOS (TPH).....	27
2. IMPACTO POBLACIONAL DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH).....	09	11. TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR Y/O BIOLÓGICO.....	30
3. VACUNACIÓN FRENTE AL VPH.....	11	12. PAPILOMATOSIS RESPIRATORIA RECURRENTE.....	32
4. RECOMENDACIONES DE LA VACUNACIÓN FRENTE AL VPH EN POBLACIONES DE RIESGO ELEVADO EN ESPAÑA Y OTROS PAÍSES.....	13	13. CONCLUSIONES.....	35
5. INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH).....	15	14. ABREVIATURAS.....	38
6. HOMBRES QUE MANTIENEN RELACIONES SEXUALES CON OTROS HOMBRES (HSH).....	18	15. BIBLIOGRAFÍA.....	39
7. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII).....	19		
8. MUJERES MAYORES DE 25 AÑOS, CON INFECCIÓN POR EL VPH O LESIONES CERVICALES.....	21		
9. SÍNDROME DE INSUFICIENCIA MEDULAR CONGÉNITA (SIMC), CON INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS O SUPERVIVIENTES DE NEOPLASIAS INFANTILES.....	25		

# 1. Introducción

En los años 80 se estableció la relación causal entre el Virus del Papiloma Humano (VPH) y el cáncer de cuello de útero. Desde entonces este virus se ha relacionado con otros tipos de lesiones cancerosas y precancerosas anogenitales y del área de la cabeza y cuello, así como con los condilomas anogenitales, y la papilomatosis respiratoria recurrente. Se estima que el virus genera un impacto poblacional en Europa de entre 284.000 y 540.000 nuevas lesiones precancerosas anogenitales diagnosticadas atribuibles a VPH; entre 750.000 y 930.000 nuevos casos de condilomas genitales, el 90% de los cuáles está relacionado con VPH-6 o VPH-11; y 44.000 casos de cánceres atribuibles al virus.

Las Vacunas profilácticas frente al VPH fueron diseñadas en los años 90 y se comercializaron a partir del año 2006. En el momento de la publicación de la presente AEPC-Guía se dispone de tres vacunas diferentes autorizadas, que protegen de la infección frente a los tipos de VPH más prevalentes, responsables de entre el 70 y el 90% de las lesiones premalignas y malignas del cuello del útero, y de un porcentaje variable de otras lesiones secundarias a la infección por VPH.

Durante los 10 primeros años de utilización de las vacunas frente al VPH el máximo interés sobre su potencial preventivo se ha centrado, desde una perspectiva de Salud Pública, en la implementación de programas de vacunación sistemática de las mujeres jóvenes. En los últimos años, los ensayos clínicos también han demostrado la eficacia vacunal en mujeres de mayor edad, y en aquellas que han estado expuestas o han tenido una infección o lesión previa por VPH.

En la práctica clínica, diversos profesionales (pediatras, ginecólogos, preventivistas, infectólogos, hematólogos, gastroenterólogos, etc.) atienden a un subgrupo de pacientes que presentan un riesgo incrementado de adquisición de la infección VPH, así como de persistencia y progresión a lesión maligna.

Aunque existe un número limitado de ensayos clínicos y una experiencia creciente sobre la inmunogenicidad, eficacia y seguridad de las vacunas VPH en estas poblaciones de riesgo elevado, hasta el momento no se dispone de ningún

Documento de Consenso a nivel nacional o internacional que evalúe el beneficio potencial de las vacunas en estas poblaciones, ni que establezca recomendaciones sobre su utilización.

La presente AEPC-Guía, en la que han participado un grupo de evaluación independiente y multidisciplinar, representa una revisión rigurosa sobre la carga de la enfermedad y sobre los estudios de inmunogenicidad, seguridad y eficacia de las vacunas profilácticas VPH en poblaciones de riesgo elevado. En base a la calidad de la evidencia disponible, en este documento se ha consensado, para cada situación clínica concreta, el grado de recomendación sobre la administración de las vacunas frente al VPH.



## 2. Impacto poblacional de la infección por el virus del papiloma humano (VPH)

El virus del papiloma humano (VPH) es un virus ADN que infecta las capas basales del epitelio cutáneo o mucoso, replicándose paralelamente a la maduración de éste. La infección se produce a través de pequeñas abrasiones en el epitelio escamoso que facilitan la entrada del virus o en áreas de especial susceptibilidad como la unión escamo-columnar cervical o del canal anal (1). Se han aislado más de 150 genotipos diferentes, de los cuales aproximadamente 40 se transmiten por contacto sexual y pueden infectar la piel y mucosas del área anogenital, oral y del tracto respiratorio superior, tanto en hombres como en mujeres. En función de su capacidad oncogénica, los VPH se clasifican en genotipos de alto riesgo o de bajo riesgo. La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) clasifica los VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 66 como VPH de alto riesgo oncogénico (VPH-AR), y otros como el VPH 6 y 11 como VPH de bajo riesgo oncogénico (VPH-BR) (2). Los tipos 16 y 18 son responsables de aproximadamente el 70% de los casos de cáncer de cuello uterino en el mundo (3), y de una fracción variable de los cánceres de vulva, vagina, pene, ano y orofaringe (4,5). Los tipos 6 y 11 ocasionan principalmente lesiones intraepiteliales cervicales, vulvares y vaginales de bajo grado, así como el 90% de las verrugas anogenitales o condilomas acuminados (6,7).

La infección por VPH es el principal factor causal implicado en el desarrollo del cáncer de cérvix y de sus lesiones precursoras (8,9) así como de una fracción variable de otras lesiones que incluyen los cánceres y pre-cánceres de vulva (10), vagina (11), pene (12) y ano (13), los cánceres de orofaringe (4), las verrugas anogenitales (7) y la papilomatosis respiratoria recurrente (14). Se estima que el virus genera un impacto poblacional en Europa de entre 284.000 y 540.000 nuevas lesiones precancerosas anogenitales diagnosticadas atribuibles a VPH; entre 750.000 y 930.000 nuevos casos de condilomas genitales, el 90% de los cuáles está relacionado con VPH-6 o VPH-11; y 44.000 casos de cánceres atribuibles al virus (15).

Se estima que aproximadamente un 75% de las mujeres sexualmente activas y alrededor del 85% de los hombres se infectan por el VPH a lo largo de su vida. La mayor parte de las infecciones en ambos sexos se relacionan con el inicio de la actividad sexual. Por ello, la mayor prevalencia de la

infección por el VPH se observa en mujeres menores de 30 años (25-30%) (16). Cerca del 90% de estas infecciones son transitorias y se resuelven en el transcurso de los dos años posteriores a la infección (17). El desarrollo gradual de una respuesta inmunitaria eficaz es el mecanismo más probable para la eliminación espontánea del VPH (18). Sin embargo, el virus puede permanecer en un estado latente, indetectable y es capaz de reactivarse unos años después. Tanto la mujer como el hombre pueden ser portadores asintomáticos y transmisores de la infección por contacto sexual. La persistencia del VPH ocurre sólo en el 10% de las mujeres infectadas y de estas, sólo un 1% desarrollará lesiones neoplásicas asociadas al VPH. En el hombre, a pesar de que la tasa de incidencia de infección es parecida a la de la mujer, la duración y persistencia es más corta (19). Los principales determinantes del riesgo de persistencia de la infección por el VPH y desarrollo de lesiones pre-malignas y malignas son: 1) el genotipo viral, siendo el 16 el más agresivo, 2) la carga viral, 3) la inmunodepresión, especialmente la debida a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), 4) el tabaco, 5) la utilización prolongada de anticonceptivos orales, 6) la elevada paridad y 7) la co-infección con algunos microorganismos de transmisión sexual como la *Chlamydia trachomatis* o el herpes genital (VHS-2) (17,20)

Pese a que los datos no son determinantes, parece que la utilización del preservativo ofrece una elevada, aunque no completa, protección frente a la infección y el desarrollo de neoplasias cervicales y verrugas genitales (21).

La resolución espontánea de la infección parece que ofrece un cierto grado de protección frente a futuras reinfecciones por el mismo tipo de VPH (18).

España se considera un país de bajo riesgo de cáncer de cuello de útero. Sin embargo, el impacto y la carga total de la enfermedad es elevada si se tiene en cuenta el conjunto de la patología asociada al VPH en hombres y mujeres: verrugas genitales, cánceres y lesiones preneoplásicas del tracto anogenital, y cánceres de orofaringe. La Figura 1 muestra las estimaciones de la carga de enfermedad por infección cervical por el VPH en España. En la Tabla 1 se presentan datos del impacto de las neoplasias asociadas al VPH en España.

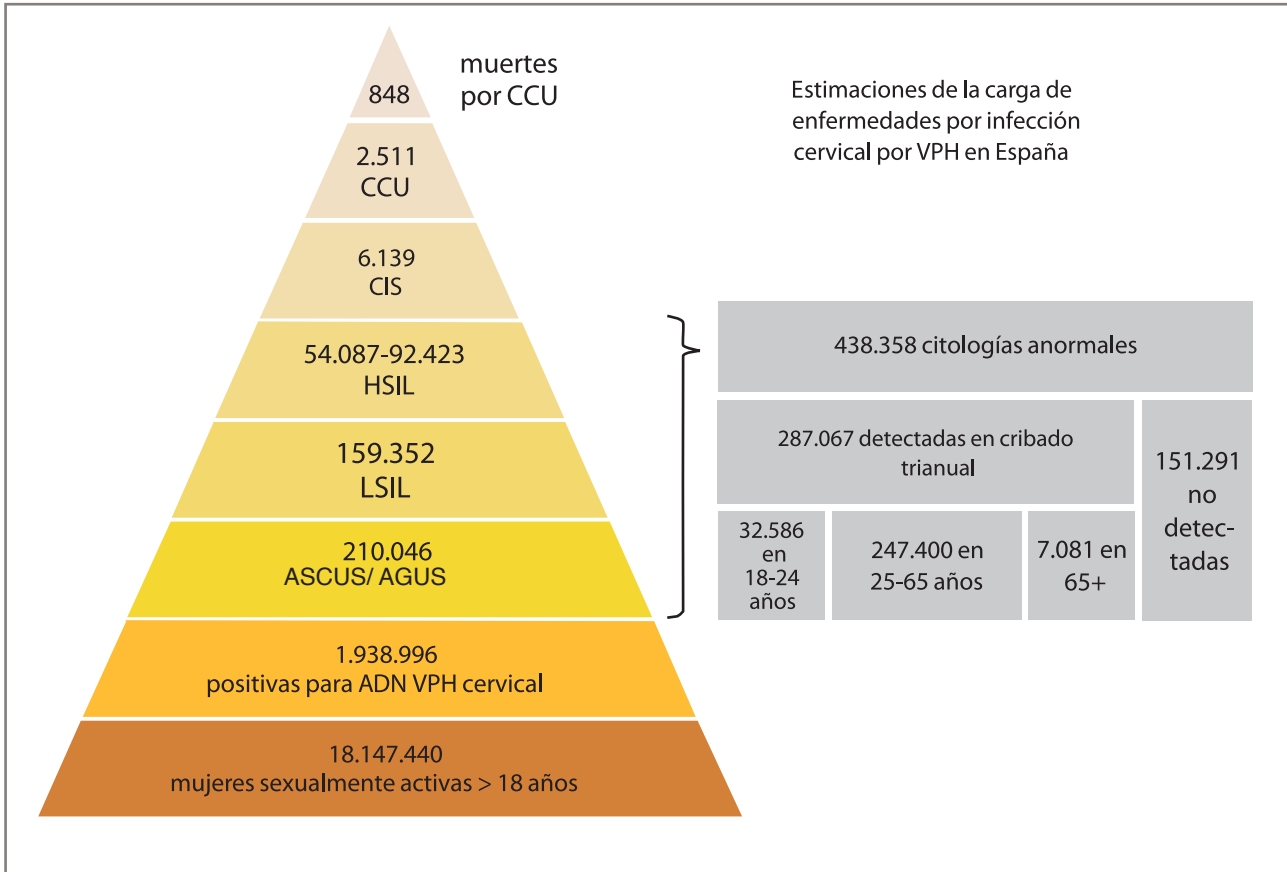


Figura 1. Estimaciones de la carga de enfermedad por infección cervical por VPH en España

Fuentes: Incidencia: Globocan (2012); Mortalidad: WHO mortality database (2013); CIS: Carcinoma In Situ; HSIL: Lesión Intraepitelial de Alto Grado; LSIL: Lesión Intraepitelial de Bajo Grado; ASCUS: Atipias de Significado Incierto; AGUS: Atipias Glandulares de Significado Incierto; CCU: cáncer de cuello de útero

Tabla 1. Impacto de los cánceres asociados al VPH en España (2012-2013)

	CERVIX	VAGINA	VULVA	ANO	PENE	OROFARINGE	Total
Casos Incidentes	2511	115	664	372	294	951	<b>4907</b>
Muerres	848	50	334	94	118	570	<b>2024</b>
Fracción atribuible a VPH	1	0,74	0,29	0,88	0,33 > 65 años	0,07 (hombres) 0,28 (Mujeres)	
Casos atribuibles a VPH	2511	85	193	327	97	95	<b>3308</b>

Fuentes: Incidencia: Globocan 2012; Mortalidad: WHO mortality database (2013); Fracciones atribuibles al VPH: Cáncer de cérvix: Walboomers et al., J Pathol 1999; De Sanjosé et al., Lancet Oncol 2010; Cáncer de vagina: Alemany et al., Eur J Cancer 2014; Cáncer de vulva: De Sanjosé et al., Eur J Cancer 2013; Cáncer de ano: Alemany et al., Int J Cancer 2015; Cáncer de pene: Alemany et al., Eur Urol 2016; Cáncer de orofaringe (incluye base de lengua): Castellsagué et al., JNCI 2016 (datos específicos de España según sexo facilitados por los autores).

## 3. Vacunación frente al VPH

### 3.1. VACUNAS FRENTE AL VPH

La vacunación sistemática frente al VPH se considera actualmente la intervención más eficaz y efectiva para el control de la infección y la prevención de la carga de enfermedad asociadas al VPH.

Las vacunas VPH están constituidas por partículas no infecciosas similares al virus (VLPs, acrónimo del inglés *viral like particles*) producidas mediante el auto-ensamblaje de las proteínas L1. Las VLPs se obtienen mediante técnicas de recombinación genética de la cápside de los diferentes genotipos del VPH (22).

Actualmente se dispone de tres vacunas frente al VPH: la bivalente (23), la tetravalente (24), y la nonavalente (25) (Tabla 2). La vacuna bivalente está constituida por VLPs de los genotipos 16 y 18, la vacuna tetravalente, además contiene VLPs de los tipos 6 y 11. La última vacuna desarrollada es la vacuna nonavalente, que incluye VLPs de los 4 genotipos de VPH incluidos en la tetravalente (16, 18, 6 y 11), así como VLPs de los tipos 31, 33, 45, 52 y 58, responsables de un 20% adicional de casos de cáncer de cuello de útero, alcanzando un potencial preventivo total para dicha neoplasia de un 90% (3,5).

Las vacunas frente al VPH previenen la infección de los

virus que contiene (eficacia profiláctica) pero no modifican la historia natural de las infecciones en curso por los tipos de VPH incluidos en las vacunas (no han demostrado eficacia terapéutica), por lo que el potencial preventivo es mayor cuando se aplican a personas no expuestas. Se ha demostrado protección cruzada significativa frente a los tipos de VPH 31, 33 y 45 con la vacuna bivalente (23) y de forma independiente solo para el tipo VPH 31 con la vacuna tetravalente (24).

Los resultados de los ensayos clínicos de fase II y III realizados con las vacunas bivalente y tetravalente demuestran una elevada seguridad, inmunogenicidad y eficacia en la prevención de las infecciones por el VPH y lesiones precancerosas cervicales asociadas, especialmente si se administran en adolescentes, antes de sus primeras relaciones sexuales, y por tanto antes de la primera exposición al virus (22,26). Los ensayos clínicos con la vacuna nonavalente también muestran una elevada seguridad, inmunogenicidad y eficacia en la prevención de la infección y neoplasias cervicales relacionadas con los genotipos vacunales, y sugieren que la vacuna tiene un alto potencial para reducir de forma importante la carga de enfermedad asociada al VPH (27).

Múltiples y extensos estudios de las vacunas post-comercialización, en países que han implementado programas de vacunación sistemática con elevada cobertura, sugieren una efectividad muy alta a nivel

**Tabla 2. Principales características de las tres vacunas profilácticas frente a VPH.**

	Cervarix ® (23) - GSK	Gardasil ® (24) - Merck/SPMSD	Gardasil 9 ®( 25) - Merck/SPMSD
Tipos de VLP	16/18	6/11/16/18	6/11/16/18/ 31/33/45/52/58
Contenido	20/20 mcg	20/40/40/20 mcg	30/40/60/40 mcg 20/20/20/20/20 mcg
Adyuvante	AS04 (hidróxido de aluminio, MPL)	Hidroxifosfato sulfato de aluminio (AAHS)*	Hidroxifosfato sulfato de aluminio (AAHS)**
Pautas***	0, 6 meses (9-14 años) 0, 1, 6 meses (≥ 15 años)	0, 6 meses (9-13 años) 0, 2, 6 meses (≥ 14 años)	0, 6 meses (9-14 años) 0, 2, 6 meses (≥ 15 años)
Indicaciones	Lesiones precancerosas cervicales, vulvares, vaginales y anales, y cáncer de cérvix y ano	Lesiones precancerosas cervicales, vulvares, vaginales y anales, y cáncer de cérvix y ano; verrugas genitales	Lesiones precancerosas y cáncer de cuello uterino, vulva, vagina y ano; verrugas genitales

MPL: monofosforil lípido A; VLP: virus-like particles

\* 225 mcg

\*\* 500 mcg

\*\*\* En situaciones de inmunodepresión, la pauta será siempre de tres dosis

poblacional, con reducciones superiores al 80% en la prevalencia de infección por genotipos vacunales, así como en la incidencia de verrugas genitales y lesiones cervicales de alto grado (26).

### 3.2. INDICACIONES Y RANGO DE EDAD EN LA VACUNACIÓN FRENTE AL VPH, SEGÚN FICHA TÉCNICA

La vacuna bivalente está indicada para la prevención de lesiones ano-genitales premalignas (cervicales, vulvares, vaginales y anales) y cáncer de cérvix y ano causados por determinados tipos oncogénicos del VPH (23).

La vacuna tetravalente está indicada para la prevención de: a) lesiones ano-genitales premalignas (cervicales, vulvares, vaginales y anales) y cáncer de cérvix y ano causados por los tipos de VPH de la vacuna; b) verrugas genitales (*condiloma acuminata*) relacionadas causalmente con ciertos tipos oncogénicos del VPH (24).

La vacuna nonavalente está indicada para la prevención de: a) lesiones precancerosas y cánceres de cérvix, vulva, vagina y ano causados por los tipos del VPH de la vacuna; b) verrugas genitales (*condiloma acuminata*) relacionadas causalmente con ciertos tipos oncogénicos del VPH (25).

El rango de edad indicado en la ficha técnica para cada vacuna difiere según el país y la agencia reguladora que la autoriza. Por ejemplo, en Europa la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) no establece límite superior en la edad de vacunación, mientras en EEUU la “Food and Drug Administration” (FDA) limita la vacuna a mujeres por debajo de los 26 años. En España las 3 vacunas autorizadas están indicadas a partir de los 9 años de edad para hombres y mujeres. En EEUU la vacuna tetravalente está autorizada para mujeres y hombres de 9 a 26 años; la bivalente para mujeres de 9 a 25 años.

### 3.3 CALENDARIO DE VACUNACIONES SISTEMÁTICAS EN ESPAÑA

En 2007, en España el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó la vacunación sistemática contra el VPH en una sola cohorte de niñas de 11 a 14 años y durante los años 2007-2008 la vacunación se fue implementando en las diferentes comunidades autónomas; en 2016 todas las comunidades autónomas deberán haber unificado la edad de administración a los 12 años.

En el año 2015, la cobertura global en España para la pauta completa de la vacuna fue del 79,2% (rango de 65,6% a 93,4%) (28).

La pauta de vacunación recomendada depende del tipo de vacuna, de la edad y del estado inmunitario. De forma genérica, las vacunas frente al VPH se administran por

vía intramuscular en el deltoides. Para la vacuna bivalente la pauta de vacunación en adolescentes de 9 a 14 años incluye dos dosis, la segunda administrada a los 6 meses de la primera (flexible entre 5 y 13 meses). La pauta de vacunación a partir de los 15 años de edad es de 3 dosis en los meses 0, 1 y 6. Para la vacuna tetravalente la pauta de vacunación entre los 9 y los 13 años es también de dos dosis, administradas en los meses 0 y 6, mientras que para la nonavalente el intervalo de edad es de 9 a 14 años. La pauta de vacunación posteriormente es de 3 dosis (0, 2 y 6 meses). Estas vacunas no están indicadas en menores de 9 años por la falta de estudios sobre inmunogenicidad y seguridad. En personas con inmunodepresión se recomienda usar siempre la pauta de 3 dosis, independientemente de la edad.

En ningún caso, hasta el momento, está establecida la necesidad de administrar dosis de recuerdo.

Son contraindicaciones absolutas de la administración de la vacuna frente al VPH la hipersensibilidad a alguno de sus componentes o el antecedente de reacción anafiláctica a una dosis previa. La vacunación no está recomendada durante el embarazo, dado que los datos de seguridad son limitados. Si una mujer queda embarazada después de iniciar la pauta de vacunación, se recomienda posponer las dosis restantes hasta después del parto. Sin embargo, no es necesario tomar ninguna medida en caso de que alguna dosis se administre por error a una mujer embarazada, ya que la vacuna no se ha asociado a efectos adversos en el embarazo o teratogénicos en gestantes que han recibido la vacuna.

Dado que las vacunas actuales no ofrecen cobertura para todos los tipos de VPH oncogénicos, es importante recomendar a todas las mujeres vacunadas que deben seguir las pautas establecidas de cribado de cáncer de cérvix.

Las tres vacunas han mostrado un buen perfil de seguridad en los ensayos clínicos (22,26,29). Las reacciones locales más frecuentes son eritema, dolor e inflamación. Las reacciones sistémicas más frecuentes son cefalea y fiebre. El síncope puede ocurrir después de la administración de cualquier vacuna, especialmente en adolescentes. Las reacciones adversas observadas son, en general, de intensidad leve o moderada y no tienen una duración prolongada.

Los datos de seguimiento post-autorización de las vacunas bivalente y tetravalente confirman el buen perfil de seguridad observado en los ensayos clínicos. El Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas (GACVS) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) revisa periódicamente la evidencia en relación a la seguridad de estas vacunas desde su autorización y en todas las revisiones realizadas concluye que tanto la vacuna bivalente como la tetravalente tienen un perfil de seguridad excelente (30,31).

## 4. Recomendaciones de la vacunación frente al VPH en poblaciones de riesgo elevado en España y otros países

La revisión rigurosa de la literatura evidencia una muy escasa información sobre la vacunación en poblaciones de riesgo elevado. En la mayoría de países industrializados, las recomendaciones sobre la vacunación no sistemática son inexistentes o muy escasas. Existen diferentes motivos que justifican esta falta de directrices: 1) La existencia de diversas poblaciones con elevada susceptibilidad para la infección VPH y progresión a lesiones premalignas o malignas, 2) la gran heterogeneidad entre los componentes de cada grupo (edad, sexo, severidad de la enfermedad, etc); 3) la dificultad en realizar estudios con potencia suficiente en patologías poco frecuentes y 4) la dificultad en establecer recomendaciones sobre aspectos que no están contemplados en ficha técnica.

En España no existen, fuera de los programas de vacunación sistemática, otras recomendaciones de vacunación en el calendario oficial del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud del año 2016 (las recomendaciones para 2017, están pendientes de publicación). Sin embargo, en ocho comunidades autónomas (Asturias, Cataluña, Islas Baleares, Islas Canarias, La Rioja, Madrid, Murcia y Navarra) se han hecho recomendaciones específicas sobre la vacunación financiada frente al VPH en poblaciones de riesgo elevado. Las poblaciones que se incluyen, diferentes según las comunidades, son: 1) mujeres sometidas a conización, 2) mujeres inmunocomprometidas, 3) mujeres infectadas por VIH y 4) mujeres con enfermedad inflamatoria intestinal. El resumen de estas recomendaciones puede consultarse en la Tabla 3.

En EEUU la vacuna tetravalente está autorizada para mujeres y hombres de 9 a 26 años; la bivalente para mujeres de 9 a 25 años. Se recomienda la vacunación sistemática a mujeres hasta los 26 años y a varones hasta los 21 años. La recomendación en varones se extienden hasta los 26 años en el caso de: 1) hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres (HSH), 2) inmunocomprometidos (incluyendo los varones con infección por el VIH) y 3) los niños que han sufrido abusos sexuales, a partir de los 9 años de edad (edad mínima de administración según ficha

técnica). Este último criterio ha sido incluido por primera vez en el calendario de 2016 (32).

En Australia, la vacuna tetravalente está autorizada para mujeres de 9 a 45 años y hombres de 9 a 26 años; la vacuna bivalente para mujeres de 10 a 45 años. Se recomienda la vacunación sistemática a mujeres y varones hasta los 18 años de edad, así como a HSH y personas inmunocomprometidas (incluyendo aquellas con infección por el VIH) a partir de 19 años de edad (33).

En Canadá, la vacuna tetravalente está autorizada para mujeres de 9 a 45 años y hombres de 9 a 26 años; la bivalente para mujeres de 9 a 45 años. Se recomienda a mujeres y varones hasta los 26 años de edad. Además, se recomienda vacunar a mujeres de 14 a 26 años de edad con citologías cervicales anormales, antecedente de cáncer de cuello de útero y/o verrugas genitales, así como a HSH y las personas inmunocomprometidas, a partir de los 9 años de edad (34).

Además de EEUU, Australia y Canadá, la vacunación sistemática en varones también está recomendada en Austria, Israel, Italia, Suecia, y Suiza.

Se recomienda valorar la conveniencia de inmunizar con vacuna nonavalente a las personas de alto riesgo previamente vacunadas con la tetravalente o bivalente (35). Los sujetos vacunados previamente con un régimen de 3 dosis de la vacuna tetravalente deberían recibir 3 dosis de vacuna nonavalente, según la ficha técnica de la vacuna (25)

Tabla 3. Vacunación selectiva frente a VPH. Recomendaciones en España según Comunidad Autónoma (2016)	
Comunidad Autónoma	Indicaciones vacunales
Asturias	Mujeres inmunocomprometidas hasta los 26 años
Cataluña	Mujeres infectadas por VIH hasta los 26 años
Islas Baleares	Mujeres sometidas a conización por CIN2+ o por adenocarcinoma <i>in situ</i>
Islas Canarias	Mujeres sometidas a conización de 25 a 45 años Mujeres con enfermedad inflamatoria intestinal de 18 a 65 años
La Rioja	Mujeres sometidas a conización hasta los 50 años por CIN2+ o por adenocarcinoma <i>in situ</i> en los últimos 6 meses o que estén programadas para la misma, y con resultado positivo de infección por tipos oncogénicos de VPH mediante PCR
Madrid	Mujeres sometidas a conización por CIN2+ en los últimos 3 años, hasta los 45 años; la vacuna se administrará lo antes posible una vez realizado el diagnóstico. Se puede vacunar antes, durante o después del tratamiento.
Murcia	Mujeres sometidas a conización con los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proceso escisional por CIN 2+ o por adenocarcinoma <i>in situ</i>;</li> <li>• Intervalo máximo de un mes entre tratamiento y solicitud de la vacunación;</li> <li>• Edad comprendida entre los 20 y 45 años;</li> <li>• Determinación previa de infección por oncotipos VPH y seguimiento posterior mediante citología y determinación VPH</li> </ul>
Navarra	Mujeres mayores de 26 años no inmunizadas previamente, sexualmente activas, y con indicación médica por: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Haber sido sometidas a conización;</li> <li>• Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, incluida la infección por VIH;</li> <li>• Enfermedades que requieran o puedan requerir tratamiento con fármacos inmunosupresores</li> <li>• Trasplante de órgano sólido o de precursores hematopoyéticos.</li> </ul>

Fuentes: comunicación oral con los responsables sanitarios de las diferentes Comunidades Autónomas.



## 5. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

### 5.1. EPIDEMIOLOGÍA Y CARGA DE LA INFECCIÓN DEL VPH EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH

La infección por el VIH y la inmunodepresión asociada facilitan la persistencia de la infección VPH y su potencial oncogénico. La menor respuesta inmune celular frente al VPH explica su mayor facilidad para penetrar en las células epiteliales de la membrana basal dando lugar a infecciones con capacidad de transformación, la progresión de las lesiones asociadas a la infección y la reactivación de infecciones latentes (36). Por otro lado, algunos pacientes con infección VIH tienen un elevado número de parejas sexuales, hecho que aumenta el riesgo de reinfección e infección por múltiples tipos y disminuye la probabilidad de aclaramiento de la infección.

La elevada prevalencia y persistencia del VPH en pacientes con infección VIH explican el mayor riesgo de cánceres asociados al VPH en distintas localizaciones, así como de condilomas. La epidemiología de la infección VPH en pacientes con VIH diferencia tres subgrupos de población de riesgo:

1. **Las mujeres con infección VIH.** En mujeres con infección VIH se estima que la prevalencia de VPH es mayor a nivel anal que cervical. De hecho, la incidencia de cáncer de cérvix ha disminuido entre las mujeres VIH en gran medida debido a los programas de cribado y al mejor control de la infección VIH. La incidencia de cáncer anal en estas mujeres es de 30 casos por 100.000 personas-año (37). Por ello, además de los programas de cribado del cáncer cervical, se debería plantear la necesidad de desarrollar programas de control del cáncer anal en este grupo de pacientes (38). La prevalencia de condilomas en mujeres VIH es del 5-7% vs al 1% observado en la población general (39,40).
2. **Los varones heterosexuales con infección VIH.** En este grupo de pacientes la incidencia de infección VPH anal es también muy elevada. La incidencia de cáncer anal es 46 casos por 100.000 personas-año (vs 2 casos por 100.000 personas-año en varones

sin infección VIH)(37). Además, en este subgrupo de pacientes se han descrito prevalencias de condilomas de alrededor del 15%, aunque probablemente existe un sesgo de selección (41).

3. **Los hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres con infección VIH.** Este subgrupo de pacientes presenta una prevalencia todavía más elevada de infección VPH en canal anal (92,6%; 73,5% de VPH-AR) (42), pene (32%) (43) y cavidad oral (24,8%) (44). La incidencia de cáncer anal en HSH es de 131 casos por 100.000 personas-año (con un rate ratio de 80,3 al comparar con hombres sin infección VIH) (37). En este subgrupo de pacientes se han descrito prevalencias mayores de condilomas, del 28%, aunque con el mismo riesgo de sesgo de selección (41).

En EEUU, en pacientes VIH el cáncer anal es el 4º en frecuencia (después del linfoma no-Hodgkin, el sarcoma de Kaposi y el cáncer de pulmón) (45). En un estudio mundial prospectivo, multi-cohorte (Data collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs - D:A:D), el cáncer de canal anal se sitúa en la 3ª posición entre los cánceres no definitivos de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) (tras el cáncer de pulmón y el linfoma de Hodgkin) (46). En resumen, la incidencia del cáncer anal desde la introducción del tratamiento antirretroviral (TAR) no ha disminuido, sino que ha aumentado. La mayor supervivencia y envejecimiento de la población con VIH son posiblemente los dos factores más implicados en este fenómeno (47).

### 5.2. VACUNACIÓN FRENTE AL VPH EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH

#### Recomendación:

En pacientes infectados por el VIH, con independencia del sexo, se recomienda la vacunación frente a VPH hasta los 26 años (Calidad de la evidencia: moderada, recomendación: fuerte a favor). Los pacientes VIH positivos de 26 años o más también se podrían beneficiar de la vacunación frente



a VPH (calidad de la evidencia: baja, recomendación: débil a favor).

Está indicado el uso de cualquiera de las vacunas disponibles. Dada la alta carga de enfermedad relacionada con las verrugas genitales se debe considerar el beneficio añadido de las vacunas tetravalente o nonavalente.

### **Justificación:**

La prevención secundaria para una parte importante de la patología relacionada con el VPH en pacientes con infección VIH presenta importantes limitaciones. Por un lado, no es factible extender el cribado del cáncer anal a toda la población de riesgo. Además, el tratamiento de la displasia anal de alto grado es sub-óptimo (respuestas del 20-50% y recidivas del 50%) y con frecuentes efectos adversos (48). Por otro lado, no existen pruebas de cribado o tratamiento de las lesiones precursoras en otras localizaciones, como orofaringe o genitales (vulva y pene). Ante las evidentes limitaciones de esta prevención secundaria parece más justificada la prevención primaria mediante la vacunación, tanto en hombres como en mujeres idealmente antes del inicio de las relaciones sexuales.

Existen datos sobre la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna frente al VPH en pacientes con infección VIH, que avalan su uso para la prevención de enfermedad neoplásica y verrugas genitales relacionadas con el VPH. A pesar de ello, todavía no se dispone de datos de eficacia que permitan establecer una mayor fuerza de las recomendaciones. En la Tabla 4 se detallan todos los estudios publicados de vacuna frente el VPH en pacientes con VIH (49–55).

En los pacientes HSH con infección VIH los resultados de eficacia de los estudios pivotaes (56) son difícilmente extrapolables puesto que las características de los casos incluidos (edad 16-26 años, máximo de 5 parejas sexuales a lo largo de la vida y sin historia de infecciones de transmisión sexual previas) difieren significativamente de los casos observados en la práctica clínica. Además, la elevada prevalencia de infección por tipos de VPH incluidos en la vacuna en los pacientes HSH y con VIH podría reducir la efectividad esperada de la vacuna.

En todos los estudios, los acontecimientos adversos (principalmente reacciones locales) fueron similares en

características y frecuencia a los observados en pacientes sin infección VIH, independientemente del sexo. La vacuna no mostró efectos significativos sobre el título de linfocitos CD4 o la carga viral (49–55).

Están en marcha estudios prospectivos aleatorizados en pacientes con VIH (HSH y mujeres) para evaluar la eficacia de la vacuna en la prevención de recurrencias de pacientes tratados por condilomas o lesiones premalignas (57–59). Un estudio publicado recientemente sugiere, mediante un modelo de Markov, que esta estrategia puede ser coste-efectiva a largo plazo (60). En HSH sin infección VIH, los datos existentes sugieren que la vacuna frente al VPH puede ser eficaz para prevenir la recidiva de lesiones premalignas tras el tratamiento a nivel anal (61).

En los pacientes con infección VIH no existe evidencia para administrar pautas con menos de 3 dosis. Tampoco se dispone de estudios con seguimiento a largo plazo sobre la duración del efecto de la vacuna o de si la situación inmunitaria del paciente puede influir en la misma. Idealmente estos pacientes deberían recibir tratamiento antiretroviral, y tener un buen control inmuno-virológico en el momento de la vacunación.

## **5.3. RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES PUBLICADAS EN GUÍAS O DOCUMENTOS DE CONSENSO**

En España, las guías de GeSIDA (Grupo Español de SIDA) de tumores no definatorios de SIDA recomiendan la vacunación de hombres y mujeres de 12 a 26 años (62). En Europa, las guías de la European AIDS Clinical Society recomiendan la vacunación frente al VPH en los pacientes VIH sin especificar sexo o edad, pero remarcan que si la infección por VPH está establecida la eficacia de la vacuna es cuestionable (63). Por último, en EEUU se recomienda vacunar a las mujeres VIH de 9 a 26 años con cualquiera de las tres vacunas disponibles y en el caso de los hombres con la tetravalente o la nonavalente dada la elevada prevalencia de verrugas genitales en varones con infección VIH (64)

VACUNACIÓN SELECTIVA FRENTE AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO  
EN POBLACIONES DE RIESGO ELEVADO

Tabla 4. Vacunación frente a VPH en población infectada por VIH. Trabajos publicados (2010-2015)						
Autor (año de publicación)	Diseño	Población	Vacuna	n	Seroconversión	Comentarios
Levin (2010)(49)	EC aleatorizado, controlado con placebo y multicéntrico	Niños VIH+ 7-12 años	Tetraivalente	126	97-100%	GMT menores que en cohorte histórica de pacientes de la misma edad (30-50% menores en el caso de VPH 6 y 18)
Wilkin (2010)(54)	Estudio de cohortes prospectivo, con brazo único, y multicéntrico	Hombres VIH+ 22-61 años	Tetraivalente	112	95-100%	GMT 40% menores que en cohortes históricas de hombres y mujeres jóvenes sin VIH, pero similares a títulos en HSH sin VIH (Palefsky (2011))(56); TAR en momento de vacuna asociado a mayor título de anticuerpos.
Kahn (2013)(50)	Estudio de cohortes prospectivo, con brazo único, multicéntrico	Mujeres VIH+ 16-23 años	Tetraivalente	30 sin TAR 69 con TAR	92-100% sin TAR 100% con TAR	Comparado con cohorte histórica de VIH-. GMT similares en pacientes con TAR pero menores en pacientes sin TAR.
Denny (2013)(52)	EC aleatorizado y controlado con placebo (en VIH+); Estudio de cohortes prospectivo, con brazo único (en VIH-) Unicéntrico	Mujeres VIH+ y VIH- 18-25 años	Bivalente	120 VIH+ 30 VIH-	100% entre los pacientes vacunados (toda la cohorte de VIH-, y el brazo de intervención de VIH+)	Seropositividad basal VPH 16/18 85/64% en VIH+ y 64/50% en VIH-. Títulos menores GMT en VIH+ (alrededor del 50-70%). Sin impacto de títulos de CD4 o carga viral basal en respuesta post-vacunal.
Giacomet (2014)(51)	EC no aleatorizado, unicéntrico	Adolescentes y adultos jóvenes, ambos sexos, VIH + y VIH- 13-27 años	Tetraivalente	46 VIH+/ 46 VIH-	85% VIH+ / 91% VIH-	Sin diferencias estadísticamente significativas en los títulos de anticuerpos
Kojic (2014)(53)	Estudio de cohortes prospectivo con brazo único, multicéntrico	Mujeres VIH+ 13-45 años	Tetraivalente	319	>75% para todos los tipos	Menor tasa de seroconversión en pacientes con carga viral VIH >10.000 copias/mL y/o CD4<200 cel/mm <sup>3</sup> GMT VPH 16/18 ~50%, menor comparado con cohorte histórica mujeres VIH-. Único estudio que incluye una categoría de pacientes con menos de 200 CD4.
Toft (2014)(55)	EC aleatorizado, controlado, doble ciego y unicéntrico	Hombres y mujeres VIH+ 22-72 años	Bivalente vs Tetraivalente	92	No reportado	GMT mayores en mujeres (VPH 16 y 18). Títulos VPH16 similares con las dos vacunas, pero mayores para VPH18 con vacuna bivalente (x7,6 veces).

EC = Ensayo Clínico; TAR: Tratamiento Antiretroviral; GMT: Concentraciones medias geométricas

## 6. Hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres (HSH)

### 6.1. EPIDEMIOLOGÍA Y CARGA DE LA INFECCIÓN DEL VPH EN HOMBRES QUE MANTIENEN RELACIONES SEXUALES CON OTROS HOMBRES

Los hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres presentan un alto riesgo de infección por VPH.

Un metanálisis reciente describe una prevalencia de VPH en región anal del 63,9% en varones HSH VIH negativos (42). La incidencia de neoplasia anal en HSH se sitúa 20 veces por encima de la de varones heterosexuales (65), siendo este riesgo incluso superior en HSH VIH positivos (66). Además, la recurrencia anual de lesión anal de alto grado en pacientes tratados puede alcanzar el 50% (67).

Los datos sobre incidencia de verrugas genitales son menos precisos. En EEUU datos aportados por la red de vigilancia de enfermedades de transmisión sexual describe en HSH una prevalencia de condilomas 3 veces superior a la observada en mujeres, aunque inferior a la de varones heterosexuales (68). Estas estadísticas no tienen en cuenta la positividad frente a VIH de ninguno de los tres grupos comparados.

La prevalencia de VPH en otras localizaciones en HSH sin infección VIH se encuentra alrededor del 16% en infección en pene (43) y del 9,4% en infección oral por VPH-AR (69).

### 6.2. VACUNACIÓN FRENTE AL VPH EN HSH

#### **Recomendación:**

Se recomienda la vacunación frente a VPH en HSH hasta los 26 años (Calidad de la evidencia: moderada, recomendación: fuerte a favor). Los HSH de 26 años o más se podrían beneficiar de la vacunación frente a VPH (calidad de la evidencia: muy baja, recomendación: débil a favor).

Dada la alta carga de enfermedad relacionada con las verrugas genitales se recomienda el uso preferente de las vacunas tetravalente o nonavalente

#### **Justificación:**

Existen datos sobre la eficacia, inmunogenicidad y seguridad de la vacunación frente a VPH en HSH que avalan su uso para la prevención de enfermedad pre-neoplásica, neoplásica y verrugas.

Hasta el momento existe un único ensayo clínico que evalúa la eficacia, inmunogenicidad y seguridad de la vacuna tetravalente frente a VPH en varones sanos. El estudio incluye un total de 4.065 individuos, y se analizan los datos de 602 varones HSH de 16-26 años, seguidos durante 3 años. Las cifras de seroconversión obtenidas fueron de entre 89,4 y 97,4% de los individuos, en función del tipo de VPH. Las concentraciones medias geométricas (GMTs) de anticuerpos fueron inferiores en HSH en comparación con las de los varones heterosexuales (70). La eficacia de la vacunación en HSH para la prevención de la infección genital persistente por cualquiera de los cuatro genotipos incluidos en la vacuna en esta población resultó del 43,6% y para la prevención de la infección anal persistente por VPH 16 o 18 fue del 94,9%. La eficacia de la vacuna en la prevención de lesión intraepitelial anal de alto grado [HSIL (AIN)] secundaria a VPH 16 o 18 fue del 78,6%, y para la prevención de verrugas genitales fue del 70,2%, según intención de tratar (71). La proporción de reacciones adversas fue similar en los dos grupos estudiados (69% en vacunados y 71% en el grupo placebo) (56).

Un estudio de cohortes no concurrentes (cohorte de pacientes vacunados entre 2006 y 2010 comparada con cohorte histórica), evaluó la efectividad de la vacuna tetravalente, en un único centro de EEUU. El estudio incluyó 202 HSH de 18 o más años tratados por HSIL (AIN) diagnosticada histológicamente. De los varones analizados, 88 recibieron la vacuna de forma voluntaria y 114 no la recibieron. El análisis de los casos producidos por VPH-AR exclusivamente mostró en el grupo de vacunados una incidencia de HSIL (AIN) de 15,4 casos por 100 personas-año, mientras que en no vacunados, esta cifra fue de 28,3 nuevos casos por 100 personas-año (61).

En cuanto a la vacuna nonavalente, se dispone de datos obtenidos a partir de un ensayo clínico, que comparó la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna en relación a la administración de placebo. En el estudio se incluyeron 313 HSH, entre 16 y 26 años (junto con 1.106 varones heterosexuales y 1.101 mujeres, todos ellos sin antecedentes vacunales previos). La tasa de seroconversión de los HSH para los diferentes tipos vacunales fue entre 99,5 y 100% (análisis por protocolo). Los HSH presentaron cifras menores de GMTs respecto a los otros grupos de comparación (ratio de 0,6 a 0,7 respecto a varones no HSH y de 0,7 a 0,9 respecto a mujeres según el tipo VPH analizado). Los datos de seguridad del estudio evidenciaron que la vacuna es bien tolerada en varones, de

forma similar a los datos conocidos en mujeres jóvenes (72). En HSH no se dispone de datos sobre la eficacia de la vacunación VPH para la prevención de lesiones en otras localizaciones.

### 6.3. RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES PUBLICADAS EN GUÍAS O DOCUMENTOS DE CONSENSO

No existen guías o documentos de consenso de sociedades científicas que recomienden específicamente la vacunación frente a VPH de HSH.

## 7. Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

### 7.1. EPIDEMIOLOGÍA Y CARGA DE LA INFECCIÓN DEL VPH EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, se presenta típicamente en la adolescencia o en la juventud. Su tratamiento incluye con frecuencia fármacos inmunosupresores, especialmente tiopurínicos, que aumentan el riesgo de presentar infecciones bacterianas y víricas, tales como infecciones por VPH-BR. Los pacientes con EII en tratamiento con azatioprina presentan una mayor incidencia de verrugas cutáneas (17,2% vs. 3,3%,  $p=0,004$ ) y una peor evolución de las mismas en comparación con los pacientes sin tratamiento inmunosupresor (73). Existe algún trabajo que describe la aparición o empeoramiento de condilomas genitales en pacientes en tratamiento con anticuerpos anti-factor de necrosis tumoral (TNF), como infliximab o etanercept (74,75); sin embargo, el estudio que incluye un mayor número de pacientes sugiere que los anticuerpos anti-TNF no predisponen a la infección persistente por VPH. Dicho estudio incluye 222 pacientes con psoriasis o EII y no demuestra mayor riesgo de lesiones anogenitales inducidas por el VPH, mayor carga de ADN viral o mayor tasa de seroprevalencia de VPH en los pacientes que recibían tratamiento con anticuerpos anti-TNF en comparación con los que recibían cualquier otro tratamiento (76).

En el momento actual, todavía existe controversia en los trabajos publicados sobre si las pacientes con EII presentan un mayor riesgo de infección VPH y de cáncer de cuello de útero que la población general. Kane et al, en un estudio en 40 pacientes con EII, demostraron que en ese grupo existía una mayor incidencia de citologías cervicales anormales en comparación con mujeres sanas de su misma raza, edad y paridad (42% vs 7%;  $p<0,001$ ) y determinaron que el uso de inmunosupresores aumentaba el riesgo de presentar una citología anómala a partir de los 6 meses de tratamiento (OR 1,5; Intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,2–4,1,  $p = 0,021$ ). Además, las mujeres con EII presentaron lesiones de mayor grado (77). Bhatia et al, en un estudio que incluyó 116 mujeres con EII mostraron un aumento de citologías cervicales anormales independientemente del tratamiento inmunosupresor (78).

Jess et al. en una cohorte de pacientes con EII de base poblacional determinaron que las pacientes con enfermedad de Crohn presentaban un incremento del riesgo de cáncer y displasia cervical (Razón de incidencia estandarizada (SIR) de 1,65; IC del 95%: 1,10 – 2,37), aunque este riesgo no se halló en pacientes con colitis ulcerosa (79).

Recientemente, un estudio poblacional de cohortes de ámbito nacional del mismo grupo ha mostrado de manera consistente un mayor riesgo de lesiones intraepiteliales de bajo grado (LSIL), de alto grado (HSIL) y cáncer de



cuello de útero en pacientes con EII si se comparan con el grupo control (Razón de tasas de incidencia (IRR) de 1,53; IC del 95%, 1,04-2,27, para cáncer de cuello de útero en enfermedad de Crohn) (80).

Por el contrario, estudios de casos y controles, como los de Singh et al y Lees et al no encontraron un mayor riesgo de anomalías histológicas o citológicas cervicales en mujeres con EII (81,82), aunque la principal crítica a estos estudios es que no tienen en cuenta posibles factores de confusión, como el tabaco o el riesgo sexual.

Tampoco existen evidencias de que exista un mayor riesgo de condilomas anogenitales en pacientes con estas patologías.

## 7.2. VACUNACIÓN FRENTE AL VPH EN PACIENTES CON EII

### **Recomendación:**

Se recomienda la vacunación frente a VPH en mujeres afectas de EII hasta los 26 años (Calidad de la evidencia: baja, recomendación: débil a favor). Las pacientes de 26 años o más pueden beneficiarse de la vacunación frente a VPH (Calidad de la evidencia: muy baja, recomendación: débil a favor).

Está indicado el uso de cualquiera de las vacunas disponibles.

La vacunación puede administrarse en cualquier momento, aunque preferentemente debe administrarse en el momento del diagnóstico, previo al uso de tratamientos inmunosupresores o biológicos, para garantizar una mayor inmunogenicidad.

No existen datos que permitan recomendar esta vacuna en varones afectos de EII.

### **Justificación:**

El único estudio publicado de eficacia y seguridad de la vacuna del VPH en pacientes con EII demostró una adecuada inmunogenicidad y seguridad de la vacuna tetravalente. La vacuna indujo la aparición de títulos similares de anticuerpos en las pacientes con 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 (83).

## 7.3. RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES PUBLICADAS EN GUÍAS O DOCUMENTOS DE CONSENSO

A pesar de que la evidencia es escasa y en algunos casos contradictoria, todas las guías clínicas de prevención de enfermedades oportunistas en pacientes con EII recomiendan controles clínicos periódicos estrictos y la administración de la vacuna del VPH a las pacientes según las guías nacionales, especialmente si van a recibir tratamiento inmunosupresor (84–87).

## 8. Mujeres mayores de 25 años, con infección por el VPH o con lesiones cervicales premalignas

### 8.1 EPIDEMIOLOGÍA Y CARGA DE LA ENFERMEDAD EN MUJERES MAYORES DE 25 AÑOS, CON INFECCIÓN POR EL VPH O CON LESIONES CERVICALES PREMALIGNAS

La infección por el VPH tiene su máxima prevalencia en los primeros años después del inicio de las relaciones sexuales. Posteriormente, a partir de los 25-30 años la prevalencia disminuye progresivamente. Sin embargo, el riesgo de adquirir nuevas infecciones por VPH permanece significativamente alto a lo largo de toda la vida en las mujeres sexualmente activas. Estudios realizados en mujeres de mediana edad demuestran que cada año entre el 5-15% adquieren una nueva infección por VPH-AR (88). El riesgo acumulado en un período de 5 años pasa del 42,5% entre los 15-19 años al 12,4% en mujeres de más de 45 años (16).

En España, el estudio Cleopatre ha mostrado una prevalencia global de infección por VPH ajustada por edad del 14,3% (IC del 95%, 13,1-15,5). Las prevalencias de VPH según grupos de edad fueron 28,8% (IC del 95%, 26,6-31,1), 13,4% (IC del 95%, 10,7-16,0) y 7,9% (IC del 95%, 6,2-9,6) para las mujeres de 18-25, 26-45 y 46-65 años de edad, respectivamente (16). Se calcula que en España hay 18.147.440 mujeres mayores de 18 años sexualmente activas, de las cuales 1.938.996 presentan una infección detectable por VPH (1.433.389 entre 25-65 años). Sólo una pequeña fracción de mujeres son portadoras de infecciones persistentes por VPH y desarrollan lesiones premalignas cervicales. En España el porcentaje de mujeres con citología anormal es del 3,3-3,5%. En la tabla 5 se detalla el número estimado de mujeres con alteraciones citológicas y lesiones premalignas y malignas del cuello uterino en España (89).

### 8.2. VACUNACIÓN FRENTE AL VPH EN MUJERES MAYORES DE 25 AÑOS

#### Recomendación:

Las mujeres mayores de 25 años pueden beneficiarse de la vacunación frente a VPH, independientemente de si presentan infección por algún tipo de VPH (Calidad de la evidencia: moderada, recomendación: fuerte a favor)

Está indicado el uso de cualquiera de las vacunas disponibles.

#### Justificación:

Una proporción significativa de mujeres mayores de 25 años se infecta por el VPH, especialmente por los genotipos 16 y 18. La probabilidad de persistencia aumenta con la edad, lo que incrementa el riesgo de desarrollar lesiones precursoras o cáncer de cuello de útero. Se sabe que la inmunidad natural no protege completamente de la re-infección (90).

Las vacunas frente al VPH se han implementado en la mayoría de países dentro de los programas de vacunación sistemática (niñas mayores de 9 años y adolescentes hasta los 19 años). Muy pocos países recomiendan y financian la vacunación hasta los 25 años. Y en mujeres mayores de 25 años, a pesar de que los estudios demuestran inmunogenicidad, eficacia y seguridad, la vacunación se realiza de forma individualizada en función de la decisión del médico y la paciente. En el momento actual, la vacunación sistemática en mujeres mayores de 25 años no se plantea desde la perspectiva de salud pública, por motivos de coste-efectividad.

Tanto la vacuna bivalente como la tetravalente han demostrado su eficacia en mujeres mayores de 25 años. La vacuna tetravalente en un ensayo multicéntrico (FUTURE III) sobre 3.819 mujeres entre 24 y 45 años ha demostrado un buen perfil de inmunogenicidad y una eficacia del 88,7% (IC del 95%: 78,1- 94,8) para la prevención de la incidencia combinada de infección persistente, verrugas genitales, lesiones cervicales de cualquier grado, adenocarcinomas *in situ* (AIS) y cánceres de cuello de útero así como



Tabla 5: Carga de la enfermedad cervical asociada al virus del papiloma humano en España. (Adaptado de Torné A. et al. Prog Obstet Ginecol. 2014;57, Supl. 1:1-53)

Indicador	Tasas publicadas	Número estimado de mujeres	
		> 18 años	25-65 años
Mujeres sexualmente activas	92,2%	18.147.440	12.836.899
Infección VPH en mujeres sexualmente activas	14,3%	1.938.996	1.433.389
Infección VPH alto riesgo en mujeres sexualmente activas	12,2%	1.571.484	1.195.625
<i>Citología</i>			
Anormal	3,3-3,5%	438.358	336.441
ASCUS/AGUS	1,5-1,6%	210.046	163.529
ASC-H	0,1%	14.873	10.055
LSIL	1,2-1,3%	159.352	121.345
HSIL	0,4-0,7%	54.087-92.423	41.513-73.840
<i>Histología</i>			
CIN3	24,5-33,8 por 100.000	6.139	5.675
<i>Cáncer cervical invasor</i>			
Incidencia	8,6 por 100.000	2.511	Datos no disponibles
Mortalidad	3,2 por 100.000	848	Datos no disponibles

*ASCUS: Atipias de Significado Incierto; AGUS: Atipias Glandulares de Significado Incierto; ASC: Atipia de células escamosas; HSIL: Lesión Intraepitelial de Alto Grado; LSIL: Lesión Intraepitelial de Bajo Grado*

lesiones vulvares y vaginales relacionados con los tipos vacunales en la población por protocolo (91). La vacuna bivalente también ha demostrado su inmunogenicidad y eficacia en un estudio multicéntrico (VIVIANE) que incluyó 5.752 mujeres mayores de 25 años. La eficacia en la población de acuerdo con el protocolo fue del 81,1% (IC del 97,7%: 52,1-94,0) para la prevención de lesiones  $\geq$ LSIL (CIN1) o infección persistente a 6 meses. La vacuna bivalente también mostró protección cruzada (eficacia frente a infección persistente a 6 meses por VPH 31/45) del 77,6% (IC del 95%: 45,4-92,3) en la cohorte por protocolo y del 43,6% (IC del 95%: 16,7-62,2) en la cohorte total de vacunación (92). Por tanto, ambas vacunas muestran

una eficacia muy elevada en mujeres mayores de 25 años (en torno al 90%) con un excelente perfil de seguridad, comparable al de las cohortes de vacunación sistemática. En conclusión, las mujeres mayores de 25 años siguen teniendo un riesgo significativo de adquirir nuevas infecciones VPH, así como un mayor riesgo de persistencia viral, que aumenta con la edad. En esta población, las vacunas frente al VPH han demostrado ser inmunógenas, eficaces y seguras. Aunque la eficacia vacunal disminuye ligeramente con la edad, la mayoría de mujeres sexualmente activas de más de 25 años pueden beneficiarse de la vacuna frente el VPH.



### 8.3. VACUNACIÓN FRENTE AL VPH EN MUJERES CON LESIONES CERVICALES PREMALIGNAS

#### **Recomendación:**

Se recomienda la vacunación frente a VPH en mujeres tratadas por lesiones cervicales premalignas (Calidad de la evidencia: moderada, recomendación: fuerte a favor).

Las pacientes con lesiones intraepiteliales no tributarias de tratamiento se podrían beneficiar de la vacunación frente a VPH (Calidad de la evidencia: baja, recomendación: fuerte favor).

Está indicado el uso de cualquiera de las vacunas disponibles.

La vacunación puede administrarse en cualquier momento, aunque preferentemente debe administrarse de forma precoz, ya sea en el momento del diagnóstico o antes de la conización.

No se recomienda en ningún caso realizar una prueba de detección de VPH antes de la vacunación, ya que incluso en los casos con resultado positivo se debería administrar la vacuna. La vacuna frente al VPH puede recomendarse a todas las mujeres sexualmente activas, independientemente de la actividad sexual o exposición al VPH.

#### **Justificación:**

Aunque las vacunas frente al VPH no han demostrado beneficio terapéutico en pacientes con SIL (CIN), sí han demostrado eficacia en prevenir la re-activación o re-infección por los tipos vacunales.

Las mujeres tratadas por lesiones cervicales premalignas tienen un riesgo de recurrencia del 5-25%, y entre 5 y 10 veces mayor de cáncer de cuello de útero que la población general. El principal factor de riesgo de recurrencia de SIL (CIN) después de conización es la persistencia del VPH. Aunque la mayoría de mujeres aclaran la infección tras el tratamiento, su inmunidad natural no las protege totalmente frente a una re-activación o re-infección por el mismo tipo viral. Por lo tanto, las mujeres que han tenido una lesión cervical premaligna constituyen un subgrupo de especial riesgo de tener una nueva lesión o cáncer de cuello de útero.

En mujeres tratadas por lesiones cervicales, la vacuna tetravalente mostró una eficacia del 64,9% (IC del 95%: 20,1-86,3) en la prevención de nuevas lesiones cervicales, por cualquier tipo de VPH (29).

La vacuna bivalente en mujeres con SIL (CIN) tratadas quirúrgicamente mostró una reducción del riesgo postratamiento de nuevas lesiones de HSIL (CIN2+) independientemente del tipo de VPH, del 88,2% (IC del 95%: 14,8-99,7) (93).

Otro estudio que incluye 737 mujeres sometidas a conización cervical por HSIL (CIN2-3) a las que se administró de forma randomizada vacuna tetravalente (n=370) o placebo (n=377) determinó que el porcentaje de recurrencias se redujo un 65% entre las vacunadas a los 2 años, con independencia del genotipo viral (recurrencia en vacunadas 2,5% vs. 7,2% en no vacunadas). El estudio concluyó que la no vacunación en mujeres sometidas a conización constituye un factor de riesgo independiente para la recurrencia de HSIL (CIN2-3) (94).

Los beneficios esperados de la vacunación en mujeres tratadas son (90):

- En pacientes cuyas lesiones cervicales estén producidas por los tipos VPH no incluidos en la vacuna: protección de nuevas infecciones por tipos VPH incluidos en la vacuna.
- En pacientes con lesiones producidas por alguno de los tipos VPH incluidos en la vacuna: protección frente al otro tipo y parcialmente frente a otros tipos no incluidos (protección cruzada).
- En pacientes con lesiones producidas por tipos incluidos en la vacuna y en las que se ha producido un aclaramiento post-tratamiento: protección frente a la reinfección/reactivación por el mismo tipo viral.

En conclusión, las vacunas frente al VPH en mujeres con lesiones cervicales que se someten a tratamiento, aportan una reducción significativa del riesgo de nuevas lesiones post-tratamiento

Respecto a las pacientes con lesiones intraepiteliales no tributarias de tratamiento, no existen estudios específicos sobre la eficacia de las vacunas frente al VPH. En los estudios fase 3 de estas vacunas, las mujeres portadoras de infección o lesión cervical vacunadas no presentaron problemas de seguridad ni diferencias en la inmunogenicidad respecto a la población naïve. Las

mujeres con infecciones por tipos de VPH no incluidos en las vacunas o con lesiones intraepiteliales que no cumplen criterios de tratamiento pero deben seguirse clínicamente, pueden beneficiarse de la vacunación al adquirir protección frente a los tipos incluidos. Incluso las infectadas o con lesiones por tipos incluidos en la vacuna que aclaran la infección pueden beneficiarse de una hipotética reducción de la re-infección o re-activación por los mismos tipos VPH.

## 8.4. RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES PUBLICADAS EN GUÍAS O DOCUMENTOS DE CONSENSO

En España, en el año 2012 se publicó el trabajo “Vacunación frente al cáncer de cérvix en mujeres fuera de los programas de vacunación sistemática, con o sin infección por el virus del papiloma humano o lesión cervical. Encuesta de opinión y recomendaciones” con los auspicios de 4 Sociedades Científicas: Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPC), Asociación Española de Vacunología (AEV), Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMergen) (90). En la Tabla 6 se detallan las recomendaciones de este documento

**Tabla 6: Recomendaciones de vacunación frente al cáncer de cérvix en mujeres fuera de los programas de vacunación sistemática, con o sin infección por el virus del papiloma humano o lesión cervical (90).**

1. La mayoría de mujeres sexualmente activas, fuera de los programas de vacunación sistemática, puede beneficiarse de la vacunación por:

- A.** Riesgo significativo de adquirir nuevas infecciones VPH y de mayor persistencia viral que aumenta con la edad.
- B.** Eficacia vacunal preventiva muy alta (> 90%).
- C.** Buen perfil de seguridad, comparable al de las cohortes de vacunación sistemática.

2. Las mujeres con infecciones por VPH previas y aclaramiento viral (ADN negativas) pueden protegerse de la reinfección y reactivación.

3. Hay ciertas evidencias de que la vacunación en mujeres sometidas a tratamiento de lesiones cervicales reduce el riesgo de segundas lesiones.

**A.** Las mujeres con lesiones cervicales tratadas constituyen un grupo especialmente susceptible de desarrollar nuevas lesiones e incluso cáncer cervical.

**B.** Los beneficios esperados de la vacunación en mujeres tratadas son:

- Lesión producida por tipos no vacunales: protección de nuevas infecciones por tipos vacunales.
- Lesión producida por alguno de los tipos vacunales: protección frente al otro tipo y parcialmente frente a otros tipos no vacunales (protección cruzada).
- Lesión producida por tipos vacunales y aclaramiento post-tratamiento: protección frente a la reinfección/reactivación por el mismo tipo vacunal.

**C.** No se dispone de datos específicos sobre el momento idóneo de administración de la vacuna en mujeres diagnosticadas/tratadas de lesiones cervicales. Con criterio vacunológico parece recomendable administrar la vacuna lo antes posible. No hay indicios de que la vacunación precoz pueda perjudicar la eficacia y seguridad de la vacuna ni el resultado del tratamiento.

## 9. Síndrome de insuficiencia medular congénita (SIMC), con inmunodeficiencias primarias o supervivientes de neoplasias infantiles

### 9.1 EPIDEMIOLOGÍA Y CARGA DE LA INFECCIÓN POR EL VPH EN PACIENTES CON SÍNDROME DE INSUFICIENCIA MEDULAR CONGÉNITA, CON INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS O SUPERVIVIENTES DE NEOPLASIAS INFANTILES

Los síndromes de insuficiencia medular congénita (SIMC) constituyen un grupo de enfermedades genética y fenotípicamente muy heterogéneo (anemia de Fanconi (AF), disqueratosis congénita.....) que se asocian a una producción inadecuada de células sanguíneas, malformaciones constitucionales y predisposición al cáncer (leucemia aguda mieloblástica, síndromes mielodisplásicos y carcinomas escamosos principalmente ginecológicos y de cabeza y cuello).

Los pacientes con anemia de Fanconi tienen fragilidad cromosómica e hipersensibilidad a los agentes clasmatógenos (fármacos capaces de bloquear el ciclo celular y producir daño celular) por lo que presentan muy mala tolerancia a la quimioterapia y la radioterapia, siendo el tratamiento de los carcinomas extremadamente difícil. Es fundamental, por tanto, instaurar estrategias de prevención del cáncer. Varios estudios han intentado determinar el papel del VPH en los carcinomas escamosos de los pacientes con AF con resultados dispares. Un estudio detectó una prevalencia de VPH en muestras de cavidad oral de pacientes brasileños con AF mucho más elevada que en los pacientes control (95). Sauter et al. demostraron también mayor positividad para VPH en muestras orales de los pacientes con AF (11,0%) respecto a otras muestras de miembros de la misma familia sin AF (2,5%) ( $p=0,003$ ); esta prevalencia aún era más alta en los individuos con AF sexualmente activos (17,7% vs 2,4%) (96). Otro estudio norteamericano encontró una prevalencia mucho mayor de ADN del VPH en los carcinomas de cabeza y cuello de pacientes con AF respecto a los controles sin AF (97). Sin embargo, 2 estudios (uno holandés y otro del National Cancer Institute) no detectaron presencia de VPH en los

carcinomas escamosos orales de estos pacientes (98,99). Esta variabilidad podría ser debida a múltiples factores, como el número de pacientes incluidos en el estudio, los *primers* utilizados, la calidad y cantidad de ADN testado, las diferencias geográficas de los pacientes, el tipo de tumor analizado o el estado inmunitario del paciente.

Por otro lado, determinados tipos de inmunodeficiencias primarias como la epidermodisplasia verruciforme (deficiencia de EVER1 y EVER2), el síndrome de hiper-IgE, la linfopenia idiopática de CD4, la deficiencia de GATA2, el WHIM (verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones y deficiencia de CXCR4) o el síndrome de Netherton, se caracterizan por la presencia de verrugas cutáneas como una de las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad (100). Los pacientes tienen una mayor susceptibilidad a la infección por el VPH debido a una respuesta inmune deficiente frente al virus. Además los pacientes tienen riesgo de sufrir afectación cutánea extensa y presentan mayor riesgo que la población general a sufrir transformación maligna de estas lesiones.

Otro grupo de riesgo son los supervivientes de cáncer en la infancia, en la adolescencia o en la edad adulta joven. La relación entre VPH y segundas neoplasias en supervivientes de cáncer todavía no está bien investigada; sin embargo un estudio epidemiológico mostró un 40% más de enfermedades malignas asociadas a VPH en mujeres supervivientes de cáncer en la infancia y en la adolescencia en comparación con mujeres de la población general y un 150% más en los hombres. Además, la mediana de edad al diagnóstico del cáncer fue 7 años más precoz en las mujeres supervivientes de cáncer en la infancia o adolescencia que en las mujeres de la población general y la mediana de tiempo entre el diagnóstico del primer cáncer y el diagnóstico de cáncer de cuello de útero de 11 años (101). Los supervivientes que presentan mayor riesgo son aquellos que recibieron un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, los supervivientes post-trasplantados con enfermedad injerto contra huésped crónica en tratamiento inmunosupresor, los que tienen antecedentes de irradiación pélvica y los afectados de linfoma de Hodgkin (102).

## 9.2 VACUNACIÓN FRENTE AL VPH EN PACIENTES CON SÍNDROME DE INSUFICIENCIA MEDULAR CONGÉNITA

### **Recomendación:**

Se recomienda la vacunación frente a VPH en pacientes con síndrome de insuficiencia medular congénita con independencia de edad y sexo (Calidad de la evidencia: baja, recomendación: fuerte a favor).

Está indicado el uso de cualquiera de las vacunas disponibles.

### **Justificación:**

Tal como se ha indicado previamente, los pacientes con síndrome de insuficiencia medular congénita presentan un altísimo riesgo de carcinoma ginecológico y escamoso de cabeza y cuello. Se ha analizado la respuesta a la vacunación frente al VPH en este grupo de pacientes y se ha observado una respuesta similar a la población general (103,104). Los pacientes con AF desarrollan niveles de anticuerpos parecidos a los descritos en mujeres sanas. Estos niveles de anticuerpos se mantienen a los 5 años de la vacunación. Se postula si la vacuna podría ser un primer paso para la prevención del carcinoma escamoso en los pacientes con AF

## 9.3 VACUNACIÓN FRENTE AL VPH EN PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

### **Recomendación:**

Los pacientes con inmunodeficiencias primarias pueden beneficiarse de la vacunación frente al VPH, con independencia de sexo y edad (Calidad de la evidencia: muy baja, recomendación: débil a favor).

Dada la alta carga de enfermedad relacionada con las verrugas se recomienda el uso preferente de las vacunas tetravalente o nonavalente.

### **Justificación:**

No existe experiencia con la vacuna frente al VPH en este grupo de pacientes, pero se postula si ésta podría tener un papel en la prevención de las verrugas y la malignización.

## 9.4. VACUNACIÓN FRENTE AL VPH EN PACIENTES SUPERVIVIENTES DE NEOPLASIAS INFANTILES

### **Recomendación:**

Los pacientes supervivientes de neoplasias infantiles se pueden beneficiar de la vacunación frente al VPH, independientemente de la edad (Calidad de la evidencia: muy baja, recomendación: débil a favor).

Está indicado el uso de cualquiera de las vacunas disponibles.

### **Justificación:**

Aunque la mayoría de pacientes recuperan la inmunidad en los 6 meses posteriores a la supresión del tratamiento de quimioterapia o inmunosupresor, la inmunogenicidad frente a la vacuna del VPH no es bien conocida. Se necesitan estudios para determinar el momento óptimo para la vacunación, la dosificación apropiada, la eficacia a largo plazo y también los efectos secundarios de la vacuna en esta población

## 9.5. RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES PUBLICADAS EN GUÍAS O DOCUMENTOS DE CONSENSO.

Dado el mayor riesgo de segundas neoplasias en los supervivientes de cáncer infantil la recomendación del COG (Children's Oncology Group) es vacunar a todas las mujeres supervivientes de cáncer en la infancia o en la edad adulta joven (105,106).

## 10. Trasplante de órgano sólido (TOS) o de progenitores hemopoyéticos (TPH)

### 10.1 EPIDEMIOLOGÍA Y CARGA DE LA INFECCIÓN POR EL VPH EN PACIENTES TRASPLANTADOS DE ÓRGANO SÓLIDO

Los pacientes que han recibido un trasplante de órgano sólido (TOS) requieren de por vida terapia inmunosupresora, lo cual supone un mayor riesgo de complicaciones asociadas a la infección persistente por VPH. En 2006, Rose et al. publicaron los resultados de un estudio pionero que examinaba la presencia de VPH en la cavidad oral de 88 pacientes receptores de trasplante renal y en 88 controles inmunocompetentes (107). Se detectó ADN de VPH en el 18% del grupo trasplantado versus el 1% del grupo control ( $p < 0,001$ ). A su vez se observó que los pacientes trasplantados tenían más probabilidades de presentar verrugas cutáneas ( $p < 0,001$ ). Los trasplantados referían menor número de parejas sexuales ( $p = 0,001$ ), y un menor consumo de alcohol ( $p = 0,01$ ). Este estudio mostró que en los pacientes trasplantados de órgano sólido se incrementa el riesgo de sufrir infecciones orales por VPH y verrugas genitales.

Un estudio publicado en 2011 por Reuschenbach M et al. analizó la infección por VPH en pacientes diagnosticados de cáncer de piel no melanoma (108). Se estudiaron 140 carcinomas de piel no melanoma en 54 pacientes inmunocompetentes y en 33 inmunodeprimidos receptores de aloinjertos renales. En estas lesiones dermatológicas del epitelio escamoso queratinizado se encontró una prevalencia mayor de VPH-AR en pacientes con cáncer de células escamosas de 46,2% de los inmunodeprimidos (6/13) frente a un 23,5% (4/17) en pacientes inmunocompetentes.

Varias investigaciones han mostrado un incremento del riesgo de lesiones anogenitales malignas en receptores de trasplante de órgano sólido, específicamente en receptores de trasplante renal (109–111). Un estudio realizado en Holanda en una cohorte de 218 mujeres trasplantadas de riñón halló una prevalencia de infección cérvico-vaginal por VPH de 27,1% (17,4% para VPH-AR), frente a un 9-10% en población general de Europa occidental (112). Además, este mismo estudio indicaba que más de una cuarta parte, un 27,1%, presentaron infecciones múltiples por varios genotipos. El riesgo de cáncer de cuello de útero

en mujeres trasplantadas podría estar incrementado entre 3 y 6 veces, el de cáncer anal hasta 10 veces y el cáncer de vulva entre 31 y 100 veces (112–114).

Algunos estudios observacionales con reducido número de pacientes realizados en diferentes países han llegado a conclusiones no consistentes. Así, un trabajo realizado en India en 40 mujeres trasplantadas de riñón y en 80 controles encontró una prevalencia de infección cervical por VPH-AR de 32,5% y 17,5%, respectivamente ( $p = 0,18$ ) pero no halló evidencia de mayor riesgo de displasia cervical (115). Un estudio realizado en Polonia que incluyó 60 mujeres trasplantadas renales en edad reproductiva y 60 controles sanos halló similar prevalencia de infección por VPH-AR en ambos grupos (116).

El *Transplant Cancer Match Study* analizó la incidencia de diversos tipos de cáncer en 187.649 pacientes trasplantados de órgano sólido (68% de los cuales eran de riñón y/o páncreas) en EEUU durante el periodo 1987-2009 (117). En relación a los cánceres asociados a genotipos de VPH la razón de incidencia estandarizada (RIE) para carcinoma *in situ*, comparada con la población general, fue de 3,3 (cérvix), 10,6 (vagina), 20,3 (vulva), 11,6 (ano) y 18,6 (pene), con diferencias estadísticamente significativas. Para cáncer invasivo la RIE en relación a población general fue de 7,3 (vulva), 5,4 (ano), 3,9 (pene) y 2,2 (oro-faringe). No se hallaron diferencias en el caso de cáncer invasivo de cuello de útero, lo cual es interpretado por los autores como un éxito de los programas de cribado, que sugieren se hagan extensivos a otras localizaciones de cánceres asociados al VPH.

Un estudio realizado en 50 pacientes trasplantados de hígado halló una prevalencia de infección por VPH en canal anal de 18%, siendo de 8% para los genotipos 16 y 18 y de 10% para los genotipos 6 y 11 (118). La infección para cualquier genotipo fue mayor para los pacientes infectados por el virus de la hepatitis B (VHB), los que reportaron 3 o más parejas sexuales y los que padecían enfermedad hepática de origen alcohólico. La infección por el VHB fue el único factor asociado a los VPH-AR. Por otro lado, el virus de la hepatitis C (VHC) parece estar también relacionado con la infección por VPH: un trabajo realizado en la Universidad de Columbia encontró una fuerte asociación entre infección



por VPH, incluyendo citología cervical atípica, en mujeres candidatas a trasplante hepático infectadas por el VHC como causa subyacente de la enfermedad hepática (119). La mayoría de estas pacientes no tenía historia de conducta de riesgo para infección por VPH, a diferencia de lo que ocurría con las pacientes que eran negativas para el VHC. Un trabajo publicado en 1991 halló en 189 trasplantados de riñón una alta incidencia de verrugas comunes, que aumentaba con los años transcurridos desde el trasplante (120). Otro estudio publicado en 1997 encontró en 1.002 trasplantados de órgano sólido, seguidos durante 6 años, una prevalencia de verrugas anogenitales de 2,3% (121).

## 10.2 EPIDEMIOLOGÍA Y CARGA DE LA INFECCIÓN POR EL VPH EN PACIENTES TRASPLANTADOS DE PROGENITORES HEMOPOYÉTICOS

Los pacientes que han recibido un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) tienen mayor riesgo de desarrollar un cáncer de órgano sólido. Ésta es una de las complicaciones más graves a largo plazo del trasplante alogénico. Un estudio multicéntrico europeo halló que el riesgo de una segunda neoplasia a los 15 años del TPH era de  $11,5 \pm 2,3\%$  (122).

Se han realizado estudios para evaluar la incidencia y los factores de riesgo asociados a la aparición de cánceres de órgano sólido después de un TPH. En 2001, Bhatia S et al analizaron 2.129 pacientes trasplantados tras el diagnóstico de una enfermedad hematológica entre 1976 y 1998 (123). Se utilizó una cohorte retrospectiva para realizar un estudio de casos y controles con el objetivo de evaluar el papel del tratamiento pre-trasplante y los diferentes regímenes de trasplante de progenitores. Veintinueve pacientes desarrollaron cáncer sólido después del TPH, lo que duplica el riesgo en comparación con la población general. El riesgo fue significativamente elevado para varios tipos de cáncer respecto al esperado. Así, para cáncer hepático, la RIE fue de 7,7 (IC del 95%: 1,9-57,3), para cáncer de cavidad oral de 17,4 (IC del 95%: 6,3-34,1) y para cáncer cervical de 13,3 (IC del 95%: 3,5-29,6). El mayor riesgo de algunos de estos cánceres asociados a la infección por VPH sugiere que este subgrupo de población podría beneficiarse de la vacunación frente a VPH.

Un amplio estudio para evaluar los factores de riesgo oncogénico de pacientes con TPH examinó a una cohorte multi-institucional de 28.874 receptores de trasplante

alogénico en que se identificaron 189 tumores sólidos (124). Globalmente, los pacientes desarrollaron nuevos cánceres escamosos con una tasa que duplicaba la esperada respecto a la incidencia en población general (2,1; IC del 95%: 1,8-2,5). El riesgo de presentar cáncer de órgano sólido aumenta con el tiempo (tendencia  $p < 0,001$ ), hasta triplicarse en los pacientes seguidos durante más de 15 años después del trasplante. La existencia de enfermedad crónica de injerto contra el huésped aumentó hasta 5 veces el riesgo de carcinoma escamoso.

El aumento de la supervivencia tras el trasplante alogénico de células madre se ha relacionado con el desarrollo de infección prolongada por el VPH y la consecuente aparición de lesiones escamosas intraepiteliales (SIL) en mujeres. Un estudio de seguimiento prospectivo de 38 mujeres publicado por Savani en 2008 evidenció un aumento de los casos de displasia cervical (125); tres años después del TPH, un 43% de las pacientes presentaron citología anormal y el 34% tuvo un SIL relacionado con el VPH (mediana de tiempo hasta SIL de 51 meses, rango: 22-108 meses). Se encontró HSIL en el 20% de estas pacientes. Esta alta incidencia de SIL en los supervivientes a largo plazo del TPH pone en evidencia la importancia de la evaluación ginecológica después del trasplante y plantea la posible vacunación.

Un estudio retrospectivo realizado por Wang et al examinó la incidencia de displasia cervical en 89 mujeres tras más de 5 años de un trasplante alogénico de células madre (126). El 61% presentaron anomalías citológicas cervicales de grado variable (atipias de significado incierto (ASCUS) en un 31,5%, LSIL en un 10,1% y HSIL en un 27%). En las 69 mujeres con citología cervical pretrasplante normal, la incidencia de HSIL postrasplante fue de 23,2%.

## 10.3 VACUNACIÓN EN PACIENTES TRASPLANTADOS DE ÓRGANO SÓLIDO O DE PROGENITORES HEMOPOYÉTICOS

### Recomendación

Se recomienda la vacunación frente a VPH en mujeres trasplantadas tanto de órgano sólido como de progenitores hematopoyéticos hasta los 26 años (Calidad de la evidencia: baja, recomendación: fuerte a favor).

Las pacientes de 26 años o más pueden beneficiarse de la vacunación frente a VPH, en especial aquellas que han

presentado enfermedad de injerto contra el huésped (EICH) crónica post-trasplante de progenitores hemopoyéticos. (Calidad de la evidencia: muy baja, recomendación: débil a favor).

No existen datos que permitan recomendar esta vacuna en varones afectos de trasplante de órgano sólido o TPH.

Está indicado el uso de cualquiera de las vacunas disponibles.

En pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido, la vacunación puede administrarse en cualquier momento, aunque preferentemente debe administrarse antes del uso de tratamientos inmunosupresores o biológicos, para garantizar una mayor inmunogenicidad. En el caso de los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, se recomienda la vacunación después del mismo, dado que toda la inmunidad conseguida pretrasplante se pierde al realizar el TPH.

### Justificación

Se dispone de datos epidemiológicos que señalan alto riesgo de carcinoma escamoso ginecológico y de otras localizaciones (125). Se dispone de escasos datos sobre inmunogenicidad y eficacia de la vacunación frente al VPH en pacientes TOS y de ninguna información, en este sentido, en pacientes TPH. Respecto a la seguridad, por tratarse de vacunas inactivadas, resulta biológicamente poco plausible que puedan ser causa de reacciones adversas diferentes a las observadas en los ensayos clínicos pivotaes realizados en sujetos sanos y en otros estudios realizados en sujetos no inmunocompetentes.

Los datos de los dos estudios de vacunación VPH en pacientes post-TOS se pueden consultar en la Tabla 7. El primer estudio publicado con vacuna tetravalente (pauta

de 3 dosis) en pacientes con TOS incluyó un cohorte de 50 sujetos jóvenes, dos tercios de ellos mujeres, trasplantados de riñón (64%) o de otros órganos sólidos (127). Cuatro semanas después de la tercera dosis las tasas de respuesta para los genotipos 6, 11, 16 y 18 fueron 63,2%, 68,4%, 63,2%, y 52,6% respectivamente. Las tasas de seroconversión y las GMTs fueron menores a las observadas en cohortes históricas de sujetos sanos. La peor inmunogenicidad se asoció a vacunación temprana tras el trasplante, el trasplante de pulmón y el tratamiento con altas dosis de tacrolimus. A los 12 meses descendieron los niveles de anticuerpos pero la proporción de respondedores no varió significativamente. Aunque la respuesta inmune fue subóptima, la vacuna fue segura y bien tolerada.

Un segundo estudio en pacientes con TOS incluyó adolescentes de ambos sexos trasplantados renales y hepáticos, de los cuales 8 completaron la pauta de 3 dosis de vacuna tetravalente (128). Todos los sujetos desarrollaron anticuerpos frente a los 4 genotipos incluidos en la vacuna con títulos similares a los de los controles históricos. La vacuna fue segura y bien tolerada

## 10.4. RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES PUBLICADAS EN GUÍAS O DOCUMENTOS DE CONSENSO.

No existen guías o documentos de consenso que recomienden específicamente la vacunación frente a VPH de pacientes trasplantados de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos.

Tabla 7. Vacunación frente a VPH en población trasplantada de órganos sólidos. Trabajos publicados (2013-2015)

Autor (año de publicación)	Diseño	Población	Vacuna	n	Seroconversión (genotipo)	Comentarios
Kumar (2013)(127)	Estudio de cohortes prospectivo, no aleatorio	Hombres y mujeres • 18-35 años • 34% hombres Trasplantados • 64% riñón • 23% pulmón • 6% corazón • 6% otros	Tetravalente	50	63,2% (6) 68,4% (11) 63,2% (16) 52,6% (18)	Tasas de seroconversión y GMTs menores que en cohortes históricas de sujetos sanos Peor inmunogenicidad si: • Trasplante reciente • Trasplante de pulmón • Altas dosis de tacrolimus
Gómez-Lobo (2014)(128)	Estudio de cohortes prospectivo, no aleatorio	Adolescentes de ambos sexos Trasplantados • 7 de Riñón • 1 de hígado	Tetravalente	8	100%	GMTs después de 2 y 3 dosis de vacuna similares a las de cohortes históricas de sujetos sanos



## 11. Tratamiento inmunosupresor y/o biológico

### 11.1 EPIDEMIOLOGÍA Y CARGA DE LA INFECCIÓN POR EL VPH EN PACIENTES CON TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR Y/O BIOLÓGICO

El sistema inmune es un elemento fundamental para el desarrollo y progresión de la infección por el VPH.

La respuesta inmune del huésped a la infección por el VPH se inicia mediante citoquinas liberadas por los queratinocitos estimulados por el virus. Si el sistema inmune es competente, las lesiones causadas por el VPH suelen regresar (129), fenómeno que generalmente no se produce en los pacientes inmunodeprimidos, los cuales desarrollan manifestaciones clínicas de la infección por VPH más persistentes, graves y extensas (130).

Los fármacos biológicos, al actuar como modificadores de la respuesta inmune, se asocian a un incremento de riesgo de infecciones (virus, bacterias, hongos y protozoos). Los antagonistas TNF- $\alpha$  alteran la producción de citoquinas, la expresión de células del Complejo Mayor de Histocompatibilidad de clase I y II, así como la proliferación y apoptosis de los linfocitos T, por lo que el reconocimiento de los microorganismos por los fagocitos y las células dendríticas y la activación de los linfocitos T está alterada. Además, los TNF- $\alpha$  intervienen en generar la señal para la apoptosis de las células infectadas, mecanismo necesario para interrumpir la replicación viral y su diseminación. La proteína E6 del VPH 16 se une directamente al receptor 1 del TNF y impide la apoptosis inducida por el TNF de las células del huésped (131,132). No obstante, la evidencia disponible sobre el riesgo de infección por el VPH en estos pacientes es muy limitada (sólo existen series de casos que incluyen a 3 pacientes con infliximab y 2 con etanercept) (75,131,133).

Por otra parte, además de los pacientes infectados por el VIH y los sometidos a trasplante de órgano sólido o progenitores hemopoyéticos, en que existe evidencia del riesgo de neoplasias anogenitales asociadas al VPH, algunos estudios muestran también un aumento de la prevalencia de CIN en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES)

(134) y en enfermos con determinadas enfermedades crónicas, como los afectos de insuficiencia renal sometidos a hemodiálisis (135). Santana et al. publicaron en 2011 una revisión sistemática que incluye 33 estudios realizados en pacientes con LES y concluyó que dicha patología se asocia a un incremento del riesgo de displasia cervical y de lesiones premalignas, aunque la mayoría de estudios muestran una prevalencia de cáncer de cérvix similar a la de la población general (136). La alteración en la respuesta inmune innata y adaptativa de los pacientes con LES podría explicar un retraso en el aclaramiento del VPH y una mayor persistencia de la infección y de lesiones asociadas al VPH (137). Sin embargo, no hay consenso en la literatura acerca del papel de los fármacos inmunosupresores que reciben estos pacientes como factor predisponente a lesiones cervicales causadas por el VPH (136,138).

No existen evidencias de que exista un mayor riesgo de condilomas en pacientes que reciban este tipo de fármacos.

### 11.2 VACUNACIÓN FRENTE AL VPH EN PACIENTES CON TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR Y/O BIOLÓGICO

#### Recomendación:

Los pacientes con tratamiento inmunosupresor y/o biológico pueden beneficiarse de la vacunación frente a VPH, independientemente de la edad y el sexo (Calidad de la evidencia: muy baja, recomendación: débil a favor).

De forma especial, las mujeres afectas de LES pueden beneficiarse de la vacunación frente al VPH (Calidad de la evidencia: baja, recomendación: débil a favor).

Está indicado el uso de cualquiera de las vacunas disponibles.

La vacuna puede administrarse en cualquier momento, aunque preferentemente debe ponerse en el momento del diagnóstico de la patología, previo al uso de tratamientos inmunosupresores o biológicos, para garantizar una mayor inmunogenicidad.

No existen datos que permitan recomendar esta vacuna

en varones que reciban tratamiento inmunosupresor y/o biológico.

### **Justificación:**

Las altas tasas de infección y de neoplasias asociadas al VPH en personas inmunodeprimidas justifican la necesidad de considerar la vacunación de estos grupos de pacientes. Aunque los datos publicados se limitan a series de casos de pequeño tamaño muestral de pacientes con diferentes patologías, la evidencia disponible indica que las mujeres afectas de LES tienen un mayor riesgo de desarrollar lesiones por el VPH. El LES afecta en especial a mujeres en edad reproductiva, grupo de edad de mayor incidencia de infección por el VPH.

Se han publicado 3 estudios de inmunogenicidad y seguridad de la vacuna en pacientes con LES (139–141). El más numeroso incluye 50 pacientes con LES y 50 controles sanos, de 18 a 35 años, vacunados con vacuna tetravalente; se observaron unos porcentajes de seroconversión similares en ambos grupos a los 12 meses de la vacunación (VPH 6: 82% y 98%; VPH 11: 89% y 98%; VPH 16: 95% y 98%; y VPH 18: 98% y 80%, respectivamente), con niveles inferiores en aquellos pacientes que recibían tratamiento con prednisona o micofenolato (140). No se han observado problemas de seguridad ni un incremento del riesgo de brotes asociado a la vacunación.

En la actualidad no existen estudios clínicos cuyo objetivo haya sido demostrar la eficacia, efectividad, inmunogenicidad o seguridad de la vacuna frente al VPH en la mayoría de grupos de pacientes con tratamiento inmunosupresor o biológico

la probabilidad de exposición previa al VPH, sus futuros riesgos de exposición al VPH, y el alcance y la duración de su inmunocompromiso”

La European League Against Rheumatism (EULAR), compuesta por expertos de 11 países europeos, publicó en 2011 unas recomendaciones basadas en la evidencia sobre vacunación de pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes, en las que se indica considerar la vacunación frente al VPH de las mujeres con LES menores de 26 años (142).

### **11.3. RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES PUBLICADAS EN GUÍAS O DOCUMENTOS DE CONSENSO.**

No existen documentos de consenso o guías para la vacunación frente a VPH específicas para pacientes con tratamiento inmunosupresor y/o biológico. En la guía australiana (33) se indica que en relación a los pacientes inmunocomprometidos: “La decisión de vacunar a las personas inmunocomprometidas debería tener en cuenta

## 12. Papilomatosis respiratoria recurrente

### 12.1. EPIDEMIOLOGÍA Y CARGA DE LA INFECCIÓN POR EL VPH EN PACIENTES CON PAPILOMATOSIS RESPIRATORIA RECURRENTE

La papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) se caracteriza por la proliferación de múltiples papilomas en la vía respiratoria que producen síntomas obstructivos, como dificultad respiratoria, ronquera, o estridor (143).

Esta patología puede manifestarse en edades muy tempranas (PRR juvenil), así como debutar en el adulto (PRR del adulto) (14). La edad de corte al diagnóstico para clasificar el paciente en uno de los dos tipos suelen ser los 17 años (144). Globalmente se estima que la incidencia de ambas formas es de 3 a 7 casos por 100.000 personas (145,146).

La causa de la PRR es una infección por el virus del papiloma humano. En aproximadamente el 90-95% de los casos los genotipos virales causalmente asociados a los papilomas son el VPH 6 y/o el VPH 11 (14).

El mecanismo de transmisión del VPH en la forma juvenil es vía vertical, en el momento del parto o perinatal. Se ha descrito que el factor de riesgo de mayor magnitud para la forma juvenil es el antecedente de madre con clínica de verrugas genitales durante el embarazo. Se ha estimado que los hijos de madres con verrugas genitales durante el embarazo tienen 200 veces más riesgo de padecer una PRR que los hijos de madres sin verrugas genitales (147). El parto por cesárea se ha asociado con una reducción de riesgo (148). El mecanismo de transmisión del VPH en la forma adulta es vía sexual, asociado a un mayor número de parejas sexuales y a la práctica de sexo oral (149).

La historia natural de la enfermedad es muy variable; algunos casos pueden tener índices tan altos de recidivas que pueden necesitar intervenciones quirúrgicas a intervalos de tiempo cortos, incluso mensuales. Suelen ser más graves los casos diagnosticados en edades más jóvenes (150). En su mayoría los papilomas son benignos aunque en una proporción pequeña pueden malignizar (151).

Se postulan dos hipótesis para explicar la naturaleza recidivante de esta enfermedad: 1) persistencia del VPH, de forma latente, en la membrana basal del epitelio a pesar de las intervenciones quirúrgicas lo que permite que su reactivación implique la aparición de nuevas lesiones; 2) auto-inoculación de virosomas producidos por los papilomas al tejido colindante (152).

El tratamiento suele ser quirúrgico (escisional o destructivo), con la intención de eliminar los papilomas y así restaurar la vía respiratoria. Otros tratamientos adyuvantes a la cirugía que se han probado con resultados variables son el tratamiento con antivirales y los inmunomoduladores (143).

### 12.2. VACUNACIÓN FRENTE AL VPH EN PACIENTES CON PAPILOMATOSIS RESPIRATORIA RECURRENTE

#### Recomendación:

Los pacientes diagnosticados con PRR se pueden beneficiar de la vacuna VPH, independientemente de edad y sexo (Calidad de la evidencia: baja; recomendación: fuerte a favor).

Se recomienda el uso de la vacuna tetravalente o la nonavalente debido a que la patología está relacionada en su mayoría a los tipos del VPH 6/11. Dada la existencia de la forma juvenil de la enfermedad, se considera justificado su uso compasivo por debajo de la edad autorizada por ficha técnica.

#### Justificación:

Actualmente no existe ningún ensayo clínico aleatorizado publicado de la eficacia de la vacuna del VPH en pacientes con PRR, tan sólo series de casos. En la tabla 8 se resumen los estudios publicados en los que se ha evaluado la efectividad de la vacuna tetravalente (pauta 0, 2 y 6 meses) en pacientes diagnosticados de PRR. Estos estudios incluyen tanto casos juveniles como adultos, en los que en su mayoría ha recibido diversos tratamientos quirúrgicos y adyuvantes. En ellos se evalúan diferentes variables

de respuesta pre-post vacunación como la variación en el número de recidivas, el intervalo entre recidivas, y la remisión completa o parcial, entre otros parámetros.

En los estudios que incluyen pacientes con PRR juvenil seguidos para evaluar el tipo de remisión, de los 10 casos que recibieron la vacuna se observó que en el 50% la remisión post-vacunación fue total, en un 40% parcial, y en un caso (10%) no hubo respuesta (131,153–157). En otros dos estudios en los que las variables reportadas no fueron en forma de tipo de remisión completa/parcial, se observó, en una serie de 12 casos de Rumanía (144) una reducción estadísticamente significativa en el número de recidivas pre-post vacunación ( $p < 0,001$ ), mientras que en una serie de 9 casos en Brasil publicada recientemente (158), no se observaron diferencias pre-post vacunación en relación a las diferentes variables de efectividad evaluadas. Aunque cabe destacar que en este último estudio se observó una diferencia cercana a la significación en relación a la disminución de los intervalos entre recidivas ( $p = 0,062$ ). Uno de los criterios de exclusión del estudio de Hermann et al, fue el hecho de tener antecedentes de tratamiento adyuvante, para así poder evaluar el efecto de la vacuna de forma independiente a los tratamientos adyuvantes

En los trabajos publicados de PRR del adulto, de un total de 26 casos en los que se evaluó el tipo de remisión post-vacunación, 30% remitieron de forma completa, 35% parcial, y en un 35% no hubo respuesta a la vacunación (131, 152, 157). En un estudio que incluyó 18 casos realizado en Rumanía (144) se observó una reducción estadísticamente significativa en el número de recidivas pre-post vacunación ( $p = 0,007$ ).

En 4 artículos que reportaron un caso cada uno se evaluó la respuesta inmunológica a la vacuna para los tipos incluidos, presentando todos ellos una buena respuesta inmunológica (152–155).

En ninguno de los estudios se describieron efectos adversos destacables.

Las principales limitaciones de los estudios son su diseño (series de casos) y la variabilidad de los casos (características clínicas y de tratamiento muy diversos), lo cual dificulta la comparación e interpretación de los resultados. Para establecer un nivel alto de evidencia

de eficacia de la vacuna se requieren ensayos clínicos aleatorizados.

Finalmente, se ha cuestionado el mecanismo de reducción de recidivas de la vacuna tetravalente en pacientes con PRR, ya que esta vacuna es eminentemente profiláctica. La hipótesis más plausible es que la vacuna puede evitar la reinfección, por auto-inoculación, de viriones producidos en lesiones papilomatosas del tejido colindante. Con esta misma premisa, estos datos son congruentes con la reducción de recidivas de verrugas genitales observado en mujeres tras administrarse la vacuna (159).

### 12.3. RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES PUBLICADAS EN GUÍAS O DOCUMENTOS DE CONSENSO.

No existen guías o documentos de consenso de sociedades científicas que recomienden específicamente la vacunación frente a VPH de pacientes con PRR.

Tabla 8. Estudios de efectividad de la vacunación del VPH tetravalente en pacientes con papilomatosis respiratoria recurrente.							
Autor (año de publicación)	Nº de casos	Edad inicio clínica (rango)	Edad vacunación (rango)	Sexo	Tipo de VPH en la lesión	Seguimiento	Resultado <sup>a</sup>
<b>Papilomatosis respiratoria juvenil</b>							
Mudry (2011) (154)	1	2 años	5 años	M	11	17 meses	Remisión completa
Boltezar (2014)(157)	3	1-8 años	13-25 años <sup>b</sup>	M	6 (x3)	43-52 meses	Remisión parcial (x3)
	1	3 años	23 años <sup>b</sup>	H	11	43 meses	Remisión parcial
Chirila (2014)(144)	12	2-16 años	No especificado	M (x6) H (x6)	6 (x27), 11 (x4) <sup>c</sup>	12 meses	Reducción en el número de recidivas pre-post vacunación (p<0,001)
Yi (2014) (156)	1	2 años	6 años	H	6	6 meses	Remisión completa
Meszner (2015)(155)	1	3 meses	2 años <sup>b</sup>	H	6 y 11	24 meses	Remisión completa
Young (2015) (131)	2	9-16 años <sup>b</sup>	9-16 años <sup>b</sup>	H	-	No claramente definido	Remisión completa (x1) No respuesta (x1)
Hermann (2016)(158)	3	1-6 años	11-14 años	M	6 (x3)	12 meses	No diferencias pre-post vacunación en relación a: score clínico (p=0,083), anatómico (p=0,257), intervalos entre cirugías (p=0,357), número de cirugías (p=0,180), intervalos entre recidivas (p=0,062)
	6	1-8 años	9-17 años	H	6 (x5), 11 (x1)		
<b>TOTAL</b>							<b>Remisión completa (5/10=50%) Remisión parcial (4/10=40%) No respuesta (1/10=10%)</b>
<b>Papilomatosis respiratoria del adulto</b>							
Pawlita (2009)(152)	1	66 años	68 años	H	6	7 meses	Remisión completa
Boltezar (2014)(157)	3	24-30 años	27-37 años <sup>b</sup>	M	6 (x1), 11 (x2)	48-52 meses	Remisión parcial (x2) No respuesta (x1)
	4	23-44 años	23-46 años <sup>b</sup>	H	6 (x3), 11 (x1)	12-52 meses	Remisión completa (x1) Remisión parcial (x1) No respuesta (x2)
Chirila (2014)(144)	18	18-43 años	No especificado	M (x5) H (x13)	6 (x27), 11 (x4) <sup>c</sup>	12 meses	Reducción en el número de recidivas pre-post vacunación (p=0,007)
Young (2015)(131)	8	27-77 años <sup>b</sup>	27-77 años <sup>b</sup>	M	No realizado	No claramente definido	Remisión completa (x2) Remisión parcial (x2) No respuesta (x4)
	10	35-67 años <sup>b</sup>	35-67 años <sup>b</sup>	H	No realizado		Remisión completa (x4) Remisión parcial (x4) No respuesta (x2)
<b>TOTAL</b>							<b>Remisión completa (8/26=30%) Remisión parcial (9/26=35%) No respuesta (9/26=35%)</b>

<sup>a</sup>(xn) indica el número de casos con el resultado indicado; <sup>b</sup>Edad de inclusión en el estudio; <sup>c</sup>Total (sumando adulto y juvenil); <sup>d</sup>Se incluyen los estudios que reportan como resultado el tipo de remisión: completa/parcial/no respuesta. H= Hombre; M= Mujer.

## 13. Conclusiones

1. El virus del papiloma humano (VPH) es causa necesaria para la producción del cáncer de cérvix así como factor de riesgo de otros cánceres en el área anogenital, en la cabeza y en el cuello, existiendo cofactores adicionales que condicionan la carcinogénesis tras la infección por este virus.
2. La vacunación profiláctica sistemática frente al VPH se considera actualmente la intervención más eficaz y eficiente para el control de la infección y la prevención de la carga de enfermedad asociada al virus.
3. Hay tres vacunas autorizadas frente al VPH: la bivalente (contiene virus-like particles de los genotipos 16 y 18), la tetravalente (contiene virus-like particles de los genotipos 6, 11, 16 y 18) y la nonavalente (contiene virus-like particles de los genotipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58).
4. En España, al igual que en la mayoría de países industrializados, la vacuna frente al VPH está incluida en los programas de vacunación sistemática en las adolescentes, antes del inicio de las relaciones sexuales.
5. La información científica y las recomendaciones de vacunación no sistemática dirigida a poblaciones de riesgo elevado de infección y lesiones asociadas al VPH son escasas y difieren según países.
6. La infección por el VIH y la inmunodepresión asociada facilitan la persistencia de la infección por el VPH y su potencial oncogénico. Se dispone de datos sobre la inmunogenicidad y seguridad de las vacunas frente al VPH en pacientes con infección por el VIH, que avalan su uso para la prevención de enfermedad neoplásica y verrugas genitales relacionadas con el VPH.
7. Los hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres (HSH) presentan un alto riesgo de infección por VPH. Existen datos sobre la eficacia, inmunogenicidad y seguridad de la vacunación frente a VPH en HSH, que avalan su uso para la prevención de enfermedad pre-neoplásica, neoplásica y verrugas.
8. No se dispone de datos concluyentes sobre si las pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, incluso aquellas que reciben tratamiento inmunosupresor, presentan un mayor riesgo de infección por el VPH y de cáncer de cuello de útero que la población general. El único ensayo clínico publicado en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal muestra una adecuada inmunogenicidad y seguridad de la vacuna del VPH en este grupo de pacientes.
9. Una proporción significativa de mujeres mayores de 25 años se infecta por el VPH, especialmente por los genotipos 16 y 18. La probabilidad de persistencia aumenta con la edad, lo que incrementa el riesgo de desarrollar lesiones precursoras o cáncer de cuello de útero. Las vacunas frente al VPH han demostrado su eficacia y seguridad en mujeres mayores de 25 años. Aunque la eficacia vacunal disminuye discretamente con la edad, la mayoría de mujeres sexualmente activas de más de 25 años pueden beneficiarse de la vacuna frente el VPH.
10. Las mujeres tratadas por lesiones cervicales premalignas tienen un riesgo de recurrencia de 5-25% y entre 5 y 10 veces mayor de cáncer de cuello de útero que la población general. Aunque las vacunas frente al VPH no han demostrado beneficio terapéutico en pacientes con lesiones, se dispone de evidencias científicas sobre su eficacia en prevenir reactivación y reinfecciones por los tipos vacunales.
11. Los pacientes con síndrome de insuficiencia medular congénita presentan un riesgo muy elevado de carcinoma ginecológico y escamoso de cabeza y cuello. La inmunogenicidad y seguridad de la vacuna frente al VPH en este grupo de pacientes es similar a la observada en la población general.
12. Los pacientes que han recibido un trasplante de órgano sólido requieren de por vida terapia inmunosupresora, lo cual supone un mayor riesgo de complicaciones asociadas a la infección persistente por VPH. Se dispone de escasos datos sobre inmunogenicidad y eficacia de la vacunación frente al VPH en este grupo de pacientes.



13. Se dispone de datos epidemiológicos que señalan un alto riesgo de carcinoma escamoso ginecológico y de otras localizaciones en pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH). No se dispone de estudios de eficacia, inmunogenicidad o seguridad de la vacuna frente al VPH en pacientes sometidos a TPH.
14. La evidencia disponible sugiere que las mujeres afectas de lupus eritematoso sistémico tienen un mayor riesgo de desarrollar lesiones por el VPH. Se dispone de ensayos clínicos de inmunogenicidad y seguridad de la vacuna frente al VPH en este grupo de pacientes con resultados similares a los observados en controles sanos.
15. No se dispone de estudios clínicos de eficacia, inmunogenicidad o seguridad de la vacuna frente a VPH en la mayoría de grupos de pacientes con tratamiento inmunosupresor o biológico.
16. Los pacientes con papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) se caracterizan por la proliferación de múltiples verrugas causadas por el VPH en la vía respiratoria que producen síntomas obstructivos. Aunque no se dispone de ningún ensayo clínico aleatorizado publicado de la eficacia de la vacuna del VPH en pacientes con PRR, estudios de series de casos sugieren que tras la vacunación frente al VPH se ha observado una remisión completa o parcial de las lesiones, y una disminución del número de recidivas.
17. La disponibilidad de nuevos estudios que aporten una mayor evidencia científica sobre el riesgo de infección y lesiones por el VPH en éstas y otras poblaciones de riesgo elevado permitirá actualizar las recomendaciones actuales incluidas en este documento (Tabla 9).



VACUNACIÓN SELECTIVA FRENTE AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO  
EN POBLACIONES DE RIESGO ELEVADO

Tabla 9. Recomendaciones para la vacunación selectiva frente al virus del papiloma humano (VPH) en poblaciones de riesgo	
Población de riesgo elevado	Recomendaciones
Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)	<p>En pacientes infectados por el VIH, con independencia del sexo, se recomienda la vacunación frente a VPH hasta los 26 años (Calidad de la evidencia: moderada, recomendación: fuerte a favor).</p> <p>Los pacientes VIH positivos de 26 años o más también se podrían beneficiar de la vacunación frente a VPH (Calidad de la evidencia: baja, recomendación: débil a favor).</p>
Hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres (HSH)	<p>Se recomienda la vacunación frente a VPH en HSH hasta los 26 años (Calidad de la evidencia: moderada, recomendación: fuerte a favor).</p> <p>Los HSH de 26 años o más se podrían beneficiar de la vacunación frente a VPH (Calidad de la evidencia: muy baja, recomendación: débil a favor).</p>
Enfermedad Inflamatoria Intestinal	<p>Se recomienda la vacunación frente a VPH en mujeres afectas de EII hasta los 26 años (Calidad de la evidencia: baja, recomendación: débil a favor).</p> <p>Las pacientes de 26 años o más pueden beneficiarse de la vacunación frente a VPH (Calidad de la evidencia: muy baja, recomendación: débil a favor).</p>
Mujeres mayores de 25 años	<p>Las mujeres mayores de 25 años pueden beneficiarse de la vacunación frente a VPH, independientemente de si presentan infección por algún tipo de VPH (Calidad de la evidencia: moderada, recomendación: fuerte a favor)</p>
Mujeres con lesiones cervicales premalignas	<p>Se recomienda la vacunación frente a VPH en mujeres tratadas por lesiones cervicales premalignas (Calidad de la evidencia: moderada, recomendación: fuerte a favor).</p> <p>Las pacientes con lesiones intraepiteliales no tributarias de tratamiento se podrían beneficiar de la vacunación frente a VPH (Calidad de la evidencia: baja, recomendación: fuerte favor).</p>
Síndrome de insuficiencia medular congénita	<p>Se recomienda la vacunación frente a VPH en pacientes con síndrome de insuficiencia medular congénita con independencia de edad y sexo (Calidad de la evidencia: baja, recomendación: fuerte a favor).</p>
Inmunodeficiencias primarias	<p>Los pacientes con inmunodeficiencias primarias pueden beneficiarse de la vacunación frente al VPH, con independencia de sexo y edad (Calidad de la evidencia: muy baja, recomendación: débil a favor).</p>
Supervivientes de neoplasias infantiles	<p>Los pacientes supervivientes de neoplasias infantiles se pueden beneficiar de la vacunación frente al VPH, independientemente de la edad (Calidad de la evidencia: muy baja, recomendación: débil a favor).</p>
Trasplante de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos	<p>Se recomienda la vacunación frente a VPH en mujeres trasplantadas tanto de órgano sólido como de progenitores hematopoyéticos hasta los 26 años (Calidad de la evidencia: baja, recomendación: fuerte a favor).</p> <p>Las pacientes de 26 años o más pueden beneficiarse de la vacunación frente a VPH, en especial aquellas que han presentado enfermedad de injerto contra el huésped (EICH) crónica post-trasplante de progenitores hemopoyéticos (Calidad de la evidencia: muy baja, recomendación: débil a favor).</p>
Tratamiento inmunosupresor y/o biológico	<p>Los pacientes con tratamiento inmunosupresor y/o biológico pueden beneficiarse de la vacunación frente a VPH, independientemente de la edad y el sexo (Calidad de la evidencia: muy baja, recomendación: débil a favor).</p> <p><i>De forma especial, las mujeres afectas de LES pueden beneficiarse de la vacunación frente al VPH (Calidad de la evidencia: baja, recomendación: débil a favor).</i></p>
Papilomatosis respiratoria recurrente (PRR)	<p>Los pacientes diagnosticados con PRR se pueden beneficiar de la vacuna VPH, independientemente de edad y sexo (Calidad de la evidencia: baja; recomendación: fuerte a favor).</p>

## 14. Abreviaturas

<b>VPH</b>	Virus del Papiloma Humano
<b>ITS</b>	Infecciones de Transmisión Sexual
<b>VPH-AR</b>	Virus del Papiloma Humano de alto riesgo oncogénico
<b>VPH-BR</b>	Virus del Papiloma Humano de bajo riesgo oncogénico
<b>VLP</b>	Virus-Like Particles
<b>VIH</b>	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
<b>EII</b>	Enfermedad Inflamatoria Intestinal
<b>CIN</b>	Neoplasia Intraepitelial de Cérvix
<b>CCAA</b>	Comunidad Autónoma
<b>GACVS</b>	Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>TAR</b>	Terapia AntiRetroviral
<b>SIDA</b>	Síndrome de la InmunoDeficiencia Adquirida
<b>GeSIDA</b>	Grupo Español de SIDA
<b>GMT</b>	Concentraciones medias geométricas
<b>HSIL</b>	Lesión Intraepitelial de Alto Grado
<b>AIN</b>	Neoplasia Intraepitelial de Ano
<b>TNF</b>	Factor de Necrosis Tumoral
<b>SIR</b>	Razón de Incidencia Estandarizado
<b>IRR</b>	Razón de tasas de incidencia
<b>LSIL</b>	Lesión Intraepitelial de Bajo Grado
<b>IC</b>	Intervalo de Confianza
<b>AIS</b>	Adenocarcinoma endocervical <i>In Situ</i>
<b>AEPCC</b>	Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia
<b>AEV</b>	Asociación Española de Vacunología
<b>SEGO</b>	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
<b>SEMERGEN</b>	Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria
<b>SIMC</b>	Síndromes de Insuficiencia Medular Congénita
<b>AF</b>	Anemia de Fanconi
<b>COG</b>	Children's Oncology Group
<b>TOS</b>	Trasplante de Órgano Sólido
<b>RIE</b>	Razón de Incidencia Estandarizada
<b>VHB</b>	Virus de la Hepatitis B
<b>VHC</b>	Virus de la Hepatitis C
<b>TPH</b>	Trasplante de Progenitores Hemopoyéticos
<b>SIL</b>	Lesión Intraepitelial Escamosa
<b>ASCUS</b>	Atipias de Significado Incierto
<b>LES</b>	Lupus Eritematoso Sistémico
<b>EULAR</b>	European League Against Rheumatism
<b>PRR</b>	Papilomatosis Respiratoria Recurrente

## 15. Bibliografía

1. Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, et al. *The Biology and Life-Cycle of Human Papillomaviruses*. *Vaccine*. 2012;30:F55–70.
2. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. *Special Report: Policy A review of human carcinogens — Part B: biological agents*. *Lancet Oncol*. 2009;10(4):321–2.
3. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. *Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study*. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1048–56.
4. Castellsagué X, Alemany L, Quer M, Halc G, Quirós B, Tous S, et al. *HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients*. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108(6):djv403.
5. Serrano B, de Sanjosé S, Tous S, Quiros B, Muñoz N, Bosch X, et al. *Human papillomavirus genotype attribution for HPVs 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions*. *Eur J Cancer*. 2015;51(13):1732–41.
6. Hartwig S, Syrjänen S, Dominiak-Felden G, Brotons M, Castellsagué X. *Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review*. *BMC Cancer*. 2012;12(1):30.
7. Garland SM, Steben M, Sings HL, James M, Lu S, Raikar R, et al. *Natural History of Genital Warts: Analysis of the Placebo Arm of 2 Randomized Phase III Trials of a Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) Vaccine*. *J Infect Dis*. 2009;199(6):805–14.
8. Walboomers JMM, Jacobs M V, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah K V, et al. *Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide*. *J Pathol*. 1999;19:12–9.
9. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah K V. *The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer*. *J Clin Pathol*. 2002;55:244–65.
10. de Sanjosé S, Alemany L, Ordi J, Tous S, Alejo M, Bigby SM, et al. *Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva*. *Eur J Cancer*. 2013;49(16):3450–61.
11. Alemany L, Saunier M, Tinoco L, Quirós B, Alvarado-Cabrero I, Alejo M, et al. *Large contribution of human papillomavirus in vaginal neoplastic lesions: A worldwide study in 597 samples*. *Eur J Cancer*. 2014;50:2846–54.
12. Alemany L, Cubilla A, Halc G, Kasamatsu E, Quirós B, Masferrer E, et al. *Role of Human Papillomavirus in Penile Carcinomas Worldwide*. *Eur Urol*. 2016 ;69(5):953–61.
13. Alemany L, Saunier M, Alvarado-Cabrero I, Quirós B, Salmerón J, Shin H, et al. *Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide*. *Int J Cancer*. 2015;107:98–107.
14. Gillison ML, Alemany L, Snijders PJF, Chaturvedi AK, Steinberg BM, Schwartz SMS, et al. *Human papillomavirus and diseases of the upper airway: head and neck cancer and respiratory papillomatosis*. *Vaccine*. 2012;30(Suppl 5):F34–54.
15. Hartwig S, Baldauf J, Dominiak-Felden G, Simondon F, Alemany L, de Sanjosé S, et al. *Estimation of the epidemiological burden of HPV-related anogenital cancers, precancerous lesions, and genital warts in women and men in Europe: Potential additional benefit of a nine-valent second generation HPV vaccine compared to first generation HPV vaccines*. *Papillomavirus Res*. 2015;1:90–100.
16. Castellsagué X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX, et al. *Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: the CLEOPATRE study*. *J Med Virol*. 2012;84(6):947–56.
17. Castellsagué X. *Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer*. *Gynecol Oncol*. 2008;110(3):S4–7.
18. Castellsague X, Naud P, Chow S-N, Wheeler CM, Germar MJ V, Lehtinen M, et al. *Risk of Newly Detected Infections and Cervical Abnormalities in Women Seropositive for Naturally Acquired Human Papillomavirus Type 16/18 Antibodies: Analysis of the Control Arm of PATRICIA*. *J Infect Dis*. 2014;210(4):517–34.
19. Giuliano AR, Anic G, Nyitray AG. *Epidemiology and pathology of HPV disease in males*. *Gynecol Oncol*. 2010;117(20):S15–9.

20. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res.* 2002;89:191–9.
21. Winer RL, Hughues JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, et al. Condom Use and the Risk of Genital Human Papillomavirus Infection in Young Women. *NEJM.* 2006;354(25):2645–54.
22. Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. A Review of Clinical Trials of Human Papillomavirus Prophylactic Vaccines. *Vaccine.* 2015;30(5):1–42.
23. Cervarix [Información de producto]. Madrid, Spain: GlaxoSmithKline. [página web de EMA.] Junio, 2016. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000721/WC500024632.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf). Acceso: 19 de octubre de 2016
24. Gardasil [Información de Producto]. Madrid, Spain: Pfizer [página web de EMA] Junio, 2016. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000703/WC500021142.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf). Acceso: 19 de octubre de 2016.
25. Gardasil 9 [Información de Producto] Madrid, Spain: Pfizer [página web de EMA] Junio, 2016. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003852/WC500189111.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003852/WC500189111.pdf). Acceso: 19 de octubre de 2016
26. Bruni L, Serrano B, Bosch X, Castellsagué X. Vacuna frente al virus del papiloma humano . Eficacia y seguridad. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(5):342–54.
27. Joura EA, Giuliano AR, Iversen O-E, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. *N Engl J Med.* 2015;372(8):711–23.
28. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Coberturas de vacunación frente a virus del papiloma humano (VPH - pauta completa niñas 11-14 años). Comunidades autónomas. Año 2015 o curso escolar 2014-2015. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CoberturasVacunacion/Tabla8.pdf>.
29. Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, Ault KA, et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ.* 2012;344(mar27 3):e1401–e1401.
30. WHO. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 2-3 December 2015. *Wkly Epidemiol Rec.* 2016; 3(91): 21-32
31. WHO. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 12–13 June 2013. *Wkly Epidemiol Rec.* 2013;88(29):301–12.
32. Petrosky E, Bocchini J, Hariri S, Chesson H, Curtis CR, Saraiya M. Use of 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine: Updated HPV Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR.* 2015;64(11):300–4.
33. Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI). The Australian immunisation handbook 10th ed (2015 update). Australian Government Department of Health, editor. Canberra; 2015.
34. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Update on the recommended Human Papillomavirus (HPV) vaccine immunization schedule [Internet]. 2015. Disponible en: [http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/acs-dcc/2015/hpv-vph\\_0215-eng.php](http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/acs-dcc/2015/hpv-vph_0215-eng.php)
35. Van Damme P, Bonnani P, Bosch FX, Joura EA, Kruüger Kjaer S, Meijer CJLM, et al. Use of the nonavalent HPV vaccine in individuals previously fully or partially vaccinated with bivalent or quadrivalent HPV vaccines. *Vaccine.* 2016;34:757–61.
36. de Pokomandy A, Rouleau D, Ghattas G, Vézina S, Coté P, Macleod J, et al. Prevalence, clearance, and incidence of anal human papillomavirus infection in HIV-infected men: the HIVIRG cohort study. *J Infect Dis.* 2009;199(7):965–73.
37. Silverberg MJ, Lau B, Justice AC, Engels E, Gill MJ, Goedert JJ, et al. Risk of Anal Cancer in HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals in North America. *Clin Infect Dis.* 2012;54(7):1026–34.
38. Kojic EM, Rana A, Cu-uvín S. Human papillomavirus vaccination in HIV-infected women: need for increased coverage. *Expert Rev Vaccines.* 2016;15(1):105–17.
39. Massad L, Silverberg MJ, Springer G, Minkoff H, Hessol N, Palefsky JM, et al. Effect of antiretroviral therapy on the incidence of genital warts and vulvar neoplasia among women with the human immunodeficiency virus. *Am J Obs Gynecol.* 2004;190(5):1241–8.
40. Conley L, Ellerbrock T, Bush T, Chiasson M, Sawo D, Wright T. HIV-1 infection and risk of vulvovaginal and perianal condylomata acuminata and intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study. *Lancet.* 2002;359(9301):108–13.



41. Darwich L, Cañadas M, Videla S, Coll J, Piñol M, Cobarsi P, et al. Condylomata, cytological abnormalities and human papillomavirus infection in the anal canal in HIV-infected men. *HIV med.* 2012;13:549–57.
42. Machalek DA, Poynten M, Jin F, Fairley CK, Farnsworth A, Garland SM, et al. 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.
43. Van Aar F, Mooij SH, Van Der Sande MAB, Speksnijder AGCL, Stolte IG, Meijer CJLM, et al. Anal and penile high-risk human papillomavirus prevalence in HIV-negative and HIV-infected MSM. *AIDS.* 2013;27(18):2921–31.
44. Mooij SH, Boot HJ, Speksnijder AGCL, Stolte IG, Meijer CJLM, Snijders PJF, et al. Oral human papillomavirus infection in HIV-negative and HIV-infected MSM. *AIDS.* 2013;27(13):2117–28.
45. Shiels M, Pfeiffer R, Gail M, Hall H, Li J, Chaturvedi AK, et al. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(9):753–62.
46. Worms S, Bower M, Reiss P, Bonnet F, Law M, Fätkenheuer G, et al. Non-AIDS defining cancers in the D:A:D Study- time trends and predictors of survival: a cohort study. *BMC Infect Dis.* 2013;13:471.
47. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet.* 2014;384(9939):241–8.
48. Richel O, de Vries H, van Noesel C, Dijkgraaf M, Prins J. Comparison of imiquimod, topical fluorouracil, and electrocautery for the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men who have sex with men: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(4):346–53.
49. Levin MJ, Moscicki AB, Song LY, Fenton T, Meyer WA, Read JS, et al. Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) Vaccine in HIV-Infected Children 7 to 12 Years Old. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55(2):197–204.
50. Kahn JA, Xu J, Kapogiannis BG, Rudy B, Gonin R, Liu N, et al. Immunogenicity and Safety of the Human Papillomavirus 6, 11, 16, 18 Vaccine in HIV-Infected Young Women. *Clin Infect Dis.* 2013;57(5):735–44.
51. Giacomet V, Penagini F, Trabattoni D, Viganò A, Rainone V, Bernazzani G, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-infected and HIV-negative adolescents and young adults. *Vaccine.* 2014;32(43):5657–61.
52. Denny L, Hendricks B, Gordon C, Thomas F, Hezareh M, Dobbelaere K, et al. Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in HIV-positive women in South Africa: A partially-blind randomised placebo-controlled study. *Vaccine.* 2013;31(48):5745–53.
53. Kojic EM, Kang M, Cespedes MS, Umbleja T, Godfrey C, Allen RT, et al. Immunogenicity and Safety of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in HIV-1-Infected Women. *Clin Infect Dis.* 2014;59(1):127–35.
54. Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, Stier EA, Goldstone SE, Berry JM, et al. Safety and Immunogenicity of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in HIV-1-Infected Men. *J Infect Dis.* 2010;202(8):1246–53.
55. Toft L, Storgaard M, Muller M, Sehr P, Bonde J, Tolstrup M, et al. Comparison of the Immunogenicity and Reactogenicity of Cervarix and Gardasil Human Papillomavirus Vaccines in HIV-Infected Adults: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *J Infect Dis.* 2014;209(8):1165–73.
56. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED, Aranda C, Jessen H, et al. HPV Vaccine against Anal HPV Infection and Anal Intraepithelial Neoplasia. *N Engl J Med.* 2011;365(17):1576–85.
57. Washington University School of Medicine. The Effect of HPV Vaccination on Recurrence Rates in HIV Patients With Condylomata. En: *ClinicalTrials.gov* [internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [citado 19 Oct 2016]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00941889>
58. University of Witwatersrand, South Africa. Randomized, Double Blind Trial of the Quadrivalent HPV Vaccine to Improve Responses to LEEP Treatment of Cervical HSIL. En: *ClinicalTrials.gov* [internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [citado 19 Oct 2016]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01928225>
59. Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA). HPV (Human Papilloma Virus) Vaccination After Treatment of Anal Intraepithelial Neoplasia (AIN) (VACCAIN-P). En: *ClinicalTrials.gov* [internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [citado 19 Oct 2016]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02087384>

60. Deshmukh AA, Chhatwal J, Chiao EY, Nyitray AG, Das P, Cantor SB. Long-Term Outcomes of Adding HPV Vaccine to the Anal Intraepithelial Neoplasia Treatment Regimen in HIV-Positive Men Who Have Sex With Men. *Clin Infect Dis*. 2015;61(10):1527–35
61. Swedish KA, Factor SH, Goldstone SE. 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):891–8.
62. Panel de expertos de GeSIDA. Guía de práctica clínica sobre los tumores no defintorios de sida e infección por el VIH Enero 2014 [Internet]. Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2014/gesida-guiasclinicas-2014-TumoresNoDefintoriosSIDA.pdf>
63. European AIDS Clinical Society. Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults in Europe, Version 8.0 [Internet]. 2015. Disponible en: [http://www.eacsociety.org/files/2015\\_eacsguidelines\\_8\\_0-english\\_rev-20160124.pdf](http://www.eacsociety.org/files/2015_eacsguidelines_8_0-english_rev-20160124.pdf).
64. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Disponible en: [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf).
65. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer*. 2004;101(2):270–80.
66. D'Souza G, Wiley D, Li X, Chmiel J, Margolick JBJ, Cranston RRDR, et al. Incidence and epidemiology of anal cancer in the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;48(4):491–9.
67. Goldstone SSE, Hundert JJS, Huyett JJW. Infrared coagulator ablation of high-grade anal squamous intraepithelial lesions in HIV negative males who have sex with males. *Dis Colon Rectum*. 2007;50(5):565–75.
68. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2014. Atlanta: US Department of Health and Human Services. 2015. Disponible en: <http://www.cdc.gov/std/stats14/surv-2014-print.pdf>
69. Mooij SH, Boot HJ, Speksnijder AGCL, Meijer CJLM, King AJ, Verhagen DWM, et al. Six-Month Incidence and Persistence of Oral HPV Infection in HIV-Negative and HIV-Infected Men Who Have Sex with Men. *PLoS One*. 2014;9(6):e98955.
70. Hillman R, Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone SE, Moreira ED, Vardas E, et al. Immunogenicity of the Quadrivalent Human Papillomavirus (Type 6/11/16/18) Vaccine in Males 16 to 26 Years Old. *Clin Vaccine Immunol*. 2012;19(2):261–7.
71. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone SE, Moreira ED, Penny ME, Aranda C, et al. Efficacy of Quadrivalent HPV Vaccine against HPV Infection and Disease in Males. *NEJM*. 2011;364(5):609–19.
72. Castellsagué X, Giuliano AR, Goldstone SE, Guevara A, Mogensen O, Palefsky JM, et al. Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men. *Vaccine*. 2015;33:6892–901.
73. Seksik P, Cosnes J, Sokol H, Nion-Larmurier I, Gendre J-P, Beaugerie L. Incidence of benign upper respiratory tract infections, HSV and HPV cutaneous infections in inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(10):1106–13.
74. Somasekar A. Genital condylomata in a patient receiving infliximab for Crohn's disease. *Postgrad Med J*. 2004;80(944):358–9.
75. Antoniou C, Kosmadaki MG, Stratigos AJ, Katsambas AD. Genital HPV Lesions and Molluscum Contagiosum Occurring in Patients Receiving Anti-TNF-alpha therapy. *Dermatology*. 2008;216:364–5.
76. Handisurya A, Lázár S, Papay P, Primas C, Haitel A, Horvat R, et al. Anogenital Human Papillomavirus Prevalence is Unaffected by Therapeutic Tumour Necrosis Factor-alpha Inhibition. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(4):494–8.
77. Kane S, Khatibi B, Reddy D. Higher Incidence of Abnormal Pap Smears in Women With Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(3):631–6.
78. Bhatia J, Bratcher J, Korelitz B, Vakher K, Mannor S, Shevchuk M, et al. Abnormalities of uterine cervix in women with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2006;12(38):6167–71.
79. Jess T, Horváth-Puhó E, Fallingborg J, Rasmussen HH, Jacobsen BA. Cancer risk in inflammatory bowel disease according to patient phenotype and treatment: a Danish population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(12):1869–76.



80. Rungoe C, Simonsen J, Riis L, Frisch M, Langholz E, Jess T. Inflammatory Bowel Disease and Cervical Neoplasia: A Population-Based Nationwide Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(4):693–700.e1.
81. Singh H, Demers AA, Nugent Z, Mahmud SM, Kliever E V, Bernstein CN. Risk of Cervical Abnormalities in Women With Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Nested Case-Control Study. *Gastroenterology*. 2009;136(2):451–8.
82. Lees CW, Critchley J, Chee N, Beez T, Gailer RE, Williams AR, et al. Lack of association between cervical dysplasia and IBD: A large case-control study. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(11):1621–9.
83. Jacobson DL, Bousvaros A, Ashworth L, Carey R, Shrier LA, Burchett SK. Immunogenicity and Tolerability to Human Papillomavirus-like Particle Vaccine in Girls and Young Women with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(7):1441–9.
84. Annese V, Beaugerie L, Egan L, Biancone L, Bolling C, Brandts C, et al. ECCO Guideline / Consensus Paper European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J Chrons Colitis*. 2015;9(11):945–65.
85. Campins M, Cossio Y, Martínez X. Vacunación de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Recomendaciones prácticas. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013;105(2):93–102.
86. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2014;8(6):443–68.
87. Magro F, Peyrin-biroulet L, Sokol H, Aldeger X, Costa A, Higgins PD, et al. Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: Results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop (III). *J Crohns Colitis*. 2014;8(1):31–44.
88. Muñoz N, Méndez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJC, Ronderos M, et al. Incidence, Duration, and Determinants of Cervical Human Papillomavirus Infection in a Cohort of Colombian Women with Normal Cytological Results. *J Infect Dis*. 2004;190(12):2077–87.
89. Torné A, Del Pino M, Cuisó M, Alameda F, Andía D, Castellsagué X, et al. Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. *Rev Esp Patol*. 2014;47(1):1–43.
90. Torné A, Bayas JM, Castellsagué X, Castro M, García E, Martínez JC, et al. Vacunación frente al cáncer de cérvix en mujeres fuera de los programas de vacunación sistemática, con o sin infección por el virus del papiloma humano o lesión cervical. Encuesta de opinión y recomendaciones. *Prog Obs Ginecol*. 2012;55(Supl 1):10–31.
91. Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonego J, Ault K, et al. 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.
92. Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B, Garland SM, Lazcano-Ponce E, Salmerón J, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet*. 2014;384(9961):2213–27.
93. Garland SM on behalf of the HPV PATRICIA Study Group (2011). Does the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine benefit women with cervical disease? EUROGIN, Lissabon, SS 9-3. Disponible en: <http://www.eurogin.com/2011/programoverview.html>; Abstracts PDF, página 60
94. Kang WD, Choi HS, Kim SM. 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):264–8.
95. de Araujo MR, Rubira-Bullen IRF, Santos CF, Dionísio TJ, Bonfim CMS, De Marco L, et al. High prevalence of oral human papillomavirus infection in Fanconi's anemia patients. *Oral Dis*. 2011;17(6):572–6.
96. Sauter SL, Wells SI, Zhang X, Hoskins EE, Davies SM, Myers KC, et al. Oral Human Papillomavirus Is Common in Individuals with Fanconi Anemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(5):864–72.
97. Kutler DI, Wreesmann VB, Goberdhan A, Ben-Porat L, Satagopan J, Ngai I, et al. Human papillomavirus DNA and p53 polymorphisms in squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(22):1718–21.
98. Alter BP, Giri N, Savage SA, Peters JA, Loud JT, Leathwood L, et al. Malignancies and survival patterns in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndromes cohort study. *Br J Haematol*. 2010;150(2):179–88.

99. van Zeeburg HJT, Snijders PJF, Wu T, Gluckman E, Soulier J, Surralles J, et al. *Clinical and Molecular Characteristics of Squamous Cell Carcinomas From Fanconi Anemia Patients*. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2008;100(22):1649–53.
100. Leiding JW, Holland SM. *Warts and all: Human papillomavirus in primary immunodeficiencies*. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(5):1030–48.
101. Ojha RP, Tota JE, Offutt-Powell TN, Klosky JL, Minniear TD, Jackson BE, et al. *Human Papillomavirus-Associated Subsequent Malignancies among Long-Term Survivors of Pediatric and Young Adult Cancers*. *PLoS One*. 2013;8(8):e70349.
102. Savani BN, Stratton P, Shenoy A, Kozanas E, Goodman S, Barrett AJ. *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):1072–5.
103. Katzenellenbogen RA, Carter JJ, Stern JE, Butsch Kovacic MS, Mehta PA, Sauter SL, et al. *Skin and Mucosal Human Papillomavirus Seroprevalence in Persons with Fanconi Anemia*. *Clin Vaccine Immunol*. 2015;22(4):413–20.
104. Alter BP, Giri N, Savage SA, Quint WG V, de Koning MN, Shiffman M. *Squamous Cell Carcinomas in Patients with Fanconi Anemia and Dyskeratosis Congenita: A Search for Human Papillomavirus*. *Int J Cancer*. 2014;133(6):1513–5.
105. Children's Oncology Group. *Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers - Version 4.0 [Internet]*. 2014. Disponible en: [http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/LTFUGuidelines\\_40.pdf](http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/LTFUGuidelines_40.pdf)
106. Klosky JL, Gamble HL, Spunt SL, Randolph ME, Green DM, Hudson MM. *Human papillomavirus vaccination in survivors of childhood cancer*. *Cancer*. 2009;115(24):5627–36.
107. Rose B, Wilkins D, Li W, Tran N, Thompson C, Cossart Y, et al. *Human Papillomavirus in the Oral Cavity of Patients with and without Renal Transplantation*. *Transplantation*. 2006;82(4):570–3.
108. Reuschenbach M, Tran T, Faulstich F, Hartschuh W, Vinokurova S, Kloor M, et al. *High-risk human papillomavirus in non-melanoma skin lesions from renal allograft recipients and immunocompetent patients*. *Br J Cancer*. 2011;104(8):1334–41.
109. Meeuwis KAP, Melchers WJG, Bouten H, van de Kerkhof PCM, Hinten F, Quint WG V, et al. *Anogenital malignancies in women after renal transplantation over 40 years in a single center*. *Transplantation*. 2012;93(9):914–22.
110. Park ST, Song MJ, Park JS, Hur SY, Lee CW. *Incidence and clinicopathologic behavior of uterine cervical carcinoma in renal transplant recipients*. *World J Surg Oncol*. 2011;9(1):72.
111. Patel HS, Silver AR, Levine T, Williams G, Northover JM. *Human papillomavirus infection and anal dysplasia in renal transplant recipients*. *Br J Surg*. 2010;97(11):1716–21.
112. Meeuwis KAP, Hilbrands LB, Int'Hout J, Slangen BFM, Hendriks IMP, Hinten F, et al. *Cervicovaginal HPV Infection in Female Renal Transplant Recipients: An Observational, Self-Sampling Based, Cohort Study*. *Am J Transplant*. 2015;15(3):723–33.
113. Adami J, Gäbel H, Lindelöf B, Ekström K, Rydh B, Glimelius B, et al. *Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden*. *Br J Cancer*. 2003;89(7):1221–7.
114. Meeuwis KAP, van Rossum MM, van de Kerkhof PCM, Hoitsma AJ, Massuger LFAG, de Hullu JA. *Skin cancer and (pre)malignancies of the female genital tract in renal transplant recipients*. *Transpl Int*. 2010;23(2):191–9.
115. Aggarwal R, Suri V, Awasthi S, Naru J, Nijhawan R, Minz M, et al. *Prevalence and Genotypes of HPV in Female Renal Transplant Recipients in North India*. *Int J Gynecol Pathol*. 2014;33(5):537–42.
116. Mazanowska N, Pietrzak B, Kamiński P, Ekiel A, Martirosian G, Jabiry-Zieniewicz Z, et al. *Prevalence of cervical high-risk human papillomavirus infections in kidney graft recipients*. *Ann Transplant*. 2013;18:656–60.
117. Madeleine MM, Finch JL, Lynch CF, Goodman MT, Engels EA. *HPV-Related Cancers After Solid Organ Transplantation in the United States*. *Am J Transplant*. 2013;13(12):3202–9.
118. Grąt M, Grąt K, Hołowko W, Malejczyk M, Walter de Walthoffen S, Lewandowski Z, et al. *Initial prevalence of anal human papilloma virus infection in liver transplant recipients*. *Transpl Int*. 2014;27(8):816–23.
119. Tarallo PA, Smolowitz J, Carriero D, Tarallo J, Siegel A, Jia H, et al. *Prevalence of high-risk human papilloma virus among women with hepatitis C virus before liver transplantation*. *Transpl Infect Dis*. 2013;15(4):400–4.

120. Dyal-Smith D, Trowell H, Dyal-Smith ML. Benign human papillomavirus infection in renal transplant recipients. *Int J Dermatol.* 1991;30(11):785–9.
121. Euvrard S, Kanitakis J, Chardonnet Y, Noble CP, Touraine JL, Faure M, et al. External anogenital lesions in organ transplant recipients. A clinicopathologic and virologic assessment. *Arch Dermatol.* 1997;133(2):175–8.
122. Kolb HJ, Socié G, Duell T, Van Lint MT, Tichelli A, Apperley JF, et al. Malignant neoplasms in long-term survivors of bone marrow transplantation. Late Effects Working Party of the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation and the European Late Effect Project Group. *Ann Intern Med.* 1999;131(10):738–44.
123. Bhatia S, Louie AD, Bhatia R, O'Donnell MR, Fung H, Kashyap A, et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. *J Clin Oncol.* 2001;19(2):464–71.
124. Rizzo JD, Curtis RE, Socie G, Sobocinski KA, Gilbert E, Landgren O, et al. Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2008;113(5):1175–83.
125. Savani BN, Goodman S, Barrett AJ. Can Routine Posttransplant HPV Vaccination Prevent Commonly Occurring Epithelial Cancers after Allogeneic Stem Cell Transplantation? *Clin Cancer Res.* 2009;15(7):2219–21.
126. Wang Y, Brinch L, Jepsen P, Tanbo T, Kirschner R. A Clinical Study of Cervical Dysplasia in Long-Term Survivors of Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(5):747–53.
127. Kumar D, Unger ER, Panicker G, Medvedev P, Wilson L, Humar A. Immunogenicity of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2013;13(9):2411–7.
128. Gomez-Lobo V, Whyte T, Kaufman S, Torres C, Moudgil A. Immunogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescent transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2014;18(3):310–5.
129. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine.* 2006;24(Suppl 1):S4–15.
130. Reusser N, Downing C, Guidry J, Tyring S. HPV Carcinomas in Immunocompromised Patients. *J Clin Med.* 2015;4(2):260–81.
131. Young DL, Moore MM, Halstead LA. The Use of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine (Gardasil) as Adjuvant Therapy in the Treatment of Recurrent Respiratory Papilloma. *J Voice.* 2015;29(2):223–9.
132. Filippova M, Song H, Connolly JL, Dermody TS, Duerksen-hughes PJ. The Human Papillomavirus 16 E6 Protein Binds to Tumor Necrosis Factor (TNF) R1 and Protects Cells from TNF-induced Apoptosis. *J Biol Chem.* 2002;277(24):21730–9.
133. Adams DR, Zaenglein AL, Hershey MS. Etanercept and warts. *J Drugs Dermatol.* 3(6):601.
134. Grein IHR, Groot N, Lacerda MI, Wulfraat N, Pileggi G. HPV infection and vaccination in Systemic Lupus Erythematosus patients: what we really should know. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016;14(1):12.
135. Palefsky JM, Gillison ML, Strickler HD. Chapter 16: HPV vaccines in immunocompromised women and men. *Vaccine.* 2006;24(Suppl 3):S140–6.
136. Santana IU, Gomes Ado N, Lyrio LD, Rios Grassi MF, Santiago MB. Systemic lupus erythematosus, human papillomavirus infection, cervical pre-malignant and malignant lesions: a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2011;30(5):665–72.
137. Zard E, Arnaud L, Mathian A, Chakhtoura Z, Hie M, Touraine P, et al. Increased risk of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis of the literature. *Autoimmun Rev.* 2014;13(7):730–5.
138. Lyrio LDC, Grassi MFR, Santana IU, Olavarria VG, Gomes Ado N, CostaPinto L, et al. Prevalence of cervical human papillomavirus infection in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2013;33(2):335–40.
139. Heijstek MW, Scherpenisse M, Groot N, Wulfraat NM, Van Der Klis FR. Immunogenicity of the Bivalent Human Papillomavirus Vaccine in Adolescents with Juvenile Systemic Lupus Erythematosus or Juvenile Dermatomyositis. *J Rheumatol.* 2013;40(9):1626–7.
140. Mok CC, Ho LY, Fong LS, To CH. 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):659–64.
141. Soybilgic A, Onel KB, Utset T, Alexander K, Wagner-weiner L. Safety and immunogenicity of the quadrivalent HPV vaccine in female Systemic Lupus Erythematosus patients aged 12 to 26 years. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2013;11(29):1–7.

142. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):414–22.
143. Carifi M, Napolitano D. Recurrent respiratory papillomatosis: current and future perspectives. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:731–8.
144. Chirilă M, Bolboacă SD. Clinical efficiency of quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccine in patients with recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2014;271(5):1135–42.
145. Lindeberg H, Elbrønd O. Laryngeal papillomas: the epidemiology in a Danish subpopulation 1965-1984. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1990;15(2):125–31.
146. Derkay CS. Task force on recurrent respiratory papillomas. A preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;121(12):1386–91.
147. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, Grant LA, Shah K V. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol.* 2003;101(4):645–52.
148. Shah K, Kashima H, Polk BF, Shah F, Abbey H, Abramson A. Rarity of cesarean delivery in cases of juvenile-onset respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol.* 1986;68(6):795–9.
149. Kashima H, Shah F, Lyles A, Glackin R, Muhammad N, Turner L, et al. A comparison of risk factors in juvenile-onset and adult-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope.* 1992;102:9–13.
150. Buchinsky FJ, Donfack J, Derkay CS, Choi SS, Conley SF, Charles M, et al. Age of Child , More than HPV Type, Is Associated with Clinical Course in Recurrent Respiratory Papillomatosis. *PLoS One.* 2008;3(5):1–8.
151. Dedo HH, Yu KCY. CO 2 Laser Treatment in 244 Patients With Respiratory Papillomas. *Laryngoscope.* 2001;111:1639–44.
152. Pawlita M, Gissmann L. Rekurrende respiratorische Papillomatose. *Dtsch med Wochenschr.* 2009;134(S 02):S100–2.
153. Förster G, Boltze C, Seidel J, Pawlita M, Müller A. Juvenile Larynxpapillomatose – Impfung mit dem polyvalenten Spaltimpfstoff Gardasil®. *Laryngo-Rhino-Otologie.* 2008;87(11):796–9.
154. Mudry P, Vavrina M, Mazanek P, Machalova M, Litzman J, Sterba J. Recurrent laryngeal papillomatosis: successful treatment with human papillomavirus vaccination. *Arch Dis Child.* 2011;96(5):476–7.
155. Mészner Z, Jankovics I, Nagy A, Gerlinger I, Katona G. Recurrent laryngeal papillomatosis with oesophageal involvement in a 2 year old boy: Successful treatment with the quadrivalent human papillomatosis vaccine. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79(2):262–6.
156. Yi L, Vaudaux B, Sandu K, Nisa L. Prolonged remission of juvenile-onset respiratory papillomatosis: A post-expositional role of the tetravalent anti-HPV vaccine? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;78(2):388–90.
157. Hočevár-Boltežar I, Matičič M, Šereg-Bahar M, Gale N, Poljak M, Kocjan B, et al. Human papilloma virus vaccination in patients with an aggressive course of recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2014;271(12):3255–62.
158. Hermann JS, Weckx LY, Monteiro Nürmberger J, Santos Junior GF, Campos Pignatari AC, Nagata Pignatari SS. Effectiveness of the human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in the treatment of children with recurrent respiratory papillomatosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016;83:94–8.
159. Zhang LF, Zhou J, Chen S, Cai LL, Bao QY, Zheng FY, et al. HPV6b virus like particles are potent immunogens without adjuvant in man. *Vaccine.* 2000;18(11–12):1051–8.





