

Recomendaciones de vacunación frente VPH en varones

Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones 2022

20 octubre 2022

Elaboración y revisión del documento

Grupo de trabajo de VPH en varones de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones

- Aurora Limia Sánchez y Sonia Fernández Conde. Área de Programas de Vacunación. Subdirección General de Promoción de la Salud y Prevención. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad (MS).
- José Antonio Navarro Alonso. Consultor Honorario. Ministerio de Sanidad.
- Agustín Portela Moreira y Alicia Pérez González. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
- David Moreno Pérez. Andalucía.
- Montserrat Martínez Marcos. Cataluña
- María del Carmen Pacheco. Castilla y León.
- Jaime Jesús Pérez. Murcia.
- Rosa Sancho Martínez. País Vasco.
- María Dolores Lasheras Carbajo y Sara Santos Sanz. Comunidad de Madrid.
- David Cantarero Prieto. Economía de la Salud-AES-Idival Valdecilla.
- María Brotons Agulló. Unidad de Información e Intervenciones en Infecciones y Cáncer. Programa de Investigación en Epidemiología del Cáncer. Institut Català d'Oncologia (ICO), IDIBELL, CIBERESP
- Federico de Montalvo Jääskeläinen. Comité de Bioética de España

Coordinación del documento y del Grupo de trabajo: Aurora Limia Sánchez

Edición del documento y traducción Resumen Ejecutivo: Laura Molinera García

Los miembros del GT han realizado declaración de confidencialidad y de conflicto de interés en relación con los temas tratados en este documento.

Revisión y aprobación

Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones: 27 septiembre y 30 septiembre 2022.

Comisión de Salud Pública: revisión y aprobación el 20 de octubre de 2022

La información contenida en este documento deberá referenciarse en caso de utilización

Referencia sugerida:

Grupo de trabajo de Vacunación frente a VPH en varones de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, octubre 2022

Contenido

| | |
|--|----|
| Contenido | 3 |
| Acrónimos..... | 4 |
| Resumen ejecutivo | 5 |
| <i>Executive summary</i> | 6 |
| 1. Introducción..... | 8 |
| 2. Metodología..... | 9 |
| 3. Epidemiología de la infección por VPH y enfermedades relacionadas en varones en España | 10 |
| 3.1. La infección por VPH..... | 10 |
| 3.2. Prevalencia de infección por VPH en hombres de la población general | 10 |
| 3.3. Epidemiología de los cánceres relacionados con el VPH en España..... | 12 |
| 3.4. Epidemiología de las verrugas anogenitales..... | 14 |
| 3.5. Conclusiones..... | 15 |
| 4. Vacunas frente a VPH..... | 17 |
| 4.1. Eficacia de las vacunas frente a VPH | 17 |
| 4.2. Protección cruzada frente a tipos no vacunales | 19 |
| 4.3. Duración de la protección posvacunal | 19 |
| 4.4. Seguridad de las vacunas..... | 20 |
| 4.5. Precauciones de uso y contraindicaciones | 20 |
| 4.6. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción | 21 |
| 4.7. Conclusiones..... | 21 |
| 5. Inmunogenicidad y eficacia/efectividad de una dosis de vacuna frente a VPH..... | 21 |
| 5.1. Conclusiones..... | 28 |
| 6. Estrategias de vacunación frente a VPH en países de nuestro entorno | 30 |
| 6.1. Conclusiones..... | 34 |
| 7. Efectividad, impacto poblacional, protección comunitaria | 35 |
| 7.1. Efectividad e impacto poblacional frente a infección, verrugas anogenitales y CIN2+ | 35 |
| 7.2. Impacto y efectividad en varones de los programas de vacunación de ambos sexos | 37 |
| 7.3. Efectividad sobre la infección oral y orofaríngea por VPH en ambos sexos..... | 38 |
| 7.4. Impacto y efectividad frente al cáncer en mujeres | 38 |
| 7.5. Conclusiones..... | 39 |
| 8. Repercusiones de la modificación en el calendario | 40 |
| 8.1. Coberturas de vacunación | 40 |
| 8.2. Conocimiento y aceptación de la vacunación en adolescentes varones y sus progenitores | 42 |
| 8.3. Conclusiones:..... | 45 |
| 9. Aspectos éticos de la vacunación en varones | 46 |
| 9.1. La prevención y protección como expresiones del derecho a la salud | 46 |
| 9.2. La prevención de la infección por VPH en varones | 46 |
| 9.3. Conclusiones..... | 47 |
| 10. Evaluación económica..... | 48 |
| 10.1. Evaluación económica en España..... | 48 |
| 10.2. Evaluación económica en otros países | 49 |
| 10.3. Conclusiones..... | 50 |
| 11. Consideraciones y conclusiones..... | 52 |
| 12. Propuesta de recomendaciones | 54 |
| 13. Bibliografía | 54 |

Acrónimos

| | |
|-------|---|
| ACIP | Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (siglas en inglés, <i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>) |
| AIN | Neoplasia intraepitelial anal (siglas en inglés, <i>Anal Intraepithelial Neoplasia</i>) |
| AVAC | Años de Vida Ajustados por Calidad |
| CCAA | Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas |
| CIN | Neoplasia de cérvix intraepitelial (siglas en inglés, <i>Cervical Intraepithelial Neoplasia</i>) |
| CISNS | Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud |
| CVT | <i>Costa Rica Vaccine Trial</i> |
| DoRIS | Estudio de seguridad e inmunopuente de reducción de dosis (siglas en inglés: <i>Dose Reduction Immunobridging & Safety Study</i>) |
| ECDC | Centro Europeo de Prevención y Control de enfermedades (siglas en inglés: <i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>) |
| EV | Efectividad vacunal |
| FDA | Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (siglas en inglés: <i>U.S. Food and Drug Administration</i>) |
| GMCs | media geométrica de concentración de los títulos de anticuerpos |
| GMTs | Media geométrica de títulos de anticuerpos (siglas en inglés de <i>Geometric Mean Titer</i>) |
| HSH | hombres que tienen sexo con hombres |
| HSM | hombres que tienen sexo con mujeres |
| IC | Intervalo de confianza |
| INE | Instituto Nacional de Estadística |
| ITS | Infección de Transmisión Sexual |
| JCVI | Comité Asesor de Vacunación e Inmunización de Reino Unido (siglas en inglés de <i>Joint Committee on Vaccination and Immunisation</i>) |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| RAV | Reducción atribuible a la vacunación |
| RCEI | Razón de Coste-Efectividad Incremental |
| RR | Riesgo Relativo |
| SAGE | Grupo de Expertos Asesor de Vacunación de la OMS (siglas en inglés: <i>Strategic Advisory Group of Experts</i>) |
| VIH | Virus de Inmunodeficiencia Humana |
| VLPs | Partículas similares al virus (siglas en inglés <i>Virus-like particles</i>) |
| VPH | Virus de Papiloma Humano |
| VPI | Vacuna frente a Poliomielitis Inactivada |

Resumen ejecutivo

La infección genital por VPH es la infección de transmisión sexual (ITS) más frecuente en el mundo. Se estima que el 91% de los hombres y el 85% de las mujeres que tienen relaciones sexuales tendrán al menos una infección por VPH a lo largo de su vida. La gran mayoría de las infecciones por VPH son asintomáticas y se eliminan espontáneamente. Sin embargo, las infecciones por genotipos oncogénicos que persisten en el tiempo están asociadas con el desarrollo de lesiones precancerosas y cáncer.

La infección persistente por VPH es la causa necesaria, pero no suficiente, del cáncer de cérvix, pero también se ha establecido su relación causal (aunque en una fracción variable) con otros cánceres anogenitales (vagina, vulva, ano y pene) y del área de cabeza y cuello (orofaringe, cavidad oral y laringe). A nivel mundial, se observa una tendencia creciente de la incidencia de carcinoma de células escamosas de ano y de cánceres de localizaciones de cabeza y cuello relacionados con el VPH. En España no se observa este aumento en cáncer de ano, pero sí en cáncer de orofaringe.

Actualmente hay tres vacunas autorizadas en España frente a VPH: Gardasil, Gardasil 9 y Cervarix. Las tres vacunas han demostrado, además de los beneficios en la prevención del cáncer de cérvix, altos niveles de protección frente a las lesiones causadas por VPH que afectan a hombres (neoplasia intraepitelial de ano de alto grado y verrugas genitales en el caso de Gardasil y Gardasil 9). Además, las vacunas Gardasil y Cervarix han demostrado protección cruzada frente a algunos genotipos de VPH no incluidos en la vacuna y que están presentes en Gardasil 9. El perfil de seguridad de estas vacunas es similar en hombres y mujeres y no recoge ninguna reacción adversa grave. En el momento actual solo Gardasil 9 y Cervarix están comercializadas y disponibles (Gardasil se comercializó hasta finales de agosto de 2022).

En España la vacunación sistemática frente a VPH se inició en 2007 en mujeres adolescentes. Este programa se revisó en 2013 y 2016, siendo el objetivo del actual programa disminuir la incidencia de infección por VPH para reducir la incidencia de cáncer de cérvix por los genotipos oncogénicos 16 y 18. En el año 2018, se revisó de nuevo el programa de vacunación frente a VPH en el contexto de la vacunación en adultos, incluyéndose en el mismo la captación y vacunación de las mujeres que no se habían vacunado previamente (hasta los 18 años) y la vacunación de personas con las siguientes condiciones de riesgo:

- Síndrome WHIM
- Mujeres con trasplante de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos hasta los 26 años
- Hombres y mujeres con infección por el VIH hasta los 26 años (de 9 a 26 años)
- Hombres que tienen sexo con hombres -(HSH)- hasta los 26 años (de 9 a 26 años)
- Personas en situación de prostitución hasta los 26 años
- Mujeres con tratamiento escisional de cérvix

En los últimos años, numerosos países de nuestro entorno han introducido la vacunación frente a VPH en varones, pasando a una estrategia de vacunación universal. Para ello, estos países tuvieron en cuenta, además de la evidencia científica y evaluaciones económicas, aspectos como la equidad y la igualdad de género.

En este documento se realiza una revisión de la evidencia científica disponible, las recomendaciones de organismos internacionales (OMS, ECDC) y de otros países para evaluar la introducción de la vacunación frente a VPH en varones. Además, también se han considerado los aspectos económicos y éticos, así como el impacto en el calendario de vacunación en España.

Teniendo en cuenta la información revisada se proponen las siguientes recomendaciones:

- 1- Ampliar el objetivo general del programa de vacunación frente a VPH a la prevención, en ambos sexos, de la infección persistente y de las enfermedades relacionadas con VPH,

independientemente del genotipo causante, localizadas en cérvix, área anogenital y cabeza y cuello.

- 2- Incluir la vacunación de los varones adolescentes en el programa de vacunación sistemática frente a VPH. La pauta de vacunación será de 2 dosis a los niños y niñas de 12 años con un intervalo mínimo de 6 meses (0, 6).
- 3- Para obtener los máximos beneficios del programa, el objetivo de coberturas de vacunación en niños y niñas es de al menos el 90% en los próximos años.

Se seguirá revisando la evidencia sobre la estrategia de una sola dosis. Se evaluará de nuevo la pauta de vacunación de VPH en todas las edades incluidas en el calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida.

Se considera conveniente establecer un plazo para la implantación del programa sistemático universal frente a VPH en las CCAA. Desde la Ponencia de vacunas se sugiere que se implante antes de finales de 2024.

Executive summary

Genital HPV infection is the most common sexually transmitted infection (STI) in the world. It is estimated that 91% of men and 85% of women who have sex will have at least one HPV infection in their lifetime. The vast majority of HPV infections is asymptomatic and clear spontaneously. However, infections with oncogenic genotypes that persist over time are associated with the development of precancerous lesions and cancer.

Persistent HPV infection is the necessary, but not sufficient, cause of cervix cancer, but its causal relationship has also been established (albeit to a variable fraction) with other anogenital cancers (vagina, vulva, anus and penis) and cancers of the head and neck area (oropharynx, oral cavity and larynx). Worldwide, there is an increasing trend in the incidence of squamous cell carcinoma of the anus and HPV-related head and neck cancers. In Spain, this increase is not observed in anal cancer, but it is observed in oropharyngeal cancer.

There are currently three vaccines licensed in Spain against HPV: Gardasil, Gardasil 9 and Cervarix. All three vaccines have demonstrated, in addition to the benefits in the prevention of cervical cancer, high levels of protection against HPV lesions affecting men (high-grade anal intraepithelial neoplasia and genital warts in the case of Gardasil and Gardasil 9). In addition, the Gardasil and Cervarix vaccines have demonstrated cross-protection against some of the HPV genotypes not included in the vaccine that are found in Gardasil 9. The safety profile of these vaccines is similar in males and females and does not report any serious adverse reactions. At this time only Gardasil 9 and Cervarix are marketed and available (Gardasil was marketed until the end of August 2022).

In Spain, routine vaccination against HPV began in 2007 in adolescent women. This programme was revised in 2013 and 2016, the aim of the current programme being to decrease the incidence of HPV infection in order to reduce the incidence of cervix cancer due to oncogenic genotypes 16 and 18. In 2018, the HPV vaccination programme was revised again in the context of adult vaccination, including the recruitment and vaccination of women who had not previously been vaccinated (up to 18 years of age) and the vaccination of persons with the following risk conditions:

- WHIM syndrome
- Women with solid organ or haematopoietic stem cell transplantation up to 26 years of age
- Men and women with HIV infection up to age 26 (9-26 years)
- Men who have sex with men (MSM) up to 26 years of age (9-26 years)
- Persons in prostitution up to the age of 26 years (9 to 26 years)

- *Women undergoing cervical excisional treatment*

In recent years, many countries in the region have introduced HPV vaccination for males, moving towards a universal vaccination strategy. In doing so, these countries took into account, in addition to scientific evidence and economic evaluations, aspects such as gender equity and equality.

This document reviews the available scientific evidence, the recommendations of international organisations (WHO, ECDC) and other countries to evaluate the introduction of HPV vaccination in males. Furthermore, the economic and ethical aspects have also been considered, as well as the impact on the vaccination schedule in Spain.

Taking into account all the information reviewed, the following recommendations are proposed:

- 1- Extend the general objective of the HPV vaccination programme to the prevention, in both sexes, of persistent infection and HPV-related diseases, regardless of the causative genotype, located in the cervix, anogenital area, head and neck.*
- 2- Include vaccination of adolescent boys in the routine HPV vaccination programme. The vaccination schedule will be 2 doses for boys and girls aged 12 years with a minimum interval of 6 months (0, 6). The evidence on the single-dose strategy will continue to be reviewed.*
- 3- In order to obtain the maximum benefits from the programme, vaccination coverage objective should reach at least 90%.*

The evidence on the single-dose strategy will continue to be reviewed. The HPV vaccination schedule will be reassessed at all ages included in the common national vaccination programme throughout life.

It is considered advisable to establish a term for the implementation of the universal systematic program against HPV in the Autonomous Communities. The Vaccination Committee suggests its implementation before the end of 2024.

1. Introducción

En noviembre de 2007 se aprobó en España la introducción de la vacunación sistemática frente al virus de papiloma humano (VPH) en las adolescentes¹. En el año 2012 la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones (en adelante, Ponencia de Vacunas) evaluó de nuevo el programa de vacunación frente a VPH, cuya actualización se aprobó en enero de 2013². En 2016 se revisó el objetivo del programa³. Estas revisiones del programa sistemático de vacunación han conducido al programa actual, cuyo objetivo es disminuir la incidencia de infección por VPH para reducir los casos de cáncer de cérvix causados por los genotipos oncogénicos 16 y 18. Para ello, se persigue alcanzar una cobertura de vacunación con dos dosis frente a VPH (pauta 0, 6 meses) de al menos el 80% de las niñas de 12 años.

Posteriormente, en 2018, en el contexto de la vacunación en adultos⁴ y en personas con condiciones de riesgo⁵, se revisó también la vacunación frente a VPH y se incluyó en el programa la captación y la vacunación de las mujeres que no se habían vacunado previamente (hasta los 18 años de edad inclusive), así como la vacunación de personas con determinadas condiciones y situaciones de riesgo:

- Síndrome WHIM
- Mujeres con trasplante de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos hasta los 26 años
- Hombres y mujeres con infección por el VIH hasta los 26 años (de 9 a 26 años)
- Hombres que tienen sexo con hombres -(HSH)- hasta los 26 años (de 9 a 26 años)
- Personas en situación de prostitución hasta los 26 años
- Mujeres con tratamiento escisional de cérvix

Estas recomendaciones se incluyeron en el calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida, que desde 2019 incorpora las vacunaciones recomendadas en todas las etapas de la vida en la población general y en grupos de riesgo⁶.

La vacunación tiene una mayor efectividad si se realiza antes de comenzar las relaciones sexuales. Según los resultados del estudio HBSC 2018⁷ sobre conducta sexual, las relaciones sexuales coitales se han ido haciendo más frecuentes desde 2002 entre los y las adolescentes de 15 a 18 años (pasando del 26,2% en 2002, al 35,1% en 2018). También se ha observado un cierto descenso, en ambos sexos, en la edad de inicio de este tipo de relaciones, observándose en 2018 que el 10,3% de los adolescentes mayores de 15 años que referían haber mantenido relaciones sexuales coitales, las mantuvieron por primera vez a los 13 años o antes, siendo los porcentajes mayores en chicos (12,4%) que en chicas (8,0%). Estas diferencias entre chicos y chicas son mayores en el grupo de 15-16 años (7,1 puntos porcentuales) que en el de 17-18 años (3,1 puntos porcentuales).

Desde la autorización de las primeras vacunas frente a VPH, la evidencia científica ha ido mostrando los beneficios de la vacunación en la prevención de diversas patologías causadas por la infección por VPH, que van más allá de la prevención del cáncer de cérvix causado por los tipos oncogénicos incluidos en las vacunas actualmente disponibles. Por ello, aunque el objetivo prioritario de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es la eliminación del cáncer de cérvix como problema de salud pública a nivel mundial⁸, desde las instituciones de la UE se recomienda incorporar la vacunación universal (*gender-neutral*), tanto desde el Centro Europeo de Prevención y Control de Enfermedades (ECDC)⁹, como desde el Plan Europeo contra el Cáncer, lanzado en febrero de 2021¹⁰. Gran parte de los países de nuestro entorno han incorporado la vacunación sistemática frente a VPH en varones adolescentes.

El objetivo de este trabajo es evaluar la vacunación sistemática de varones adolescentes a los 12 años edad, pasando de un programa de vacunación dirigido solo a las niñas a una vacunación universal. El documento se centra en revisar la información disponible sobre los beneficios de la vacunación en varones según la documentación de autorización de las vacunas, la publicada en revistas científicas, las recomendaciones de la OMS y el ECDC y las revisiones realizadas por los Comités Asesores de Vacunaciones de los países de nuestro entorno.

2. Metodología

Se han evaluado cada uno de los criterios establecidos en “Criterios de Evaluación para Fundamental Modificaciones en el Programa de Vacunación en España”¹¹, es decir, 1) la carga de enfermedad, 2) la eficacia/efectividad y seguridad de las vacunas disponibles, 3) las repercusiones de la modificación, 4) los aspectos éticos, y 5) la evaluación económica.

Para la revisión del apartado sobre la carga de enfermedad (apartado 3), se ha revisado la epidemiología de la infección por VPH y enfermedades relacionadas en varones en España. Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed con una combinación de las siguientes palabras clave: “HPV”, “human papillomavirus”, “prevalence”, “incidence”, “genital warts”, “anogenital warts”, “condyloma acuminata”, “anal cancer”, “oropharyngeal cancer”, “trends”, “men”, y “Spain”, filtrando por fecha de publicación entre enero de 2000 y junio de 2022. Se han excluido los estudios de prevalencia realizados antes del año 2000. Los datos de incidencia y mortalidad por cánceres VPH-relacionados se han extraído de GLOBOCAN 2020¹².

El criterio sobre la eficacia/efectividad y seguridad de las vacunas se ha evaluado en los apartados 4, 5, 6 y 7. En el apartado 4 se describe la evidencia sobre eficacia y seguridad de las vacunas disponibles frente a VPH en varones, para lo que se han revisado las fichas técnicas y otra documentación de ensayos clínicos y otros estudios presentados a las agencias reguladoras. Además, se ha realizado una revisión bibliográfica para conocer la inmunogenicidad y eficacia/efectividad de una dosis de vacuna frente a VPH (apartado 5), así como los informes que se han realizado desde la OMS sobre el tema.

Para conocer las estrategias de vacunación frente a VPH en los países de nuestro entorno (apartado 6), se ha realizado una búsqueda de literatura científica en la base de datos de PUBMED utilizando como principales descriptores MESH: European Union; Human papillomavirus vaccination; Systematic review; Vaccination coverage rate; Vaccination strategies. Además, se han revisado las páginas oficiales de algunos países europeos^{13,14,15,16,17}. La información de los programas nacionales de vacunación se ha obtenido a partir de los datos notificados anualmente a la OMS^{18,19} a través del *WHO/UNICEF Joint Reporting Form*, y está actualizado a fecha 8 de julio de 2022.

Posteriormente, en el apartado 7, se ha evaluado la efectividad, impacto población y protección comunitaria de los programas de vacunación frente a VPH, para lo que se ha realizado una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed con una combinación de las siguientes palabras clave: “HPV vaccine”, “HPV vaccination”, “impact”, “effectiveness” y “effect”.

Para la evaluación del criterio sobre las repercusiones de la modificación en el calendario, apartado 8, se ha realizado una búsqueda de la literatura científica en la base de datos de PUBMED. Como descriptores MESH se han utilizado: “Systematic review”; “Human papillomavirus vaccination”; “Vaccination coverage rate”, “Vaccination strategies”, “Men”, “Adolescent”, “Acceptance”, y “Knowledge”.

El siguiente criterio, sobre los aspectos éticos de la vacunación en varones (apartado 9), ha tenido en cuenta la búsqueda sistemática y revisión narrativa de la literatura realizada en el estudio económico encargado por la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad a la Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias para esta evaluación de la vacunación de VPH en varones²⁰. Además, se han tenido en cuenta otras evaluaciones realizadas por el Comité de Bioética de España.

Por último, se ha realizado una evaluación económica *ad hoc*²⁰, mencionada en el punto anterior, que incluye una revisión sistemática de la literatura y un modelo de coste-efectividad de la inclusión de la vacunación de los varones en el programa actual de vacunación frente a VPH, enmarcado en el Calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida⁶. Se ha realizado un resumen del contenido de la evaluación económica en el apartado 10.

3. Epidemiología de la infección por VPH y enfermedades relacionadas en varones en España

3.1. La infección por VPH

La infección genital por VPH es la infección de transmisión sexual (ITS) más frecuente en el mundo. Se estima que el 91% de los hombres y el 85% de las mujeres que tienen relaciones sexuales tendrán al menos una infección por VPH a lo largo de su vida²¹. La gran mayoría de las infecciones por VPH son asintomáticas y se eliminan espontáneamente. Sin embargo, las infecciones por genotipos oncogénicos que persisten en el tiempo están asociadas con el desarrollo de lesiones precancerosas y cáncer²². La infección por VPH es la causa necesaria, pero no suficiente, del cáncer de cérvix, y también es causa de una fracción variable de otros cánceres anogenitales y del área de cabeza y cuello*, principalmente la orofaringe^{23,24} (tabla 1).

Los genotipos de VPH que infectan al área anogenital se clasifican en función del riesgo de desarrollar cáncer en oncogénicos o de alto riesgo y no oncogénicos o de bajo riesgo. Los genotipos de alto riesgo son 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59²⁵. Los genotipos de bajo riesgo más relevantes son 6 y 11, que causan el 90% de las verrugas anogenitales²⁶.

3.2. Prevalencia de infección por VPH en hombres de la población general

En España varios estudios han evaluado la prevalencia de infección genital o anal por VPH en hombres pertenecientes a poblaciones de riesgo (hombres con infección por el VIH y/o HSH)²⁷, pero no se dispone de datos de prevalencia de infección en hombres de población general, por lo que se presentan datos a nivel internacional.

En un informe publicado recientemente sobre la carga de enfermedad relacionada con VPH y el estado de los programas de prevención de la enfermedad relacionada con VPH en la Región Europea de la OMS, se estima que la prevalencia de la infección anogenital por VPH (cualquier genotipo) en hombres en Europa es del 18,5% (9,4-29,7), y la prevalencia de infección por VPH 16 es del 3,9% (2,6-5,5)²⁸. Debido al número limitado de estudios, en el informe no se aportan datos de prevalencia de infección estratificados por edad.

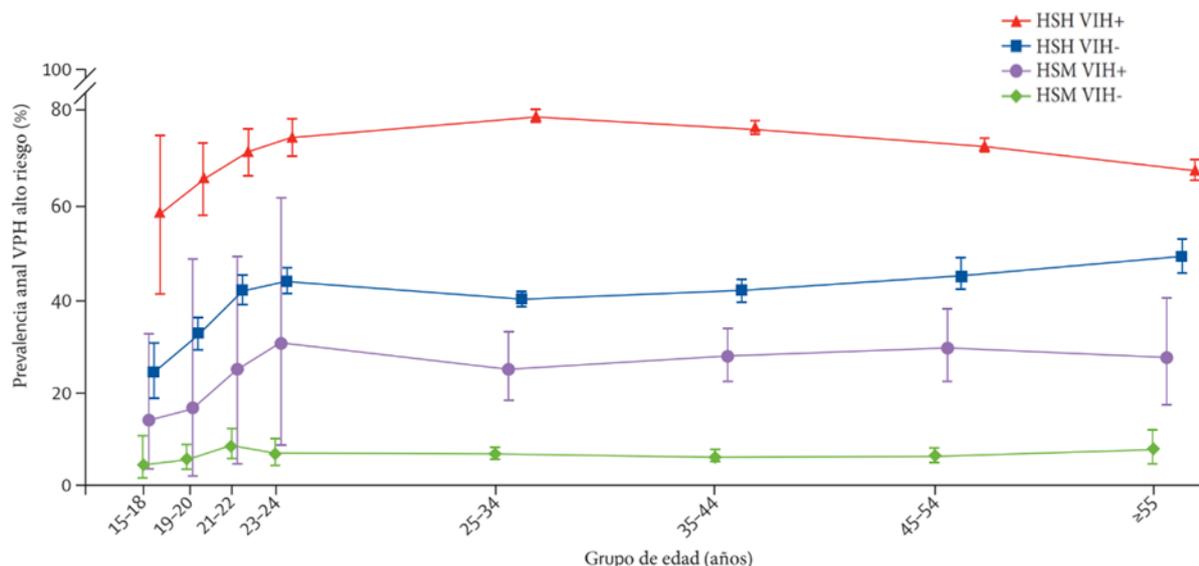
En 2021 se publicó una revisión sistemática sobre la epidemiología de la infección anal por VPH y de las lesiones intraepiteliales de alto grado en función de la edad, conducta sexual e infección por VIH, que incluyó datos de 29.900 hombres procedentes de 64 estudios²⁹. Los resultados se presentaron según 4 categorías: HSH con infección por VIH (HSH VIH+), HSH VIH-, hombres que tienen sexo con mujeres (HSM) con infección por VIH (HSM VIH+) y HSM VIH-. La prevalencia de infección anal por VPH de alto riesgo en HSM VIH- fue del 6,9%, mientras que por VPH 16 fue del 1,8%. En HSM VIH+ se observó una prevalencia por VPH de alto riesgo superior, de un 26,9%, mientras que la de VPH 16 fue del 8,7%. Por último, las prevalencias de infección anal por VPH de alto riesgo en HSH VIH- y VIH+ fueron del 41,2% y 74,3%, respectivamente, mientras que por VPH 16 fueron del 13,7% y 28,5%, respectivamente.

En la figura 1 se presentan las prevalencias específicas por grupo de edad, según estado de infección por VIH y conducta sexual. En HSH-VIH- se observa una exposición temprana al VPH, con aproximadamente el 25% de los jóvenes de 15-18 años infectados por un genotipo de alto riesgo. La prevalencia de infección aumenta con la edad hasta alcanzar el pico en el grupo de edad de 23-24 años y después se mantiene constante en los grupos de edad superiores. Esta curva por edad difiere de la observada en

* En el presente documento, las referencias a cáncer de cabeza y cuello relacionado con VPH incluyen el cáncer de orofaringe, el cáncer de cavidad oral y el cáncer de laringe.

relación con la infección en el cérvix, en las que la prevalencia de infección es máxima alrededor de los 25 años, y luego disminuye gradualmente a medida que aumenta la edad²²

Figura 1: Prevalencia específica por edad de infección anal por VPH de alto riesgo, según estado de infección VIH y conducta sexual[^]

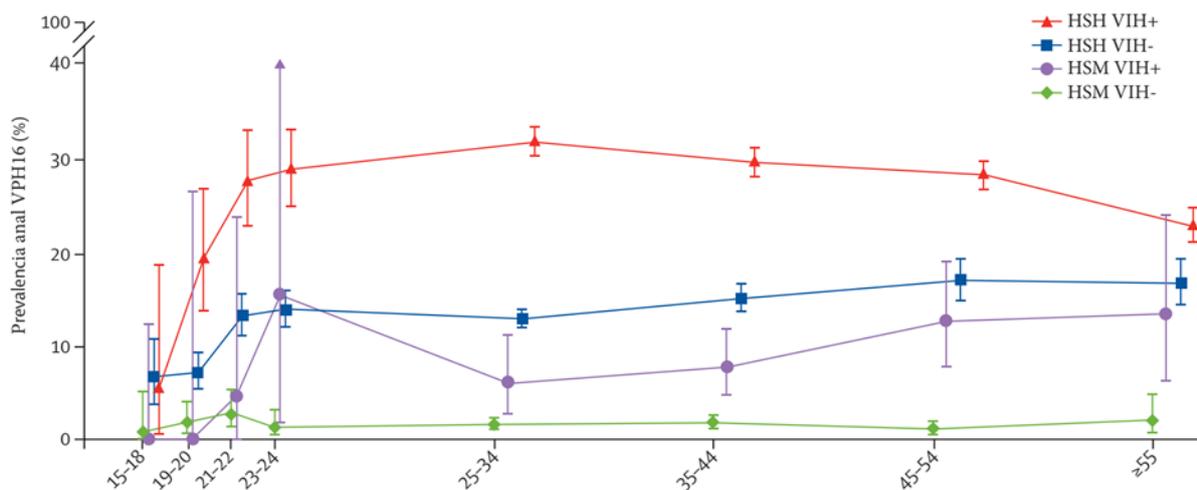


| (*) | 15-18 | 19-20 | 21-22 | 23-24 | 25-34 | 35-44 | 45-54 | ≥55 |
|----------------|--------|---------|---------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| VIH+ HSH (n/N) | 21/36 | 100/152 | 209/293 | 346/465 | 2345/2982 | 2503/3281 | 2111/2915 | 1130/1679 |
| VIH- HSH (n/N) | 54/221 | 216/665 | 373/892 | 501/1142 | 1236/3095 | 673/1611 | 392/867 | 353/722 |
| VIH+ HSM (n/N) | 4/28 | 2/12 | 5/20 | 4/13 | 36/143 | 67/240 | 43/145 | 18/65 |
| VIH+ HSM (n/N) | 5/103 | 18/303 | 28/317 | 24/333 | 108/1513 | 82/1269 | 62/942 | 18/223 |

[^]Modificado de Wei et al²⁹. (*) VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VPH: virus del papiloma humano; HSH: Hombres que tienen sexo con hombres; HSM: Hombres que tienen sexo con mujeres.

La figura 2 presenta la prevalencia de infección anal por VPH 16, y se puede observar cómo en HSH, tanto VIH- como VIH+, la prevalencia por VPH 16 aumenta rápidamente hasta los 23-24 años, manteniéndose después constante a medida que aumenta la edad.

Figura 2: Prevalencia específica por edad de infección anal por VPH 16, según estado de infección VIH y conducta sexual^A



| (*) | 15-18 | 19-20 | 21-22 | 23-24 | 25-34 | 35-44 | 45-54 | ≥55 |
|----------------|--------|--------|---------|----------|-----------|-----------|----------|----------|
| VIH+ HSH (n/N) | 2/36 | 30/153 | 85/308 | 141/490 | 1057/3337 | 1102/3728 | 951/3380 | 451/1979 |
| VIH- HSH (n/N) | 15/223 | 49/679 | 123/929 | 166/1192 | 461/3565 | 315/2093 | 181/1067 | 145/869 |
| VIH+ HSM (n/N) | 0/28 | 0/12 | 1/21 | 2/13 | 9/147 | 19/244 | 19/150 | 9/67 |
| VIH- HSM (n/N) | 1/104 | 6/306 | 10/331 | 5/354 | 27/1592 | 25/1318 | 12/953 | 5/232 |

^AModificado de Wei et al²⁹. (*) VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VPH: virus del papiloma humano; HSH: Hombres que tienen sexo con hombres; HSM: Hombres que tienen sexo con mujeres.

En relación con la infección oral, un metaanálisis publicado en 2019 que incluyó datos de estudios publicados hasta 2015 estimó una prevalencia mundial de infección oral por VPH del 4,9%, sin encontrar diferencias por sexo, y una prevalencia de infección por VPH16 del 1,0%. En este metaanálisis, las estimaciones de prevalencia de infección oral para Europa fueron ligeramente superiores, del 6,5% (IC95%, 3,4–10,5%), aunque las diferencias entre regiones no fueron estadísticamente significativas³⁰. En la distribución por edad, a diferencia del cérvix, se observa una curva sigmoide con una menor prevalencia en edades jóvenes y una prevalencia igual o superior al 5% por encima de los 40 años de edad, observándose la mayor prevalencia en el grupo de edad de 50-59 años.

En España, en el curso escolar 2012-2013, se llevó a cabo un estudio que evaluó la prevalencia de infección oral por VPH en estudiantes universitarios de 18-25 años residentes en Valencia. Participaron 255 hombres, 218 mujeres no vacunadas y 70 mujeres vacunadas. En hombres, la prevalencia de infección oral por VPH fue del 7,8% (IC95%, 4,9–11,9%), y la de VPH de alto riesgo fue del 3,9% (IC95%, 1,9–7,1%). En mujeres no vacunadas, la prevalencia de infección oral por VPH fue del 5,5% (IC95%, 2,9–9,4%) y la de VPH de alto riesgo del 4,1% (IC95%, 1,9–7,7%), mientras que en mujeres vacunadas la prevalencia de VPH fue del 10% (IC95%, 4,1–19,5%) y todos los VPH que se identificaron fueron no tipificables³¹.

3.3. Epidemiología de los cánceres relacionados con el VPH en España

La infección VPH está causalmente relacionada con prácticamente todos los casos de cáncer de cuello uterino y, en una fracción variable, con otros cánceres anogenitales y del área de cabeza y cuello. La gran mayoría de casos de cáncer de ano están relacionados con el VPH (82,6% de todos los cánceres de ano, 100% de los carcinomas de células escamosas de ano), así como la mayoría de los de vagina (71,0%)²⁴. La fracción atribuible al VPH en otras localizaciones es menor, de un 27,7% en el cáncer de pene, 24,6% en el de vulva, 22,4% en el de orofaringe, 4,4% en el de cavidad oral y 3,5% en el de laringe

(tabla 1)²⁴. El VPH16 es el genotipo causal más frecuente en todas las localizaciones la contribución relativa de los genotipos VPH16 y 18 es superior al 70% en todas las localizaciones, excepto en los cánceres de vagina y laringe (en los cánceres relacionados con VPH, se identifica el VPH16 y/o 18 como genotipo causal en el 90,9% de los cánceres de cavidad oral, el 90,5% de los de orofaringe, el 87,2% de los de ano, el 79% de los de vulva, el 76,6% de los de pene, el 70,9% de los de cérvix, el 64,3% de los de vagina y el 52,8% de los de laringe)²⁴.

En España, según información elaborada desde el *Global Cancer Observatory* se estima que en el año 2020 se diagnosticaron 1957 casos de cáncer de cérvix (tasa de incidencia estandarizada por edad de 5,4 por 100.000 mujeres) y que se produjeron 814 muertes por este cáncer (tasa de mortalidad estandarizada de 1,6 por 100.000 mujeres)¹². Como se observa en la tabla 1, la incidencia de otros cánceres anogenitales relacionados con el VPH es muy inferior a la de cérvix, con una estimación para el año 2020 de alrededor de 555 casos de cáncer anogenital relacionado con el VPH en mujeres (250 de vulva, 199 de ano y 106 de vagina), y 483 en hombres (140 de pene y 264 de ano). De los cánceres del área de cabeza y cuello relacionados con VPH, el cáncer de orofaringe es el primero en frecuencia en hombres. La mortalidad de los cánceres de localizaciones relacionadas con el VPH se presenta en la tabla 2.

Tabla 1. Incidencia estimada de cáncer atribuible a la infección por VPH en España en 2020, por sexo^{12,24}

| | Mujeres | | Varones | | Fracción atribuible al VPH (%) |
|--|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| | Número de casos ^a | Incidencia (TAm) ^b | Número de casos ^a | Incidencia (TAm) ^b | |
| Cérvix | 1957 | 5,4 | - | - | ~95 |
| Vulva | 1018 | 1,7 | - | - | 24,6 ^c |
| Vagina | 150 | 0,25 | - | - | 71,0 ^c |
| Ano | 242 | 0,40 | 320 | 0,71 | 82,6 ^c |
| Pene | - | - | 506 | 0,95 | 27,7 ^c |
| Orofaringe | 205 | 0,43 | 978 | 2,3 | 22,4 ^c |
| Cavidad oral, labio^d | 1779 | 2,6 | 3035 | 6,5 | 4,4 ^{c,e} |
| Laringe | 307 | 0,68 | 2503 | 5,6 | 3,5 ^c |

TAm: Tasa ajustada por edad a la población mundial

^a Incluye casos VPH-relacionados y no relacionados

^b Incidencia por 100.000

^c Basado en la detección de ADN combinado con E6*I mRNA/p16INK4a. Los casos fueron positivos para ADN VPH y al menos uno de los siguientes marcadores: E6*I mRNA/p16INK4a

^d Las estimaciones de Globocan para esta localización son sobre los códigos ICD-10 C00-06. Incluye por tanto cáncer de cavidad oral, cáncer de labio (localización no relacionada con VPH), y sublocalizaciones de cáncer de orofaringe (base de la lengua, paladar blando, úvula, amígdala lingual)

^e Fracción atribuible a VPH en cáncer de cavidad oral

Tabla 2. Mortalidad de los cánceres de localizaciones relacionadas con el VPH en España en 2020, por sexo (incluye casos VPH-relacionados y no relacionados)^{12,24}

| | Mujeres | | | Varones | | |
|--|--------------------------------|------------|------------------|--------------------------------|------------|------------------|
| | Número de muertes ^a | Tasa bruta | TAm ^b | Número de muertes ^a | Tasa bruta | TAm ^b |
| Cérvix | 814 | 3,4 | 1,6 | - | - | - |
| Vulva | 372 | 1,6 | 0,38 | - | - | - |
| Vagina | 62 | 0,26 | 0,08 | - | - | - |
| Ano | 64 | 0,27 | 0,09 | 75 | 0,33 | 0,16 |
| Pene | - | - | - | 119 | 0,52 | 0,21 |
| Orofaringe | 97 | 0,41 | 0,18 | 506 | 2,2 | 1,1 |
| Cavidad oral, labio^c | 479 | 2,0 | 0,64 | 791 | 3,4 | 1,6 |
| Laringe | 117 | 0,49 | 0,21 | 1141 | 5,0 | 2,2 |

TAm: Tasa ajustada por edad a la población mundial

^a Incluye casos VPH-relacionados y no relacionados

^b Mortalidad por 100.000

^c Las estimaciones de Globocan para esta localización son sobre los códigos ICD-10 C00-06. Incluye por tanto cáncer de cavidad oral, cáncer de labio (localización no relacionada con VPH), y sublocalizaciones de cáncer de orofaringe (base de la lengua, paladar blando, úvula, amígdala lingual)

En relación con las tendencias, en varios países de altos ingresos se ha evidenciado un aumento de los casos de carcinoma de células escamosas de ano en las últimas décadas en hombres y en mujeres (en Australia, Canadá, Dinamarca, Estados Unidos, Francia, Italia, Países Bajos y en el Reino Unido) o solo en mujeres (Colombia, Eslovaquia, Estonia, Rusia y, Suiza), pero en España en el periodo entre 1993 y 2007 las tasas de incidencia de este cáncer se mantuvieron estables³², tanto en hombres como en mujeres. Respecto a los casos de cáncer de cabeza y cuello a escala mundial se observa un incremento en la incidencia de los cánceres de localizaciones relacionadas con el VPH, mientras que la incidencia de la mayoría de las localizaciones no relacionadas con el VPH disminuye o se mantiene estable³³. En España, un estudio de predicción de tendencias de cáncer de orofaringe en el periodo 2003-2017 mostró un aumento de la incidencia del mismo³⁴. Por último, en un análisis de una cohorte retrospectiva de casos de cáncer de orofaringe diagnosticados en 4 hospitales de Cataluña en el periodo 1991-2016 se ha evidenciado un aumento de la prevalencia de casos relacionados con VPH (positivos para ADN VPH y p16^{INK4a}) en los últimos años (2012-2016), con una prevalencia estimada del 8,6% en 2007-2011 y del 21,5% en 2012-2016³⁵. Un análisis posterior de los casos de cáncer de orofaringe diagnosticados en el Institut Català d'Oncologia en el periodo 2015-2017 estima esta prevalencia en el 30%³⁶.

3.4. Epidemiología de las verrugas anogenitales

Las verrugas anogenitales no son una enfermedad de declaración obligatoria en España, por lo que no se dispone de datos de incidencia a nivel nacional. Los pacientes con verrugas anogenitales pueden consultar con diferentes especialistas (medicina de familia, dermatología, ginecología, matrona, urología) y a diferentes niveles asistenciales (atención primaria, centro de ITS, hospital), por lo que las estimaciones de incidencia varían en función de cuál sea la fuente de casos.

La incidencia de verrugas anogenitales estimada en Cataluña en el periodo 2009-2016 a partir de los diagnósticos registrados base de datos SIDIAP[†] muestra un aumento de la incidencia de verrugas anogenitales en hombres de 10-64 años, de 69 nuevos casos por 100.000 en 2009 a 135 por 100.000 en 2014, con un incremento porcentual anual del 14,1% (IC95%: 6,8; 21,9), seguido de una estabilización con una incidencia de 139 nuevos casos por 100.000 en 2016. En mujeres, la incidencia global de verrugas anogenitales (10-64 años) también aumentó en este periodo, pasando de 72 por 100.000 en 2009 a 107 por 100.000 en 2016. En 2016 el pico de incidencia en hombres se observó en el grupo de edad de 25-29 años, mientras que en las mujeres se observó en el grupo de edad de 20-24 años, con una disminución gradual de la incidencia a medida que aumenta la edad³⁷.

El patrón global de aumento de incidencia no se observa, sin embargo, en mujeres y hombres jóvenes. En mujeres de 16-19 años la incidencia aumentó en el periodo 2009-2012, pero de 2012-2016 disminuyó un 61%, coincidiendo con que las cohortes diana del programa de vacunación frente a VPH alcanzaron estas edades (disminución porcentual anual del 19,4% (IC95%: -30,0- -7,3%). En los hombres de 20-22 años y en los de 23-25 la incidencia también aumenta en la primera mitad del periodo, pero se observa un cambio de tendencia en la incidencia en 2013 y 2014, respectivamente, pasando a una disminución promedio anual del 4,5% (IC95%: -14,6 - 6,9) y del -6,0% (IC95%: -18,4 - 8,3), respectivamente. En hombres de estos grupos de edad la incidencia de herpes genital aumentó durante el periodo de estudio, por lo que la disminución de la incidencia podría atribuirse a un efecto de protección comunitaria por la vacunación³⁷.

Otro estudio que ha analizado el diagnóstico de verrugas anogenitales en el periodo 2009-2017 en atención primaria y hospitalaria de la Comunidad Valenciana a través del análisis de bases de datos sanitarias estima una incidencia de verrugas anogenitales en la población de 14-65 años inferior, de 65,4 por 100.000 mujeres y de 72,7 por 100.000 en hombres. En este estudio no se evidencia un aumento de la incidencia de verrugas en el periodo 2009-2017, pero en el análisis solo se considera el primer diagnóstico durante el periodo de estudio, lo que podría afectar a la incidencia y a las tendencias³⁸.

3.5. Conclusiones

- La infección persistente por VPH oncogénico es la causa necesaria, pero no suficiente, del cáncer de cérvix, pero también causa una proporción notable de otros cánceres anogenitales (82,6% en cáncer de ano, 71,0% en cáncer de vagina, 27,7% en el cáncer de pene, 24,6% en el de vulva) y del área de cabeza y cuello (22,4% en el de orofaringe, 4,4% en el de la cavidad oral y 3,5% en el de laringe). El VPH16 es el genotipo causal más frecuente en todas las localizaciones y la contribución relativa de los genotipos VPH16 y 18 en los cánceres relacionados con VPH se estima en el 90,9% en el cáncer de cavidad oral, el 90,5% en el de orofaringe, 87,2% en el de ano, 79% en el de vulva, 76,6% en el de pene, 70,9% en el de cérvix, 64,3% en el de vagina y 52,8% en el de laringe.
- En Europa, se estima una prevalencia de infección anogenital por cualquier genotipo de VPH en hombres del 18,5%, siendo la prevalencia de infección por VPH16 del 3,9%. Según una revisión sistemática, la prevalencia de infección anal por VPH de alto riesgo y por VPH16 es del 6,9%, y 1,8% en HSM VIH-, respectivamente; del 26,9% y 8,7% en HSM VIH+; del 41,2% y 13,7% en HSH VIH- y del 74,3% y 28,5% en HSH VIH+.
- En España, se estima que en el año 2020 se diagnosticaron en hombres alrededor de 483 casos de cáncer anogenital relacionado con el VPH, según estimaciones del Institut Català

[†] SIDIAP (Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria): incluye información de la historia clínica electrónica de los individuos asignados a centros de atención primaria del Instituto Catalán de la Salud, principal proveedor de atención primaria en Cataluña, con una cobertura de atención sanitaria aproximada del 74% de la población.

d'Oncología. De los cánceres del área de cabeza y cuello relacionados con VPH, el cáncer de orofaringe es el más frecuente en hombres. En Cataluña en los últimos años se ha evidenciado un aumento de la prevalencia de casos de cáncer de orofaringe relacionados con VPH, con una prevalencia del 8,6% en 2007-2011, 21,5% en 2012-2016, y 30% en 2015-2017.

- En general, se observa una tendencia creciente de la incidencia del carcinoma de células escamosas de ano, y de los cánceres de cabeza y cuello relacionados con el VPH. En España no se observa este aumento en el carcinoma de células escamosas de ano, pero un estudio de predicción de tendencias de cáncer de orofaringe mostró un aumento de la incidencia del mismo.
- Los genotipos de VPH 6 y 11 son responsables de aproximadamente el 90% de las verrugas anogenitales. En Cataluña se ha evidenciado un aumento de la incidencia de verrugas anogenitales en ambos sexos en los últimos años (entre 2009-2016 en mujeres y 2009-2014 en hombres), con una incidencia en 2016 en hombres de 139 por 100.000 y en mujeres de 107 por 100.000.

4. Vacunas frente a VPH

Actualmente hay tres vacunas autorizadas en España frente a VPH: Gardasil, Gardasil 9 y Cervarix, pero solo las dos últimas se encuentran ampliamente disponibles. Las tres son vacunas de proteínas obtenidas por ingeniería genética, adyuvadas, preparadas a partir de partículas similares al virus (VLPs) altamente purificadas formadas por la proteína L1 del virión de los diferentes tipos del VPH contenidos en cada vacuna. Las VLPs no contienen ADN vírico, no pueden infectar células, reproducirse, ni causar enfermedad por este virus. En la tabla 3 se indican las características principales de cada una de ellas. Se pueden consultar algunas opciones de flexibilización de estos esquemas en las correspondientes Fichas Técnicas^{39,40,41}.

Tabla 3. Composición y características de las vacunas frente a VPH autorizadas en España

| Vacuna | Genotipos de VPH | Adyuvante | Indicaciones terapéuticas | Posología* |
|--------------------------|------------------------------------|---|--|--|
| Gardasil (MSD*) | 6, 11, 16 y 18 | Hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo | A partir de 9 años de edad para la prevención de: - Lesiones genitales precancerosas (cervicales, vulvares y vaginales), lesiones anales precancerosas, cáncer cervical y cáncer anal relacionados causalmente con tipos oncogénicos de VPH. - Verrugas genitales relacionadas causalmente con tipos de VPH. | - Individuos de 9 a 13 años (inclusive): 2 dosis (0, 6 meses) o 3 dosis (0, 2, 6 meses) - Individuos mayores de 14 años: 3 dosis (0, 2, 6 meses) |
| Gardasil 9 (MSD*) | 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 | Hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo | A partir de 9 años de edad para la prevención de: - Lesiones precancerosas y cánceres que afectan al cuello de útero, vulva, vagina y ano causados por los tipos del VPH de la vacuna. - Verrugas genitales causados por tipos específicos del VPH. | - Individuos de 9 a 14 años (inclusive): 2 dosis (0, 6-12 meses) o 3 dosis (0, 2, 6 meses) - Individuos mayores de 15 años: 3 dosis (0, 2, 6 meses) |
| Cervarix (GSK**) | 16 y 18 | Hidróxido de aluminio, hidratado (Al(OH) ₃) AS04: 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A (MPL) | A partir de 9 años de edad 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. | - Individuos de 9 a 14 años (inclusive): 2 dosis (0, 5-13 meses) - Individuos mayores de 15 años: 3 dosis (0, 1, 6 meses) |

*MSD: Merck Sharp & Dohme B.V; **GSK: Glaxosmithkline Biologicals, S.A.

4.1. Eficacia de las vacunas frente a VPH

Las vacunas Gardasil (autorizada en 2006) y Cervarix (autorizada en 2007) se autorizaron inicialmente con datos de eficacia protectora frente a lesiones de cérvix de alto grado en mujeres adultas (16 a 45 años para Gardasil y 15 a 25 años para Cervarix) y datos de inmunogenicidad en niñas y adolescentes de 9 a 14-15 años. La vacuna Gardasil 9 se ha autorizado con posterioridad (2015) en base a ensayos clínicos utilizando Gardasil como comparador.

En cuanto a las lesiones que afectan a hombres, se estima que los genotipos VPH 16 y VPH 18 son responsables de aproximadamente el 75-90 % de cánceres anales y del 80 % de neoplasias anales intraepiteliales (AIN 2/3) de alto grado relacionadas con el VPH. VPH 6 y 11 son responsables de aproximadamente el 90 % de las verrugas genitales.

Los genotipos de VPH 31, 33, 45, 52 y 58 contenidos en la vacuna Gardasil 9, son responsables de un 5% adicional de cánceres anales y un 5-10% adicional de neoplasias anales intraepiteliales (AIN 2/3) relacionados con el VPH.

Solo se dispone de datos de eficacia en frente a enfermedad clínica en varones para la vacuna Gardasil. Gardasil 9 y Cervarix tienen solo datos de inmunogenicidad.

Gardasil

La eficacia de Gardasil en hombres de 16 a 26 años se evaluó en un ensayo clínico de Fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que incluyó a un total de 4.055 hombres que fueron reclutados y vacunados sin cribado previo de presencia de infección por VPH.

La eficacia frente a la neoplasia anal intraepitelial (AIN grados 1/2/3) y el cáncer anal y la infección intraanal persistente se evaluó en un subgrupo de 598 hombres (Gardasil = 299; placebo = 299) que declararon mantener relaciones sexuales con hombres (población HSH).

Los análisis primarios de eficacia se llevaron a cabo en población *naïve* a los tipos de VPH contenidos en la vacuna. Los resultados de eficacia en esta población muestran que la vacuna confiere una protección frente a lesiones genitales externas de un 90,6% (IC95%:70,1; 98,2) y frente a verrugas genitales de un 89,3% (IC95%: 65,3; 97,9). La eficacia frente a neoplasia de pene intraepitelial de grados 1/2/3 no se pudo demostrar debido al poco número de casos detectado en el ensayo clínico. En los análisis de las lesiones anales en la población HSH (duración media del seguimiento = 2,15 años) el efecto preventivo frente a AIN 2/3 relacionada con VPH 6, 11, 16 o 18 fue del 74,9 % (IC95%: 8,8; 95,4); y frente a AIN 2/3 relacionada con VPH 16 o 18 fue del 86,6% (IC95%: 0,0; 99,7).

El mismo estudio clínico analizó la protección conferida en hombres independientemente de su estado basal de VPH. Los resultados muestran que la vacuna también confiere alta protección en esta población. La eficacia frente a las verrugas genitales externas relacionadas con VPH 6, 11, 16 o 18 fue del 68,1 % (IC95 %: 48,8; 79,3). La eficacia frente a AIN 2/3 relacionada con VPH 6, 11, 16 o 18 y AIN 2/3 relacionada con VPH 16 o 18 en el subestudio HSH fue del 54,2% (IC95%: 18,0; 75,3;) y del 57,5% (IC95%: -1,8; 83,9), respectivamente.

Al igual que para mujeres, la indicación para varones de 9 a 15 años se basa en estudios de inmunogenicidad en base a tres ensayos clínicos que comparan la inmunogenicidad de Gardasil en chicos de 9 a 15 años y en hombres de 16 a 26 años. En el grupo vacunado entre el 97,4% y el 99,9% seroconvirtieron a todos los serotipos de la vacuna un mes después de la tercera dosis. Además, en términos de la media geométrica de títulos de anticuerpos (GMTs), las respuestas anti-VPH al mes de la tercera dosis entre los varones de 9 a 15 años de edad no fueron inferiores a las respuestas anti-VPH en los de 16 a 26 años de edad para los que la eficacia se estableció en los estudios de Fase III y, por tanto, en base a estos resultados se infiere la eficacia de Gardasil en chicos de 9 a 15 años de edad.

Gardasil 9

Un ensayo clínico de inmunogenicidad de Gardasil 9, cuyos resultados se compararon con Gardasil, realizado en varones de 16 a 26 años, estableció que la respuesta inmune obtenida con Gardasil 9 para los genotipos de VPH comunes a ambas vacunas, medidas en términos de GMT, no fueron inferiores a las obtenidas con Gardasil. Por ello, estos resultados permitieron extrapolar a Gardasil 9 los resultados de eficacia clínica de Gardasil frente a los VPH 6, 11, 16 y 18.

Gardasil 9 indujo una respuesta robusta frente a los genotipos de VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 medida un mes tras la tercera dosis en los seis ensayos clínicos en los que se ha analizado. En los grupos analizados, entre el 99,2% y el 100% de los individuos que recibieron Gardasil 9 fueron seropositivos y los títulos GMTs fueron mayores en niñas y niños que en mujeres de 16 a 26 años. En base a estos datos se infiere la eficacia de Gardasil 9 en niñas y niños de entre 9 y 15 años.

Cervarix

La inmunogenicidad en varones fue evaluada en 2 ensayos clínicos, en los que se ha demostrado una inmunogenicidad comparable entre hombres y mujeres que recibieron la vacuna. Todos los sujetos seroconvirtieron para ambos tipos de VPH 16 y 18 y los niveles de GMT fueron no inferiores a los observados en mujeres de 15 a 25 años de edad, que es la población en la que se había demostrado eficacia clínica protectora.

Se dispone de estudios comparativos entre Cervarix y Gardasil, pero realizados en niñas de 9 a 14 años y en mujeres de 18 a 45 años (no se incluye a varones). En estos estudios se demuestra de forma consistente que la respuesta inmune obtenida con Cervarix es superior a la obtenida con Gardasil, para el que los datos de eficacia frente a las lesiones anales premalignas han demostrado protección de forma concluyente. En base a estos resultados se extrapolan las eficacias clínicas determinadas para Gardasil a Cervarix.

4.2. Protección cruzada frente a tipos no vacunales

Las vacunas Gardasil y Cervarix han demostrado protección cruzada frente a genotipos de VPH no contenidos en la vacuna. La gran mayoría de los estudios de los que se han obtenido estos datos se llevaron a cabo en mujeres, por lo que las variables primarias evaluadas eran de eficacia frente a CIN de diferentes grados.

Para la vacuna Gardasil, se evaluaron variables de eficacia compuestas frente a las lesiones analizadas causadas por cualquiera de los genotipos del VPH relacionados con VPH 16 (VPH 31, 33, 35, 52 y 58), y por otro lado los relacionados con VPH 18 (VPH 39, 45 y 59) y adicionalmente frente a los VPH 51 y 56 por separado. Se demostró eficacia estadísticamente significativa frente a enfermedad frente a los tipos relacionados con VPH 16, mientras que no se observó eficacia estadísticamente significativa para los tipos relacionados con VPH 18. Para los tipos de VPH individuales, solo se alcanzó significancia estadística para VPH 31.

Para la vacuna Cervarix se evaluaron los mismos genotipos que en Gardasil y adicionalmente los genotipos 68 y 66. El análisis de eficacia se llevó a cabo para cada uno de los tipos de VPH de manera individual y se demostró protección cruzada estadísticamente significativa frente a VPH 31, 33 y 45.

Por tanto, los datos sugieren que las dos vacunas generan una respuesta inmune con capacidad protectora frente a múltiples serotipos de VPH.

4.3. Duración de la protección posvacunal

Dado que el seguimiento de los ensayos clínicos realizados en hombres es de corta duración, se incluyen también datos de duración de la protección en ensayos realizados en mujeres para los que hay un seguimiento mayor.

Gardasil

Se ha realizado un seguimiento en 917 hombres de 16 a 26 años de edad en el momento de la vacunación con Gardasil. En la población por protocolo de eficacia no se observaron casos de verrugas genitales relacionadas con los tipos de VPH 6 y 11, lesiones genitales externas relacionadas con los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 o AIN de alto grado relacionada con los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 en HSH hasta 11,5 años (mediana del seguimiento de 9,5 años).

En otro estudio similar se realizó un seguimiento en 326 varones de 9 a 15 años de edad en el momento de la vacunación, sin que se observaran casos con enfermedad por VPH (lesiones genitales externas relacionadas con los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18) hasta 10,6 años (mediana del seguimiento de 9,9 años).

Se realizó un seguimiento en 2.536 mujeres de 16 a 23 años de edad en el momento de la vacunación con Gardasil. No se observaron casos de enfermedad de CIN de alto grado relacionados con los tipos de VPH incluidos en la vacuna hasta al menos 14 años (mediana de seguimiento de 11,9 años)

aproximadamente. En este estudio, se demostró estadísticamente una protección duradera de hasta aproximadamente 12 años.

En otro estudio similar, se realizó un seguimiento en 685 mujeres de 24 a 45 años de edad en el momento de la vacunación con Gardasil. No se observaron casos de enfermedad por VPH (CIN de cualquier grado y verrugas genitales relacionados con los tipos de VPH 6/11/16/18) hasta 10,1 años (mediana del seguimiento de 8,7 años).

Gardasil 9

En un estudio en 326 varones de 9 a 15 años y de 917 de 16 a 26 años en el momento de la vacunación, no se observaron casos de neoplasia intraepitelial anal de alto grado ni verrugas genitales en un seguimiento de más de 10,6 años.

En un estudio llevado a cabo en 1.448 mujeres de 16 a 26 años en el momento de la vacunación con Gardasil 9, no se observaron casos de CIN de alto grado relacionados con los tipos de VPH de la vacuna durante 9,5 años después de la dosis 3 (mediana de seguimiento de 6,3 años).

En otro estudio llevado a cabo en 872 niñas y 262 niños de 9 a 15 años en el momento de la vacunación con Gardasil 9, no se observaron casos de neoplasia intraepitelial de alto grado o verrugas genitales durante 11,0 años después de la dosis 3 (mediana de seguimiento de 10,0 años) en niñas y durante 10,6 años después de la dosis 3 (mediana de seguimiento de 9,9 años).

Cervarix

La vacuna Cervarix no dispone de datos de seguimiento a largo plazo en varones. Todos los datos de inmunogenicidad a largo plazo se han generado en mujeres y muestran una persistencia de la respuesta inmune comparable a las obtenidas en las vacunas Gardasil y Gardasil 9.

En cuanto a la persistencia de la protección de Cervarix a largo plazo, se realizó el seguimiento de 776 mujeres vacunadas con Cervarix de hasta 6,4 años desde la primera dosis (tiempo medio de seguimiento de 5,9 años). En otro estudio similar, se realizó un seguimiento de 437 mujeres de hasta una media de 8,9 años después de la primera dosis. En estos estudios no hubo casos de infección o lesiones histopatológicas asociadas con VPH 16/18.

4.4. Seguridad de las vacunas

Los datos de seguridad de las tres vacunas autorizadas frente a VPH son una combinación de los datos recogidos en los ensayos clínicos llevados a cabo previos a la autorización y los datos de la experiencia poscomercialización.

El perfil de reactogenicidad y seguridad de las vacunas frente al VPH en hombres es similar al perfil conocido en mujeres. En concreto, la base de datos proveniente de los ensayos clínicos consta de 3.093 varones vacunados con Gardasil, 3.225 con Gardasil 9 y 2.617 con Cervarix.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia fueron las relativas al lugar de inyección (eritema, dolor, hinchazón) en un 77-84% de los participantes (según la vacuna usada) y cefalea en un 23-29% de los mismos. La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada y se resolvieron a los pocos días de la administración.

Estas vacunas muestran un buen perfil de seguridad, lo que se puede evidenciar por la actividad de farmacovigilancia a nivel mundial tras haberse distribuido globalmente, hasta 2021, más de 480 millones de vacunas frente a VPH.

4.5. Precauciones de uso y contraindicaciones

Las tres vacunas están contraindicadas en sujetos que presenten hipersensibilidad a alguno de los principios activos o excipientes presentes en la vacuna. Además, aquellos sujetos que desarrollen

síntomas indicativos de hipersensibilidad después de recibir la primera dosis, no deben recibir dosis adicionales.

4.6. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Gardasil y Gardasil 9 pueden administrarse de forma concomitante con vacunas combinadas usadas como dosis de recuerdo frente a difteria (d), tétanos (T) y tosferina (componente acelular) (ap) y/o poliomielitis (inactivada) (VPI) (vacunas de dTpa, Td-VPI, dTpa-VPI). Gardasil puede administrarse concomitantemente con la vacuna frente a la hepatitis B.

Cervarix se puede administrar concomitantemente con vacunas combinadas usadas como dosis de recuerdo dTpa y dTpa-VPI. También se puede administrar concomitantemente con vacuna conjugada con toxoide tetánico frente a los serogrupos meningocócicos A, C, W e Y (MenACWY-TT), con una vacuna combinada frente a hepatitis A y hepatitis B o con una vacuna frente a hepatitis B.

4.7. Conclusiones

- Actualmente hay tres vacunas autorizadas en España frente a VPH: Gardasil, Gardasil 9 y Cervarix. En el momento actual solo Gardasil 9 y Cervarix están comercializadas y disponibles (Gardasil se comercializó hasta finales de agosto de 2022).
- Todas las vacunas frente a VPH han demostrado altos niveles de protección frente a las lesiones causadas por VPH que afectan a hombres (neoplasia intraepitelial de ano de alto grado y verrugas genitales).
- Las vacunas Gardasil y Cervarix han demostrado protección cruzada, de magnitud variable, frente a genotipos de VPH no incluidos en la vacuna, y que sí están presentes en Gardasil 9.
- Los estudios que evalúan la persistencia de la protección a largo plazo en hombres han mostrado que la protección se mantiene a lo largo del seguimiento realizado (hasta el momento en torno a 10 años).
- El perfil de seguridad de estas vacunas, que proviene tanto de los ensayos clínicos como de la amplia experiencia poscomercialización es similar en hombres y mujeres. Tras la administración de más de 480 millones de vacunas frente a VPH en el mundo, la mayoría de las reacciones adversas notificadas, fueron de intensidad leve a moderada y se resolvieron a los pocos días de la administración.

5. Inmunogenicidad y eficacia/efectividad de una dosis de vacuna frente a VPH

Tras la introducción de los programas sistemáticos de vacunación frente a VPH, el impacto inicial de la vacunación en las preadolescentes ha sido espectacular. Por ejemplo, en Inglaterra, se ha observado una reducción del 87% y del 97% en las cifras de cáncer de cérvix y de lesiones preneoplásicas de grado 3, respectivamente, en cohortes de mujeres vacunadas a los 12-13 años en relación con las cohortes de no vacunadas⁴². Los esquemas de vacunación han cambiado desde la comercialización de las vacunas frente a VPH, al pasar de una pauta inicial de tres dosis (0, 1-2 y 6 meses) a una de 2 dosis en preadolescentes, pero ampliando el intervalo entre las dosis al menos a seis meses al objeto de permitir la maduración de las células B y su diferenciación en células B de alta afinidad⁴³. En relación con este esquema, los modelos sugieren que si la protección con 2 dosis tiene una duración de al menos veinte años, los beneficios añadidos de una tercera dosis serían escasos⁴⁴.

La mayoría de los estudios de efectividad vacunal poblacional en mujeres están realizados tras el empleo de pautas de 2 o 3, aunque se dispone de datos de efectividad de una dosis de vacuna en mujeres que no completaron la pauta.

En relación a la pauta de una dosis no se podrán realizar estudios que demuestren la no inferioridad respecto de las de 2 o 3 dosis, ya que una dosis de vacuna VPH induce un título de anticuerpos claramente inferior a los esquemas de 2 o 3 dosis. Aun así, hay que tener en cuenta que la base de la protección son los anticuerpos neutralizantes y que, aunque no se ha establecido un nivel mínimo de protección, se piensa que los niveles muy bajos podrían ser protectores. Por tanto, para evaluar la pauta de 1 sola dosis de vacuna es necesario realizar estudios de eficacia⁴⁵.

En octubre de 2018, el SAGE (*Scientific Advisory Group of Experts on Immunization*) de la Organización Mundial de la Salud revisó la evidencia en relación con la inmunogenicidad y la eficacia de una dosis única de vacuna VPH en el contexto de un suministro limitado de vacunas, de inequidades en su distribución y de los retos existentes en algunos países para completar la pauta de vacunación. Concluyó que, aunque en ese momento una pauta de una dosis facilitaría el uso de la vacuna, no existían evidencias que apoyaran la implantación universal de ese esquema. Propuso estrategias alternativas como adoptar una pauta 1+1 ampliando el intervalo entre dosis a 3-5 años en niñas de 9-10 años⁴⁶ y posponer temporalmente la implantación de la vacunación en el varón con el objetivo de aliviar la situación de escasez de vacunas. Esta pauta de 2 dosis también ha mostrado efectividad en cuanto a la reducción de lesiones escamosas intraepiteliales en cérvix^{47,48,49}.

Entre 2021 y 2022 y tras la aparición de varias publicaciones en relación con los esquemas de una dosis, el Grupo de Trabajo de VPH del SAGE de la OMS evaluó la evidencia que apoyaría el esquema de vacunación con una dosis y muy especialmente si había que acometer investigaciones adicionales que permitieran recomendar ese esquema vacunal. Tras la reunión mantenida en abril de 2022, se publicó un documento con la revisión de la evidencia y sus recomendaciones⁵⁰.

El Grupo analizó cuatro ensayos clínicos, KEN SHE 2vHPV y 9vHPV RCT, India IARC 4vHPV trial, CVT de Costa Rica y DoRIS trial, y el estudio observacional Thailand Impact.

El primero se llevó a cabo en Kenia mediante un ensayo clínico aleatorio, multicéntrico, doble ciego y controlado⁵¹ con vacuna antimeningocócica (MCV) en el que se estudiaba la eficacia de una dosis de vacuna nonavalente o bivalente para evitar las infecciones persistentes por genotipos 16/18 y por tipos 16/18/31/33/45/52/58 en 2.275 mujeres de 15 a 20 años, reclutadas entre diciembre 2018 y junio 2021, sin infección por VIH, seronegativas a VPH y con antecedentes de 1 a 5 contactos sexuales. A los 18 meses, la eficacia frente a la infección persistente por 16/18 en población “modificada en intención de tratar (mITT)” se representa en la Tabla 4.

Tabla 4. Incidencia de infección persistente y eficacia de una dosis de vacuna para los tipos 16 y 18⁵².

| Brazo de estudio | Número | Incidencia de VPH 16/18 persistente | Incidencia / 100 personas-año | EV % (95%CI) |
|------------------|--------|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------|
| 9vVPH | 496 | 1 | 0,17 | 97,5% (81,7-99,7) |
| 2vVPH | 489 | 1 | 0,17 | 97,5% (81,6-99,7) |
| Meningocócica | 473 | 36 | 6,83 | Referencia |

La eficacia de la vacuna nonavalente para los siete tipos oncogénicos fue de 88,9% (IC95%: 82-100).

El segundo es un estudio que comenzó en India en 2009 como un ensayo clínico aleatorio de 2 o 3 dosis de vacuna tetravalente en niñas de 10 a 18 años (India IARC 4vHPV trial). En abril de 2010 se interrumpió la aleatorización por orden del Ministerio de Salud a raíz de nueve fallecimientos no relacionados con la vacuna, pasando a ser un estudio longitudinal prospectivo de cohortes en el que quedaron cuatro grupos: uno de 3 dosis (1, 60 y 180 días), otro de 2 dosis por protocolo (1 y 180 días), 2 dosis por defecto (1 y 60 días) y 1 dosis por defecto⁵³. El grupo control estuvo constituido por mujeres no vacunadas apareadas por edad a las mujeres casadas y vacunadas. El objetivo principal del estudio fue comparar la eficacia vacunal de 1, 2 y 3 dosis frente a las infecciones persistentes por tipos 16 y 18 a los diez años tras la vacunación. Los resultados obtenidos se reflejan en la Tabla 5.

Tabla 5. Efectividad vacunal de la vacuna tetravalente frente a infección persistente por tipos 16 y 18⁵²

| Dosis | Número | Incidencia VPH 16/18 % (IC95%) | VPH 16/18 persistente % (IC95%) | EV frente a infección persistente % (IC95%) |
|----------------------|--------|--------------------------------|---------------------------------|---|
| 3 dosis | 1.649 | 3,0 (2,3-3,8) | 0,1 (0,0-0,4) | 91,2% (75,3-98,7) |
| 2 dosis (0, 6 meses) | 1.685 | 2,6 (2,0-3,3) | 0,1 (0,0-0,4) | 94,5% (82,4-99,8) |
| 1 dosis | 2.454 | 3,1 (2,6-3,8) | 0,0 (0,0-0,3) | 94,2% (83,7-99,1) |
| Control | 1.268 | 9,7 (8,2-11,3) | 2,7 (1,9-3,7) | Referencia |

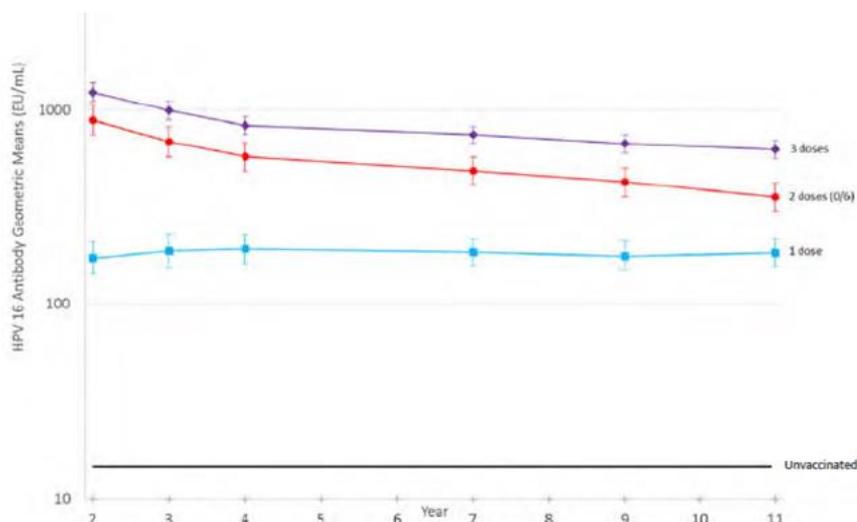
El Costa Rica Vaccine Trial (CVT)⁵⁴ evaluó la duración de la eficacia de la vacuna bivalente frente a la infección prevalente (infección por tipos vacunales a los 9 y/o 11 años) con esquemas de vacunación de una, dos y tres dosis (0, 1 y 6 meses) frente a los tipos vacunales y el análisis se realizó entre las mujeres que no completaron la pauta de vacunación. La población diana del estudio fue mujeres de 18 a 25 años, a las que se comparó con mujeres apareadas por edad y residencia, vacunadas frente a la hepatitis A (grupo control) y reclutadas entre 2004 y 2005. La eficacia se calculó en un análisis *post-hoc* del inicial ensayo clínico aleatorio fase III. El 20% de las mujeres del ensayo no finalizaron su pauta de vacunación. El seguimiento duró once años. La eficacia de la vacuna se representa en la tabla 6.

Tabla 6. Eficacia de la vacuna bivalente frente a la infección prevalente por tipos vacunales (16 o 18) a los 9-11 años⁵²

| Dosis | Número | VPH 16/18 prevalente (IC95%) | Eficacia vacunal % (IC95%) |
|---------|--------|------------------------------|----------------------------|
| 3 dosis | 1.365 | 2,0 (1,3-2,8) | 80,0% (70,7-87,0) |
| 2 dosis | 62 | 1,6 (0,1-7,7) | 83,8% (19,5-99,2) |
| 1 dosis | 112 | 1,8 (0,3-5,8) | 82,1% (40,2-97,0) |
| Control | 1.783 | 10,0 (8,7-11,4) | Referencia |

La cinética de los anticuerpos a once años se refleja en la figura 3.

Figura 3. Niveles de anticuerpos frente al oncotipo 16 en relación con el tiempo transcurrido desde la vacunación (1, 2 o 3 dosis) y comparativa con los obtenidos tras la infección natural⁵²



En Tanzania se llevó a cabo el estudio DoRIS (Dose Reduction Immunobridging & Safety Study), en el que 930 niñas de 9 a 14 años fueron aleatorizadas para recibir 1, 2 o 3 dosis de vacuna bivalente o nonavalente⁵⁵. Los objetivos eran: 1) demostrar no inferioridad en la respuesta de anticuerpos frente a los oncotipos 16 y 18, a los 24 meses, tras recibir una dosis, y 2) demostrar no inferioridad de la media geométrica de las concentraciones de anticuerpos (GMCs) frente a esos mismos tipos, tras una dosis, comparados con las cohortes históricas de los estudios Costa Rica Vaccine Trial CVT, India IARC y KEN SHE. Los GMCs en el estudio DoRIS fueron similares o superiores a los observados en las comparativas, con ratios DoRIS/CVT para los tipos 16 y 18 de, respectivamente, 1,30 (1,00-1,68) y 1,23 (0,95-1,60). Los ratios DoRIS/India IARC fueron 1,29 (0,91-1,82) y 1,75 (1,22-2,50) para los tipos 16 y 18, respectivamente⁵⁶. Además, la robustez de la respuesta inmune con el esquema de una dosis se mantuvo al menos hasta los 24 meses⁵⁷. No se evidenciaron diferencias en la avidéz de los anticuerpos según las diferentes vacunas. En la tabla 7 se representa la seroconversión y las ratios de los GMCs.

Tabla 7. Seroconversión y ratios de los GMCs tras una dosis de vacuna bi o nonavalente respecto de otros estudios⁵²

| | N | GMC (UI/mL) | Razón GMC ¹ (IC95%) | SEROCONVERSION | Diferencia (IC95%) |
|---------------------|-----|-------------|-----------------------------------|----------------|-----------------------|
| HPV-16 | | | | | |
| DoRIS (Cervarix®) | 148 | 22,9 | | 147 (99,3%) | |
| CVT (Cervarix®) | 97 | 17,7 | 1,3 (1,00-1,68) | 96 (99,0%) | 0,4% (-3,1-5,1) |
| DoRIS (Gardasil-9®) | 145 | 13,7 | | 144 (99,3%) | |
| India (Gardasil®) | 131 | 6,7 | 1,29 (0,91-1,82) ³ | 121 (92,4%) | 6,9% (2,4-13,1) |
| HPV-18 | | | | | |
| DoRIS (Cervarix®) | 141 | 9,9 | | 139 (98,6%) | |
| CVT (Cervarix®) | 97 | 8 | 1,23 (0,95-1,60) | 96 (99,0%) | -0,4% (-0,4-4,4) |
| DoRIS (Gardasil-9®) | 136 | 5,7 | | 133 (97,8%) | |
| India (Gardasil®) | 129 | 2,2 | 1,75 (1,22-2,50) ³ | 99 (76,7%) | 21,0% (13,5-29,5) |

En fase de evaluación de resultados se encuentran los siguientes estudios:

- El Thailand Impact Study⁵⁰ es un estudio observacional con 1 o 2 dosis de vacuna bivalente administrada a niñas tailandesas menores de 15 años llevado a cabo en dos provincias del país con dos objetivos primarios: 1) demostrar la efectividad de 1 o 2 dosis en el año dos y cuatro tras la vacunación y la efectividad medida por la reducción en la prevalencia de tipos vacunales comparada con la prevalencia en no vacunadas, y 2) evaluar si la efectividad de 1 dosis de vacuna es no inferior a 2 dosis comparando la reducción en la prevalencia de tipos al cuarto año tras la vacunación. Se esperan datos para el año 2023.
- El ensayo clínico HOPE de Sudáfrica que medirá el impacto y la efectividad de una dosis de vacuna bivalente en 6.700 niñas de 15 a 16 años del que se esperan resultados para finales de 2024.
- El ensayo HANDS de Gambia que evalúa la inmunogenicidad de una vacuna nonavalente en niñas de 4 a 8 y de 9 a 14 con 1 o 2 dosis y con 3 dosis a las de 15 a 26 años con resultados previstos para mitad de 2024.
- El ensayo clínico controlado ESCUDDO que se lleva a cabo en Costa Rica, analiza la eficacia e inmunogenicidad de 1 o 2 dosis de la vacuna bivalente y nonavalente en la prevención de nuevas infecciones por VPH 16 y 18 que persisten 6 o más meses, en 20.300 mujeres de 12 a 16 años. Los resultados provisionales se esperan en 2025.

El Grupo de Trabajo de VPH del SAGE de la OMS ha resumido los hallazgos de su análisis centrándose en el ensayo KEN SHE del que concluyen que, desde la perspectiva de esquemas de una dosis, representa el ensayo que aporta evidencias de mayor calidad. Además, añade, que una dosis de vacuna bi o nonavalente confiere una protección muy alta frente a la infección incidente por VPH en niñas sexualmente activas de 15 a 20 años vacunadas y que sus resultados son muy congruentes con los del India IARC 4vHPV trial y del CVT de Costa Rica. Se realizan las siguientes recomendaciones-consideraciones:

- Para conseguir los objetivos de la eliminación del cáncer de cérvix se recomienda la vacunación de las niñas de 9 a 14 años antes del comienzo de las relaciones sexuales. Los programas de vacunación podrán utilizar esquemas de 1 o 2 dosis.

- La opción de uso de una única dosis se fundamenta en la muy alta eficacia de ese esquema en mujeres hasta los 20 años, observada en ensayos clínicos de alta calidad.
- Desde la perspectiva de salud pública se recomienda la opción de uso de una dosis respecto de la de 2, indicación fuera de la ficha técnica, por el alto nivel de protección individual que confiere, por ser más eficiente, más fácil de implantar y consumir menos recursos.
- Es incierto si quedarán protegidas las personas inmunodeprimidas con un esquema reducido de vacunación. Hasta no disponer de más evidencias, e independientemente de su edad, deberán recibir al menos dos dosis, e idealmente tres, siempre que sea factible desde una perspectiva programática.
- Aconseja, además, que se genere evidencia adicional acerca de la pauta reducida en varones.

Previo a la adopción de una postura por parte de la OMS, las consideraciones del SAGE se han sintetizado en su órgano oficial de expresión⁵⁸. Entre los aspectos más destacables se incluyen: 1) las recomendaciones para niñas son aplicables a los niños mientras se genera evidencia adicional de seguridad e inmunogenicidad de una única dosis en varones, y 2) debe generarse más evidencia sobre la inmunogenicidad, la eficacia y la duración de la protección de una sola dosis de vacuna en niñas de 9 a 14 años. Después de las recomendaciones del SAGE, algunos países están valorando el paso a una dosis. Cabo verde ha sido el primer país en adoptar la pauta de una dosis en junio de 2022⁵⁹

Una revisión Cochrane⁶⁰ actualizada entre febrero 2019 y enero 2022, que también se utilizó en la evaluación del SAGE, incluyó 59 estudios de los que 4 eran ensayos clínicos aleatorizados, 4 análisis *post-hoc* de ensayos clínicos, un ensayo de un solo brazo y 50 estudios observacionales, de los que 24 eran de nueva aparición desde la última revisión.

El hallazgo clave al comparar esquemas de una dosis frente a ninguna fue disponer de evidencia de la eficacia frente a la infección por tipos vacunales incluidos en las vacunas de dos y nueve tipos en el ensayo KEN SHE y de cuatro tipos en el India IARC 4vHPV trial. En cuanto a la inmunogenicidad hay evidencias sólidas de que una dosis de vacuna induce mayores títulos de anticuerpos frente a VPH 16 y 18 respecto a ninguna dosis a los 5 años de seguimiento. También hay sólidas evidencias de que una dosis induce mayor duración del título de anticuerpos respecto a la no vacunación hasta 11 años de seguimiento. Respecto a las infecciones, hay certidumbre de que una dosis produce una gran reducción de infecciones por tipos incluidos en la vacuna de manera persistente en relación con la no vacunación, hasta 18 meses de seguimiento.

En la comparación de inmunogenicidad e infección de 1 dosis frente a 2 o 3, la revisión sistemática Cochrane destaca: 1) hay alta certidumbre en las evidencias de que 1 dosis de vacuna genera menores medias geométricas de anticuerpos respecto a 2 y 3 dosis, hasta al menos cinco años, 2) hay alta certidumbre en las evidencias de que 1, 2 o 3 dosis de vacuna inducen altas y similares tasas de seropositividad y además se mantienen hasta al menos once años, y 3) al comparar 1 dosis de vacuna con 2 o con 3, en relación a las infecciones persistentes, son pocas las evidencias respecto a que sean nulas o muy escasas las diferencias entre ellas.

De los artículos observacionales revisados por la Cochrane se pueden destacar tres:

- Uno de ellos revisó las muestras de citología de cérvix en mujeres norteamericanas de 20 a 29 años que acudieron desde 2006 a revisiones rutinarias periódicas en dos aseguradoras⁶¹. De 4.629 mujeres, 1.052 no habían recibido ninguna dosis de vacuna y 2.610, 304 y 303 recibieron 3, 2 y 1 dosis, respectivamente. La prevalencia de tipos vacunales en no vacunadas fue del 7,4% y del 1,7%, 1,0% y 1,0% en las que habían recibido 1, 2 y 3 dosis, respectivamente. En las mujeres que recibieron la primera dosis de vacuna tetravalente con 18 años o menos, las ratios de prevalencia ajustadas para 1, 2 o 3 dosis fueron 0,06 (0,01-0,42), 0,05 (0,01-0,39) y 0,06 (0,04-0,12), respectivamente.

- En el segundo⁶² se vincularon los datos de los registros de cribado de cérvix con los de vacunación frente a VPH de mujeres australianas que habían cumplido los quince años en el momento de recibir la vacuna. Las mujeres pasaron el cribado entre abril 2007 y diciembre 2014 y se analizó la efectividad de la vacuna tetravalente frente a CIN3+ por cualquier tipo de VPH teniendo en cuenta el número de dosis recibidas. El estudio incluyó 250.648 mujeres de las que 48.845 no habían recibido ninguna dosis, 174.995 tres dosis, 18.190 dos dosis y 8.618 una dosis. El HR ajustado fue significativamente inferior para todos los grupos que recibieron al menos una dosis en relación con las no vacunadas (1 dosis: HR 0,65; 0,52-0,81, 2 dosis: HR 0,61; 0,52-0,72 y 3 dosis HR: 0,59; 0,54-0,65). Tras el ajuste por la edad de la vacunación en el grupo de vacunadas, la HR ajustada en las que recibieron 1 y 2 dosis fue comparable al HR de las que recibieron tres dosis (1 dosis HR 1,01; 0,81-1,26 y 2 dosis HR 1,00; 0,85-1,17).
- El último es un estudio de ámbito nacional con diseño de cohortes en mujeres de 17 a 25 años residentes en Dinamarca entre 2006 y 2016, que recibieron la vacuna tetravalente. Se investigaron los diagnósticos de neoplasia cervical intraepitelial grado II o superior (CIN2+). La cohorte incluyó 590.083 mujeres de las que el 36% recibieron la vacuna antes de los 16 años y, entre ellas, el 19% recibieron menos de 3 dosis. Del total, 5.661 tenían un diagnóstico de CIN3+. En comparación con las mujeres no vacunadas, y tras 1 dosis de vacuna, la ratio de las tasas de incidencia fue 0,38 (0,14-0,98), 0,38 (0,22-0,66) tras 2 dosis y 0,37 (0,30-0,45) tras 3 dosis. Los resultados al analizar los casos de CIN2+ fueron similares⁴⁷.

En el Reino Unido, el *Joint Committee on Vaccination and Immunization* (JCVI) abordó en febrero de 2022 el paso de 2 a 1 dosis de vacuna frente al virus del papiloma humano⁶³. Para emitir su recomendación solicitó un informe al subcomité correspondiente, *JCVI HPV Subcommittee*⁶⁴, entre cuyas conclusiones de junio de 2020 destacaban el que no se disponía de razones convincentes para mantener un esquema de 3 dosis en personas de quince o más años, incluidos los HSH, aunque la evidencia ya apuntaba a esquemas de 1 dosis para las vacunas bi y tetravalentes.

En diciembre de 2021, el JCVI⁶⁵ revisó los datos procedentes de los estudios DoRIS, KEN SHE, Delayed Booster Study DEBS, además de actualizar una revisión sistemática de la efectividad de la vacuna VPH según el número de dosis. Tras esa reunión, los miembros del Comité estuvieron de acuerdo en que había evidencias suficientes para aconsejar dar el paso a pautas de 1 dosis en población de catorce años o menos. Estas evidencias incluían datos de eficacia a diez años con vacunas bi y tetravalentes, datos robustos de eficacia a corto plazo de la vacuna nonavalente y datos de inmunogenicidad mantenida y consistente que permitían comparación (*immunobridging*) de la vacuna tetra a la nonavalente. Por otra parte, el nivel de evidencia fue convincente y similar, si no mayor, al que en su momento sustentó pasar de 3 a 2 dosis. Adicionalmente, aconsejó mantener los sistemas de vigilancia en la vida real para monitorizar las tasas de verrugas anogenitales, causada casi en exclusividad por los genotipos 6 y 11, ya que es mucho más corta la historia desde la infección hasta las manifestaciones clínicas.

En febrero de 2022 el *Department of Health & Social Care*⁶³ publicó el informe del JCVI en el que confirmaba que los últimos datos indicaban que era probable que una dosis de la vacuna nonavalente proporcionará una alta eficacia para todos los tipos vacunales, similar a la alcanzada con las otras dos vacunas. Como conclusiones destacaban que: 1) se dispone de evidencias suficientes para aconsejar un cambio de dos dosis a una en el programa rutinario de vacunación de los adolescentes hasta los catorce años inclusive, y 2) el consejo es provisional en espera de consultas con las instituciones interesadas.

Un informe del *JCVI HPV Subcommittee* con fecha mayo 2022, que recogía los comentarios de esas partes interesadas, afirmaba que era muy pronto para hacer el cambio de esquema a una dosis, que no había evidencias de protección más allá de los doce años y que sería mejor esperar a la finalización de los estudios en marcha. No obstante, el JCVI, en julio 2022, considera que la evidencia actual es muy potente como para afirmar que la protección alcanzada por una dosis es similar a la alcanzada con dos. Añade que la larga duración de la protección tras una dosis, ya constatada a lo largo de más de diez

años, se asocia a un nivel estable de anticuerpos y que no es biológicamente plausible un descenso brusco de su nivel en los siguientes años⁶⁶. Adicionalmente, admite que no hay razones para dudar de que la protección conferida por una dosis vale tanto para niñas como para niños.

En espera de la decisión definitiva por parte de la UKHSA, de *NHS England* y del DHSC, el JCVI aconseja los siguientes esquemas para el programa de vacunación frente al virus del papiloma humano: a) una dosis de vacuna para el programa sistemático del adolescente y de los HSH hasta los 25 años, b) un esquema de dos dosis para los HSH de 25 o más años, y c) un esquema de tres dosis para inmunodeprimidos y para VIH+.

Extensión del intervalo en la pauta de dos dosis

Con la vacunación COVID-19 se ha confirmado un concepto ya conocido en la vacunología, que consiste en que el alargamiento del intervalo entre dosis de una pauta vacunal, suele acompañarse de una mejora en la respuesta inmunitaria, que habitualmente refleja una protección más potente y duradera frente a la infección y sus consecuencias.

Las fichas técnicas actuales de las vacunas frente a VPH admiten un intervalo habitual de entre 6 y 12 meses, siendo válido entre 5 y 13 meses.

En un ensayo clínico⁶⁷, se observó que los niños y niñas entre 9 y 14 años que se vacunaban con una pauta de 2 dosis separadas por 12 meses, presentaban una respuesta inmunitaria más potente (2 veces el título de anticuerpos) que los que recibían 2 dosis separadas por 6 meses.

En el ensayo clínico DEBS study (*DElayed Booster Study*), actualmente en marcha, se pretende analizar si el distanciamiento de la segunda dosis puede mejorar la respuesta inmunitaria.

5.1. Conclusiones

- Hasta ahora solo se han publicado datos de un ensayo clínico aleatorio con diseño *ad-hoc* para medir la eficacia de una dosis de vacuna bi o nonavalente frente a la infección persistente en cérvix en mujeres. La eficacia ha sido superior al 97% mientras que la duración de la protección frente a la infección persistente es, hasta la fecha, de 18 meses. Está en marcha la ampliación del periodo de seguimiento.
- Otros ensayos clínicos también han mostrado la eficacia de una dosis, con una duración de hasta 11 años, aunque sin diseño específico para evaluar ese objetivo.
- Varios estudios observacionales han mostrado efectividad similar para esquemas de 1 y 2 dosis respecto de 3.
- Hasta la fecha no hay estudios en varones con una dosis, ni de eficacia frente a lesiones precancerosas o cáncer de otras localizaciones diferentes al cuello de útero, como ano o área orofaríngea, y contra otros genotipos diferentes a 16/18.
- No hay datos de esquemas reducidos en pacientes inmunodeprimidos, recomendándose en ellos mantener la pauta original de vacunación.
- Se deberían establecer y reforzar, en su caso, los sistemas de vigilancia específicos de las patologías asociadas a la infección por VPH si se decidiera cambiar a una pauta de una dosis.
- En los dos-tres próximos años se esperan publicaciones de estudios con datos robustos en cuanto a pautas de vacunación de una dosis.
- Los Comités Asesores de Vacunación SAGE de la OMS y JCVI del Reino Unido han mostrado su opinión favorable a los esquemas de una dosis de vacuna en preadolescentes. El comité JCVI aconsejó, en julio de 2022, incluir la pauta de una dosis en el programa de vacunación sistemático en adolescentes de ambos sexos.

- El paso a esquema de una dosis tendría un impacto presumiblemente positivo en la estrategia de vacunación universal, alcanzándose mejores coberturas de vacunación. Además, se pueden aprovechar los recursos para la población diana que no ha recibido ninguna dosis en lugar de implantar estrategias de captación para completar pautas de dos dosis.

6. Estrategias de vacunación frente a VPH en países de nuestro entorno

La inclusión de los varones en los programas de vacunación frente a VPH comenzó a debatirse por parte de los diferentes comités asesores de vacunación internacionales en los primeros años tras la autorización de la vacuna, tras ponerse de manifiesto la carga de la enfermedad^{68,69,70,71} que afecta a ambos sexos (cáncer de cabeza y cuello, cáncer anal o las verrugas anogenitales) y la protección comunitaria observada en los programas de vacunación.

El primer país que la introdujo en el calendario sistemático en varones a nivel mundial fue EE.UU. en 2011, tras la recomendación por la ACIP⁷² (*Advisory Committee on Immunization Practices*) y una vez que la FDA autorizó la extensión del uso de la vacuna tetravalente (Gardasil)⁷³ en varones entre 9 y 26 años para la prevención del cáncer anal (causados por los genotipos 6, 11, 16, y 18) y de las verrugas anogenitales (causadas por el 6 y 11). En segundo lugar, Australia incluyó a los varones en su programa de vacunación frente a VPH en 2013, seis años después de la puesta en marcha de este programa dirigido a niñas y mujeres entre los 12-26 años en 2007⁷⁴. En tercer lugar, Canadá⁷⁵ incorporó a los varones en su programa de vacunación frente a VPH en 2013-2014 comenzando en algunas regiones y extendiéndose a nivel nacional en el año 2017-2018. La pauta de vacunación utilizada en estos tres países se puede consultar en la tabla 10.

A fecha de este informe, 47 países en todo el mundo han introducido a los varones en sus programas de vacunación sistemática. En Centroamérica y Sudamérica, se recomienda la vacunación universal en 14 países: Bahamas, Trinidad y Tobago en 2015, Panamá en 2016, Argentina, Barbados y Brasil en 2017, Antigua y Barbuda en 2018 y Belice, Chile, Dominica, Guyana, Saint Kitts and Nevis, Saint Lucia y Uruguay en 2019^{19,76}.

En la Región Europea de la OMS cada vez más países en los últimos años también se han sumado a esta estrategia de vacunación universal frente a VPH incluyendo como población diana ambos sexos entre los 9-14 años^{19,76}.

Entre los primeros países de la Región Europea de la OMS que incluyeron a los varones en sus programas de vacunación nacionales fueron Austria en 2014, Israel en 2015, Croacia, Suiza y Turkmenistán en 2016, Noruega, República Checa e Italia en 2018, y Alemania, Bélgica, Dinamarca, Irlanda, Luxemburgo y Reino Unido en 2019. Posteriormente, en 2020 se unieron Chipre, Finlandia, Francia, Hungría, Mónaco, Portugal, Suecia, en 2021 Eslovenia y en 2022 Grecia, Letonia y Países Bajos (Tablas 8 y 9). Actualmente, hasta julio de 2022, 25 de los 53 países de esta Región (47%) han extendido la vacunación a varones de entre los 9 y los 14 años de edad, de los que once lo han llevado a cabo desde 2020, durante la pandemia COVID-19. En estos 25 países la vacunación en varones está incluida en los calendarios sistemáticos y está financiada total o parcialmente. Algunos países, como por ejemplo Francia (2018-2020) e Italia (2017-2018), comenzaron incluyendo grupos específicos de varones como HSH e inmunodeprimidos y, posteriormente, ampliando a un abordaje universal (Tablas 8 y 9).

Además del aumento de la carga de enfermedad en ambos sexos y la protección comunitaria, otras razones han llevado a los diferentes países a tomar la decisión de implantar la vacunación universal.

En países donde las coberturas de vacunación en niñas eran altas, como en el Reino Unido, donde estaban por encima de 85%, las decisiones se basaron en reevaluaciones del programa dirigido a poblaciones de riesgo y estudios de coste-efectividad⁷⁷.

Aunque los primeros países en introducir la vacunación frente a VPH en varones fueron EEUU, Australia y Canadá, a continuación, se repasan algunas de los fundamentos para introducir esta estrategia en países más próximos a España.

- El Reino Unido fue uno de los primeros países europeos en introducir el programa de vacunación frente a VPH dirigido a mujeres en 2008, alcanzando altas coberturas en los tres años siguientes⁷⁸. En 2012, aunque las altas coberturas en niñas se consideraban suficientes para proporcionar

protección indirecta sobre los niños⁷⁹, el JCVI se planteó la inclusión de la vacunación en varones de manera selectiva, especialmente en grupos específicos que no se beneficiarían de este efecto como los HSH. En noviembre de 2015, este Comité recomendó que se llevara a cabo un programa de vacunación frente a VPH con pauta de tres dosis dirigido a HSH de hasta 45 años⁸⁰ que asistían a clínicas de salud sexual y VIH, sujeto a la adquisición de la vacuna y al acuerdo de un precio rentable para el programa. Para realizar esta recomendación se apoyó en un análisis llevado a cabo para determinar el impacto y coste-efectividad de la vacunación frente a VPH en HSH en Inglaterra⁸¹. Además, seguidamente, la agencia de salud pública de Inglaterra (PHE) llevó a cabo un estudio piloto para evaluar⁸² la aceptación, factibilidad, equidad, captación e impacto de este programa, de cara a evaluar el futuro programa a nivel nacional. Los resultados de este estudio piloto mostraron una cobertura de vacunación del 45,5% de los atendidos en estas clínicas, que descendía al aumentar la edad y que era mayor en las zonas rurales. Basados en los resultados de este estudio, en abril de 2018, comenzó a implantarse el programa nacional de vacunación añadiendo esta nueva indicación de vacunación frente a VPH selectiva en HSH. Posteriormente, el JCVI evaluó la eficiencia de la inclusión de todos los niños en el programa de vacunación y actualizó su decisión, concluyendo que sería una estrategia coste-efectiva. En julio de 2018, el JCVI^{77,83} extendió la recomendación de vacunación frente a VPH a todos los niños entre 12 y 13 años. Esta decisión se apoyó en los resultados de una nueva evaluación económica⁸⁴, tras modificación de la metodología respecto al estudio anterior de 2008 con un ajuste de la tasa de descuento y horizonte temporal⁸⁵, resultando, ahora sí, que la vacunación independientemente del sexo en preadolescentes era coste-efectiva.

- Alemania, valoró la incorporación de los varones al programa de vacunación frente a VPH como una estrategia que podría producir un aumento en las coberturas de vacunación, que no alcanzaba el 45% en niñas⁸⁶. Por esto, en 2018, el STIKO (*Ständige Impfkommission*, Comisión Permanente de Vacunación de Alemania) recomendó^{87,88,89} la inclusión de los varones entre 9 y 14 años. Entre otras razones se apoyaron en los resultados del modelo epidemiológico y económico^{90,91} desarrollado para evaluar la eficiencia de esta estrategia de vacunación. Los resultados del modelo demostraron que se podrían prevenir, con un horizonte temporal de 100 años, 22.122 casos de cáncer de cuello uterino y 25.226 casos de otros carcinomas asociados a VPH (en hombres y mujeres) si se alcanzaba una cobertura de vacunación frente a VPH de un 22,3% de los niños y se mantuvieran en un 45% las coberturas de vacunación en niñas. Además, consideraron que mejoraría la aceptación de la vacunación frente a VPH, tal y como demostró un estudio previo realizado en Canadá⁹². Desde el punto de vista de la igualdad de género, la vacunación VPH en varones permitiría a niños y hombres protegerse frente a verrugas genitales y cánceres asociados a VPH independientemente de las coberturas alcanzadas en mujeres. Desde el punto de vista de equidad se consideraba que la responsabilidad social de la reducción de las enfermedades y cánceres asociados a VPH corresponde a ambos sexos. También se consideró la protección anticipada de los varones vacunados en edad escolar en caso de que en un futuro formaran parte de grupos de alto riesgo de contagio por VPH como los HSH.
- En Noruega, el *Norwegian Institute for Public Health (Folkehelseinstituttet)*⁹³, en 2018, decidió introducir un programa de vacunación frente a VPH independiente del sexo, basado en razones similares a las comentadas en los anteriores países. Así, los argumentos que llevaron a tomar esta decisión fueron el aumento observado en la carga de la enfermedad en población masculina, especialmente en el caso de cánceres orofaríngeos, la corresponsabilidad de ambos sexos en la reducción de la prevalencia de infección por VPH, la protección de grupos específicos de hombres, como el colectivo de HSH, que no se benefician de la vacunación de las niñas y la protección indirecta de niñas no vacunadas que pueden ser sus parejas sexuales.

Tabla 8. Vacunación frente a VPH en calendario sistemático de los países de la UE/EEE (actualización 8 julio de 2022)^{18,19,94}

| | MUJERES | | | HOMBRES | | |
|-----------------|---|---------------------------------------|-----------------|---------------------|---------------------------------------|-----------------|
| | Año de introducción | Edad diana actual según la estrategia | | Año de introducción | Edad diana actual según la estrategia | |
| | | Estrategia primaria | Captación | | Estrategia primaria | Captación |
| Alemania | 2007 | 9-14 años | <18 años | 2019 | 9-14 años | <18 años |
| Austria | 2014 | 9 años | 9-15 años | 2014 | 9 años | 9-15 años |
| Bélgica | 2007 | 12 o 13 años según la región | < 19 años | 2019 | 12 o 13 años según la región | |
| Bulgaria | 2012 | 10-13 años | - | | - | - |
| Chipre | 2016 | 11 años | - | 2020 | 11 años | - |
| Croacia | 2016 | 13 años | - | 2016 | 13 años | |
| Dinamarca | 2009 | 12 años | <18 años | 2019 | 12 años | - |
| Eslovaquia | No incluida en el programa nacional de vacunación | | | | | |
| Eslovenia | 2009 | 11 años | - | 2021 | 11 años | - |
| España | 2007 | 12 años | <19 años | - | - | - |
| Estonia | 2018 | 12 años | 13-14 años | - | - | - |
| Finlandia | 2013 | 10-12 años | <18 años | 2020 | 10-12 años | < 18 años |
| Francia | 2007 | 11-14 años | 15-19 años | 2020 | 11-14 años | 15-19 años |
| Grecia | 2008 | 9-11 años | <18 años | 2022 | 9-11 años | <18 años |
| Hungría | 2014 | 12 años | - | 2020 | 12 años | - |
| Irlanda | 2010 | 12 años | - | 2019 | 12 años | - |
| Islandia | 2011 | 12 años | - | - | - | - |
| Italia | 2008 | 11 años | Según la región | 2018 | 11 años | Según la región |
| Letonia | 2010 | 12 años | 13-18 años | 2022 | 12-14 años | - |
| Lituania | 2016 | 11 años | - | - | - | - |
| Luxemburgo | 2008 | 9-13 años | - | 2019 | 9-13 años | - |
| Malta | 2013 | 12 años | - | - | - | - |
| Noruega | 2009 | 12 años | <20 años | 2018 | 12 años | - |
| Países Bajos | 2010 | 10 años | 11-18 años | 2022 | 10 años | 11-18 años |
| Polonia | No incluida en el programa nacional de vacunación | | | | | |
| Portugal | 2008 | 10 años | - | 2020 | 10 años | - |
| República Checa | 2012 | 13 años | - | 2018 | 13 años | - |
| Rumanía | 2020 | 11-14 años | - | - | - | - |
| Suecia | 2010 | 10-12 años | <18 años | 2020 | 10-12 años | - |

Tabla 9. Vacunación frente a VPH en calendario sistemático de otros países de la Región Europea de la OMS (actualización 8 julio de 2022)^{18,19,94}

| | MUJERES | | | HOMBRES | | |
|-----------------------------|---|---------------------------------------|------------|---------------------|---------------------------------------|------------------------|
| | Año de introducción | Edad diana actual según la estrategia | | Año de introducción | Edad diana actual según la estrategia | |
| | | Estrategia primaria | Captación | | Estrategia primaria | Captación |
| Albania | No incluida en el programa nacional de vacunación | | | | | |
| Andorra | 2014 | 12 años | - | - | - | - |
| Armenia | 2017 | 13 años | - | - | - | - |
| Azerbaiyán | No incluida en el programa nacional de vacunación | | | | | |
| Bielorrusia | No incluida en el programa nacional de vacunación | | | | | |
| Bosnia y Herzegovina | No incluida en el programa nacional de vacunación | | | | | |
| Georgia | 2019 | 10-12 años | - | - | - | - |
| Israel | 2013 | 13 años | <18 años | 2015 | 13 años | <18 años |
| Kazajistán | No incluida en el programa nacional de vacunación | | | | | |
| Kirguistán | No incluida en el programa nacional de vacunación | | | | | |
| Macedonia del Norte | 2009 | 12 años | - | - | - | - |
| Mónaco | 2011 | 11-14 años | <20 años | 2020 | 11-14 años | <20 años |
| Montenegro | No incluida en el programa nacional de vacunación | | | | | |
| Reino Unido | 2008 | 12-13 años | <26 años | 2019 | 12-13 años | <26 años (HSH<46 años) |
| Moldavia | 2018 | 10 años | 11-14 años | - | - | - |
| Rusia | No incluida en el programa nacional de vacunación | | | | | |
| San Marino | 2008 | 11-14 años | - | - | - | - |
| Serbia | No incluida en el programa nacional de vacunación | | | | | |
| Suiza | 2008 | 11-14 años | 15-19 años | 2016 | 11-14 años | 15-19 años |
| Tayikistán | No incluida en el programa nacional de vacunación | | | | | |
| Turkmenistán | 2016 | 9 años | - | 2016 | 9 años | - |
| Turquía | No incluida en el programa nacional de vacunación | | | | | |
| Ucrania | No incluida en el programa nacional de vacunación | | | | | |
| Uzbekistán | 2019 | 9 años | 12-14 años | - | - | - |

Tabla 10. Estado actual de vacunación frente al VPH en EEUU, Australia, N. Zelanda y Canadá 18-19⁹⁴

| | MUJERES | | | HOMBRES | | |
|----------------------|---------------------|---------------------------------------|-----------------------|-------------------------------|---------------------------------------|------------------------|
| | Año de introducción | Edad diana actual según la estrategia | | Año de introducción | Edad diana actual según la estrategia | |
| | | Estrategia primaria | Captación | | Estrategia primaria | Captación |
| EEUU | 2007 | 11-12 años | 12-26 años | 2011 | 11-12 años | 12-26 años |
| Australia | 2007 | 12 - 13 años | <20 años | 2013 | 12-13 años | <20 años |
| Canadá | 2007 | 12 años (varía según la región) | Varía según la región | 2013 (total nacional en 2017) | -Varía según la región | -Varía según la región |
| Nueva Zelanda | 2008 | 11-12 años (vacunación escolar) | 9-26 años | 2017 | 11-12 años | 9-26 años |

6.1. Conclusiones

- Actualmente una alta proporción de países de la Región Europea de la OMS (39 de 53, un 73,6%) incluyen la vacunación frente a VPH en niñas adolescentes en el calendario de vacunaciones sistemáticas. Mientras, casi la mitad (25 de 53 países, un 47%) hacen un abordaje universal incluyendo a ambos sexos en los programas nacionales de vacunación sistemática. Estos programas están financiados total o parcialmente.
- Por otro lado, un 36% de los países (19 de 53) realizan actualmente captación de mujeres y un 21% (11 de 53) realizan captación de los varones, en general hasta los 18 años de edad. Todos los países que realizan captaciones también lo financian dentro de sus programas total o parcialmente.
- Entre las razones que han promovido la inclusión de los varones en los programas de vacunación frente a VPH se encuentran el aumento de la carga de enfermedad que afecta a ambos sexos, la protección comunitaria observada, la equidad en los programas en términos de corresponsabilidad social para tratar de reducir las enfermedades y cánceres asociados al VPH y la igualdad de género al proteger tanto a niños como a niñas directamente.

7. Efectividad, impacto poblacional, protección comunitaria

7.1. Efectividad e impacto poblacional frente a infección, verrugas anogenitales y CIN2+

En 2019 se publicó una revisión sistemática y metaanálisis cofinanciada por la OMS sobre el impacto poblacional y la protección comunitaria de los programas de vacunación sistemática de niñas y mujeres frente al VPH. El estudio comparó la frecuencia y estimó el riesgo relativo (RR) de infección genital por VPH, verrugas anogenitales y lesiones CIN2+ en el periodo prevacuna y posvacuna, actualizando un trabajo realizado en 2015 que evaluaba un periodo de seguimiento de 4 años tras la implantación de la vacunación frente al VPH. En ese trabajo se incluyen un total de 65 artículos (23 para la infección, 29 para verrugas anogenitales y 13 para CIN2+), con datos de 60 millones de personas y un seguimiento de hasta 8 años posvacunación (9 años en el caso de lesiones CIN2+).

Respecto a la infección, después de 5 a 8 años desde la vacunación, la prevalencia de infección por VPH 16 y 18 descendió un 83% (RR 0,17, IC95% 0,11–0,25) entre las adolescentes de 13 a 19 años, un 66% (RR 0,34, IC95% 0,23–0,49) entre las mujeres de 20 a 24 años y un 37% (RR 0,63, IC95% 0,41–0,97) entre las de 25 a 29 años, que en su mayoría no habían sido vacunadas, indicando protección comunitaria de la vacunación. También se observó un descenso de la infección por VPH 31, 33 y 45 entre las adolescentes de 13 a 19 años del 54% (RR 0,46, IC 95% 0,33–0,66), indicando protección cruzada parcial de las vacunas bivalente y tetravalente frente a estos genotipos. El descenso de la infección fue mayor entre los estudios con 5 a 8 años de seguimiento respecto a los de 1 a 4 años y se observó un ligero aumento, aunque no estadísticamente significativo, en la prevalencia de infección entre los genotipos de alto riesgo no vacunales (en los que no se ha descrito tampoco protección cruzada). En general se observó una mayor reducción en aquellos estudios realizados en países con una cobertura de vacunación $\geq 50\%$. En la revisión, solo dos estudios describieron la infección por VPH en varones, mostrando una reducción no estadísticamente significativa del 65% respecto a los genotipos 16 y 18 en adolescentes de 16 a 19 años tras 4 años del inicio del programa en niñas/mujeres.

El descenso de la prevalencia de verrugas anogenitales se observó en ambos sexos, en poblaciones en las que se administró la vacuna tetravalente. En mujeres de 15 a 19 años el descenso fue del 67% (RR 0,33, IC95% 0,24–0,46), en las de 20 a 24 del 54% (RR 0,46, IC95% 0,36–0,60) y en las de 25 a 29 del 31% (RR 0,69, IC95% 0,53–0,89); entre varones de 15 a 19 años no vacunados el descenso fue del 48% (RR 0,52, IC95% CI 0,37–0,75) y en los de 20 a 24 el descenso fue del 32% (RR 0,68, IC95% 0,47–0,98), indicando protección comunitaria. Los descensos observados fueron mayores y más rápidos en los países o regiones que vacunaron varias cohortes (principalmente a través de estrategias de *catch-up*) y que alcanzaron coberturas de vacunación $\geq 50\%$.

Finalmente, en la revisión se aborda el impacto frente a CIN2+ en las mujeres que acuden a cribado tras un periodo de vacunación de 5 a 9 años, observándose una reducción en las adolescentes de entre 15 y 19 años del 51% (RR 0,49, IC95%: 0,42; 0,58) y entre las mujeres de 20 a 24 años del 31% (RR 0,69, IC95%: 0,57; 0,84). En el mismo periodo de tiempo se observó un aumento significativo de CIN2+ en el grupo de 25 a 29 años del 19% (RR 1,19, IC95%: 1,06; 1,32), grupo de edad en el que la mayoría de las mujeres no están vacunadas, y un aumento en el grupo de 30 a 39 años del 23% (RR 1,23, IC95%: 1,13; 1,34).

Varios estudios publicados tras esta revisión sistemática presentan resultados similares; un estudio evaluó el efecto añadido de la vacunación universal implantada en Australia sobre las verrugas anogenitales en mujeres y hombres heterosexuales con datos de vigilancia del periodo 2004 a 2018⁹⁵. Australia introdujo la vacunación frente al VPH en mujeres en 2007 y en varones en 2013. A finales de 2018 todas las cohortes de mujeres hasta los 38 años y de hombres hasta los 21 años eran población diana para la vacunación frente al VPH. El estudio incluyó 121.000 hombres y 116.000 mujeres en el análisis, observándose una reducción del 58% (razón prevalencia de 0,42, IC95% 0,40–0,44) en mujeres y del 45% (0,55, IC95% 0,53–0,57) en hombres heterosexuales después de la introducción de la vacuna en 2007. La mayor reducción se observó en los grupos de edad más jóvenes con una reducción del 80%

y del 70% en mujeres y hombres de 15 a 20 años, respectivamente. Aunque tras la vacunación de mujeres se observó una reducción de verrugas anogenitales importante en mujeres y hombres de 15 a 20 años, del 68% y 49%, respectivamente, la reducción fue superior tras la introducción de la vacunación en varones, del 93% y 89%, respectivamente, aunque el mayor descenso se había producido de forma clara durante todo el periodo de vacunación exclusivamente a mujeres. Esta reducción de verrugas anogenitales no se ha observado en HSH⁹⁶.

Otro estudio publicado en 2022⁹⁷ evaluó las lesiones preneoplásicas de vulva, vagina y ano en adolescentes y adultos jóvenes después de la introducción de la vacuna frente al VPH en EE.UU. El estudio examinó las tasas de incidencia de lesiones de alto grado (grado 3) vulvar, vaginal y anal de personas entre 15 y 39 años en el periodo 2000 a 2017. Las tasas de lesiones vulvares de alto grado descendieron un 21% anual en las mujeres de 15 a 19 años después de la introducción de la vacuna, las lesiones vaginales descendieron un 19,1% anual en las mujeres de 15 a 29 años y las tasas de lesiones alto grado anales permanecieron estables en el periodo estudiado a diferencia del aumento observado en el periodo prevacunado.

Un estudio llevado a cabo en Países Bajos entre 2009 y 2017 evaluó los posibles beneficios tanto en hombres como en mujeres no vacunadas de un programa de vacunación frente a VPH con vacuna bivalente en niñas⁹⁸. El estudio, realizado cada dos años, reclutó en clínicas de salud sexual un total de 6.354 mujeres y 2.414 hombres heterosexuales de edades entre los 16 y 24 años, observándose un descenso anual de la prevalencia de infección por VPH 16 y 18 del 12,6% (IC 95% 10,6-14,5) en todas las mujeres, del 13% en hombres heterosexuales (IC95%: 8,3-17,5) y del 5,4% en mujeres no vacunadas (IC95%: 2,9-7,8). Durante el periodo de estudio se observó un aumento de la frecuencia de infección por genotipos no incluidos en la vacuna como el 56 para todas las mujeres y el 52 en las no vacunadas.

No habiéndose demostrado hasta la fecha que la vacunación induzca un reemplazo de genotipos^{99,100}, recientemente se ha publicado un análisis del seguimiento a 7-11 años del ensayo clínico de la vacuna bivalente en Costa Rica (*Costa Rica HPV Vaccine Trial*) en el que se ha evidenciado una eficacia negativa de la vacuna frente a CIN2+ atribuible a genotipos no prevenibles por la vacuna (eficacia del -71,2%; IC95%: -164,0 a -12,5), con una estimación de 9,2 casos de CIN2+ adicionales por 1.000 en vacunadas atribuibles a estos genotipos. No obstante, el número de casos de CIN2+, independientemente del genotipo en vacunadas, fue inferior al de no vacunadas (diferencia absoluta de tasas de -13,6 por 1.000)¹⁰¹. Este hecho apunta a un fenómeno de desenmascaramiento clínico[‡] de los casos de CIN2+ causados por los genotipos no prevenibles por la vacuna que tienen como principal característica un menor potencial de evolucionar a cáncer debido a su menor carcinogenicidad y una menor velocidad de progresión en relación a los tipos vacunales.

En España se han realizado varios estudios que evalúan la efectividad o el impacto de la vacunación frente a las verrugas anogenitales:

- Un estudio publicado en 2021 con datos de la Comunidad Valenciana midió la efectividad de las vacunas VPH en la prevención de verrugas genitales en mujeres de 14 a 23 años, estimándose la efectividad vacunal de la pauta de tres dosis de vacuna tetravalente en un 74% (IC95 68-79), no observándose protección en las vacunadas con vacuna bivalente³⁸.

[‡] La hipótesis es que en las mujeres vacunadas se reducen los tratamientos escisionales en el cérvix por enfermedad asociada a los genotipos vacunales y, por tanto, hay un mayor número de mujeres a riesgo con la zona de transformación cervical intacta. Esto conlleva a un aumento de CIN2+ causados por los genotipos no prevenibles por la vacuna que, en no vacunadas, habrían sido eliminados por el tratamiento escisional tras desarrollar lesiones por los genotipos vacunales, o se habrían adquirido después del tratamiento, pero no habrían progresado por haberse eliminado el tejido del cérvix.

- Otro estudio realizado también en la Comunidad Valenciana y publicado en 2017 presentó resultados similares respecto a la efectividad de las vacunas frente a las verrugas genitales. Este estudio tiene como característica ser el primer estudio de efectividad publicado con datos españoles¹⁰².
- Un tercer estudio evaluó en Cataluña el impacto del programa de vacunación con vacuna tetravalente llevado a cabo en una sola cohorte respecto a las verrugas anogenitales tanto en mujeres como en hombres. El programa se implantó en 2008 en la cohorte de niñas de 11 años con coberturas vacunales superiores al 80%. En las mujeres de 16 a 19 años se observó un descenso del 61% en la incidencia de verrugas anogenitales en el periodo de 2012 a 2016, con una disminución anual del 19,4% (IC95%: -30,-7,3). A diferencia de lo observado para las verrugas genitales, se describió un aumento de la incidencia del herpes genital en dichas mujeres entre 2009 y 2016. En los hombres de 20 a 22 años se observó una tendencia creciente anual del 17% en el periodo 2009-2013, con un cambio de tendencia entre 2013 y 2016 (reducción anual del 4,5% (IC95%: -14,6, 9,5), y en los hombres de 23 a 25 años se observó un patrón similar, con una tendencia creciente anual del 16% en el periodo 2009-2014, con un cambio de tendencia entre 2014-2016 (reducción anual del 6,0% (IC95%: -18,4, 8,3), mientras que la incidencia del herpes genital en ambos grupos de edad fue creciente durante todo el periodo. El estudio sugiere que incluso programas de vacunación con una cohorte pueden proteger mediante la protección comunitaria a hombres no vacunados³⁷.
- Un estudio realizado en Galicia y publicado en 2018 evaluó la efectividad directa, indirecta y total sobre la infección por VPH de la vacuna bivalente usada en Galicia durante los primeros años de la puesta en marcha del programa de vacunación¹⁰³. El estudio se realizó en el periodo 2014 a 2017, tomando dos grupos de mujeres, las nacidas entre 1989 y 1993 (no diana de la vacunación) y las nacidas en 1994 o después que ya estaban incluidas en el programa de vacunación. La prevalencia de infección por los genotipos 16/18 fue del 9,2% en las mujeres no vacunadas y del 0,8% en las vacunadas, mientras que frente a los genotipos 31/33/45 era del 8,4 y el 1,1% respectivamente. La efectividad directa, indirecta y total para los genotipos 16/18 se estimó en el 94% (IC95%: 72-99), el 30% (IC95% -11, 56) y el 95% (IC95% 79,99), mientras que la observada frente a la infección por genotipos 31/33/45 fue del 83% (IC95% 46,94), -10 (IC95% -88,33) y 84% (IC 95% 54,94) respectivamente.

7.2. Impacto y efectividad en varones de los programas de vacunación de ambos sexos

Además de los efectos observados en los varones por la vacunación en mujeres, los programas de vacunación en varones han reportado efectos beneficiosos. Un estudio realizado en Australia¹⁰⁴ evaluó la prevalencia de infección por VPH en HSH jóvenes después del inicio de la vacunación universal en 2013. Se seleccionaron un total de 400 HSH de entre 16 y 20 años en dos estudios transversales, en 2010-2012 y en un segundo estudio trasversal entre 2017-2018 tras la introducción de la vacunación. La prevalencia de infección por VPH fue del 28% en el periodo prevacunal frente al 7% en el posvacunal, con una razón de prevalencias de 0,24 (IC95% 0,14-0,42).

Un estudio similar realizado en hombres heterosexuales de 17 a 19 años de edad, evaluó la prevalencia de infección de pene por los cuatro genotipos incluidos en la vacuna tetravalente, siendo del 2,6% en el periodo prevacunal y del 0,7% después de introducir la vacunación en varones (razón de prevalencias de 0,28 (IC95%: 0,03-2,62)¹⁰⁵. Los autores concluyen que la prevalencia de la infección en ambos periodos fue baja, lo que podría atribuirse a la protección comunitaria proporcionada por el programa de vacunación en mujeres implantado desde 2007.

Un tercer estudio también realizado en Australia demostró una reducción de la infección por VPH en pene por los cuatro genotipos incluidos en la vacuna durante el periodo 2014 a 2016, en hombres heterosexuales de 16 a 35 años. Se observó una diferencia de prevalencia en el periodo de estudio entre

los menores y mayores de 25 años del 3,1% frente al 13,7% ($p < 0,001$), no encontrándose diferencias respecto a la infección por otros genotipos de alto riesgo no incluidos en la vacuna (16,8% en ≤ 25 años y 17,9% en > 25 años). La reducción de la prevalencia observada respecto a los genotipos incluidos en la vacuna, del 78%, se podría explicar por la protección comunitaria proporcionada por el programa de vacunación en niñas y mujeres con alta cobertura vacunal, abarcando varias cohortes de vacunación, puesto que en el estudio solo los hombres que participaron que tenían entre 16-18 años tuvieron la oportunidad de haber recibido la vacuna en el programa de vacunación en varones¹⁰⁶.

7.3. Efectividad sobre la infección oral y orofaríngea por VPH en ambos sexos

Una revisión sistemática ha evaluado el efecto de la vacuna frente al VPH sobre la infección oral y orofaríngea¹⁰⁷. La revisión incluye nueve estudios con 48.777 participantes (hombres y mujeres), cinco estudios trasversales, un ensayo comunitario aleatorizado y un estudio longitudinal que analizaron la prevalencia de infección por VPH16 o 16/18 y dos estudios de casos y controles que analizaron la presencia de anticuerpos inducidos por la vacuna en fluidos de la mucosa oral/orofaríngea. Se estimó un porcentaje relativo de prevención respecto a infección por VPH derivada de cuatro de los estudios trasversales del 83,9% (IC95%: 66,6; 97,8), un 82,4% en el ensayo comunitario y un 83% en el estudio longitudinal. En la revisión sistemática no se presentan resultados estratificados por sexo.

7.4. Impacto y efectividad frente al cáncer en mujeres

Aunque al inicio de los programas de vacunación frente al VPH se predecía mediante modelos matemáticos que los efectos de la vacuna sobre el cáncer de cuello uterino tardarían en observarse al menos dos décadas¹⁰⁸, lo cierto es que a los 10 años de su implantación varios estudios ya han descrito la protección de la vacuna frente a este tipo de cáncer. Uno de los trabajos más relevantes se publicó a finales de 2021 y revisaba los resultados del programa de vacunación en Inglaterra⁴². El trabajo evalúa los resultados del programa con vacuna bivalente puesta en marcha en septiembre de 2008 con la vacunación sistemática de niñas de 12-13 años y un *catch-up* hasta los 18 años. La evaluación se realizó 10 años después de la puesta en marcha del programa. Comparando con una cohorte de referencia no vacunada, se estimó una reducción del cáncer de cuello de útero diferente/variable según la edad de vacunación: en las cohortes vacunadas entre los 16 y 18 años la reducción fue del 34% (IC95% 25-41), en las cohortes vacunadas entre los 14 y 16 años fue del 62% (IC95% 52-71) y en las vacunadas entre los 12-13 años fue del 87% (IC95% 72-94). Las reducciones correspondientes de CIN3 fueron del 39% (IC95% 36-41), 75% (IC95% 72-77) y 97% (IC 96-98), respectivamente. Se estimó que hasta julio de 2019 se habían evitado un total de 448 casos de cáncer de cuello de útero (IC95% 339-556) y 17.235 CIN3 (IC95% 15.919-18.552) en las cohortes vacunadas. Las coberturas de vacunación con al menos 1 dosis en Inglaterra entre los años 2008 y 2012 oscilaron en la cohorte de vacunación entre el 85,9% y el 90,6%, y entre el 55,6% y el 81,9% en las cohortes de *catch-up*.

En 2020, un año antes, se publicó un estudio con datos procedentes de Suecia, en los que se realizó un seguimiento a partir de los registros demográficos y de salud de las mujeres con edades comprendidas entre los 10 y los 30 años durante el periodo 2006 a 2017¹⁰⁹. En el modelo ajustado, la razón de tasas de incidencia entre las mujeres que recibieron vacuna tetravalente y las no vacunadas fue de 0,12 (IC95% 0,00-0,34) entre las mujeres que se habían vacunado antes de los 17 años y de 0,47 (IC95% 0,27-0,75) en las que se vacunaron entre los 17 y 30 años. Un estudio similar realizado en Dinamarca¹¹⁰ incluyó a las mujeres con edad entre 17 y 30 años durante el periodo 2006 a 2019, para las mujeres vacunadas hasta los 16 años, mostraba una razón de tasas de incidencia de 0,14 (IC95: 0,04-0,53), mientras que las vacunadas entre los 17 y 19 años comparando con no vacunadas presentaron una razón de 0,32 (IC95%: 0,08-1,28). En las mujeres vacunadas entre los 20-30 años la incidencia fue similar a la de las mujeres no vacunadas, indicando una falta de efecto inmediato en la incidencia de cáncer de cérvix y resaltando la importancia de la vacunación a edades tempranas.

Finalmente, un reciente estudio publicado en 2022¹¹¹ analizó las estadísticas estadounidenses que cubren el 98% de la población entre 2001 y 2008 con el objetivo de evaluar la incidencia de cáncer escamoso de ano entre las cohortes diana del programa de vacunación. Entre los 8.062 pacientes diana del programa, se observó un cambio de tendencia en el año 2008 con razones de incidencia decrecientes de forma significativa entre 2008 y 2018 (descenso anual del -2,7% (IC95: -3,8, -1,6). Al contrario que en la población de 20 a 44 años en la que se vio una tendencia descendente, en las cohortes entre los de 45 a 64 y los de 65 y más se observó una tendencia ascendente.

7.5. Conclusiones

- Los programas de vacunación frente a VPH en mujeres han demostrado un enorme impacto y efectividad en la reducción de infección por VPH incluidos en las vacunas, verrugas anogenitales (en el caso de programas que administran las vacunas tetravalente o nonavalente), lesiones precancerosas cervicales y anogenitales y cáncer de cérvix
- La reducción observada es inferior a medida que aumenta la edad de vacunación.
- Se dispone de datos del impacto y efectividad de las vacunas en la prevención del cáncer de cuello uterino en mujeres jóvenes (hasta los 30 años de edad).
- La efectividad de las vacunas en la reducción del cáncer de cuello uterino oscila entre el 86-88% en mujeres vacunadas antes de los 17 años de edad.
- Los programas de vacunación en mujeres confieren protección comunitaria tanto en hombres heterosexuales no vacunados como en mujeres mayores no vacunadas. Esta protección comunitaria no se observa en HSH.
- Los programas de vacunación en varones también han demostrado un importante impacto en la reducción de infección por VPH y verrugas anogenitales.

8. Repercusiones de la modificación en el calendario

8.1. Coberturas de vacunación

En España, el calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida del CISNS⁶ recomienda la vacunación sistemática frente a VPH de las niñas a los 12 años de edad y la captación de aquellas que no se han vacunado previamente (hasta los 18 años de edad). Además de la vacunación sistemática frente al VPH, desde 2018 se recomienda la vacunación de personas con determinadas condiciones y situaciones de riesgo.

Cada vez más países de nuestro entorno y del mundo, algunos ya desde hace más de 10 años, han incorporado en sus recomendaciones la vacunación sistemática frente a VPH en varones adolescentes, pero las coberturas de los programas de vacunación frente a VPH, tanto en niñas como en niños, difieren mucho entre países¹¹².

En EEUU, donde el programa de vacunación en adolescentes varones de 11 a 12 años está implantado desde 2011, las coberturas de vacunación han aumentado de manera constante en ambos sexos, aunque siguen siendo más bajas que las de la mayoría de las vacunas sistemáticas recomendadas. En 2010, la cobertura de vacunación en las mujeres de 15 años con la pauta completa recomendada era del 32%. Las coberturas de vacunación han aumentado progresivamente, de forma que, en el año 2021, la cobertura en mujeres era del 64% y en varones, del 60%¹¹².

Australia cuenta con un programa de vacunación frente a VPH, tanto para niños como para niñas, con altas coberturas. La vacunación en varones se implantó en 2013, seis años después del programa dirigido a niñas y mujeres entre los 12-26 años. La captación de los adolescentes se realiza mediante programación escolar. En el año 2014, la cobertura que se alcanzó en la cohorte de varones de 15 años con la pauta recomendada completa fue del 62%, mientras que la cobertura en niñas en ese mismo año era del 75%. En el año 2021 la cobertura en las niñas fue del 81,8% y en los niños, del 78,8%¹¹².

Desde el 1 de enero de 2017, en Nueva Zelanda se vacuna a ambos sexos frente a VPH, siendo gratuita entre los 9 y 26 años. La vacunación se lleva a cabo mediante programa escolar. Las coberturas declaradas en 2021 a los 15 años, con pauta completa, son inferiores a las de Australia, aunque similares para ambos sexos: 68% en niñas y 67% en niños. En 2017, cuando se introdujo la vacunación en varones, la cobertura en la cohorte de niñas de 15 años era del 61%¹¹². Israel incorporó la vacunación de adolescentes varones en el año 2015, realizándose mediante un programa escolar en ambos sexos a los 13 a 14 años y con posibilidad de vacunarse hasta los 26 años. Las coberturas alcanzadas en 2021 fueron del 54% en niñas y del 49% en niños. Los porcentajes han descendido con respecto al año 2018, donde las coberturas fueron del 57 % en niñas y del 53%, en niños¹¹². En Reino Unido, desde septiembre de 2019, el programa nacional de vacunación frente al VPH es universal y se oferta a los niños de 12 a 13 años en los centros escolares. Según el informe de 2020 a 2021 de la *UK Health Security Agency*¹¹³, la pandemia por SARS-CoV-2 provocó cierta interrupción de la ejecución del programa escolar y el impacto varió según la región y la autoridad local. La cobertura de la vacuna contra el VPH en 2020-2021 mejoró significativamente teniendo en cuenta los bajos niveles del año académico 2019-2020, pero aún no ha vuelto a los niveles previos a la pandemia. En el año académico 2020 a 2021 las coberturas de vacunación contra el VPH fueron las siguientes:

- 76,7 % para la dosis 1 en mujeres de 8º curso (de 12 a 13 años) en comparación con 59,2 % en 2019 a 2020, 88,0 % en 2018 a 2019, 86,9 % en 2017 a 2018 y 87,2 % en 2016 a 2017.
- 81,8 % para la dosis 1 en mujeres de 9º curso (de 13 a 14 años).
- 60,6 % para la dosis 2 en mujeres de 9º curso en comparación con 64,7 % en 2019 a 2020, 83,9 % en 2018 a 2019 y 83,8 % en 2017 a 2018.
- 71,0 % para la dosis 1 en varones de 8º curso en comparación con 54,4 % en 2019 a 2020.

- 77,3 % para la dosis 1 en varones de 9º curso.
- 54,7 % para la dosis 2 en hombres del 9º curso.

Según dicho informe, extender el programa de vacunación frente al VPH a los varones ha agregado resiliencia al programa de vacunación del Reino Unido contra las fluctuaciones en la aceptación de la vacuna y, en cierta medida, es probable que mitigue el impacto de la pandemia de COVID-19.

En los países de la UE, la introducción de la vacuna frente a VPH en adolescentes varones es más reciente y las diferencias en las coberturas entre sexos son más amplias.

Italia incluyó la vacunación en niños de 11 años en 2018, 10 años después del inicio de la vacunación en niñas de la misma edad, junto con programas de captación según las regiones. La cobertura alcanzada en la cohorte de 15 años con pauta completa en el año 2021 es del 20% en varones, con pocas variaciones desde la implantación del programa. La cobertura en las niñas alcanza el 60% en ese mismo año¹¹².

Alemania introdujo la vacunación en varones de 9 a 14 años en el año 2019, pero las coberturas alcanzadas no son buenas, siendo en 2021 del 5%, similar en los tres años de implantación del programa. En las niñas, la cobertura en el mismo año es del 47%, con un incremento de 4 puntos con respecto al año 2018 (43%) y al igual que en los varones, sin modificaciones en los últimos años¹¹².

En Portugal, que recomendó la vacunación frente a VPH en niños a los 10 años en 2020, la cobertura en la población diana de hombres en el año 2021 es del 53,1% con pauta completa, con un incremento importante con respecto a 2020 (37,5%). La cobertura en niñas a los 15 años con vacunación completa en el año de la ampliación del programa a los adolescentes varones fue del 94%¹¹².

En Francia, en 2019, se ampliaron las recomendaciones de vacunación a niños de la misma edad que las niñas, entre 11 y 14 años, con un reintegro del 65% del coste de la vacuna por parte del Seguro de Salud, a partir del 1 de enero de 2021¹¹⁴. En el año 2020, solo se alcanzó el 24% de cobertura en niñas, para un esquema de vacunación completo de dos dosis a los 16 años, y en el año 2021, tras la ampliación de la recomendación a los niños, la cobertura vacunal alcanzó el 45,8% para niñas y al 6% para niños, un nivel muy alejado de los objetivos marcados por la Estrategia Nacional de Salud Sexual y el Plan del Cáncer: 60% entre las adolescentes de 11 a 19 años en 2023 y 80% en 2030. La Academia Nacional de Medicina se ha pronunciado en varias ocasiones sobre la necesidad de implantar un programa nacional de vacunación frente a VPH para adolescentes en ambos sexos, generando confianza en esta vacunación en la población y los profesionales de la salud, sistematizando la vacunación para niños de 11 a 14 años y captación de los adolescentes no vacunados hasta los 19 años, compensando las desigualdades socioeconómicas facilitando el acceso a la vacunación, en particular en poblaciones más desfavorecidas¹¹⁵.

En España, desde el inicio del programa, la cobertura a nivel nacional de vacunación frente a VPH en niñas es elevada¹¹⁶. En el año 2020, la cobertura fue del 81,8%, con varias CCAA que superan el 90%.

Con estas coberturas de vacunación frente a VPH en niñas, en nuestro país será difícil detectar un impacto sobre la cobertura en niñas tras la introducción de la vacunación sistemática en varones. Sin embargo, la recomendación de vacunación en adolescentes varones podría tener otros potenciales impactos positivos. Uno de ellos, ya observado, sería la mitigación de la pérdida de los beneficios del programa de vacunación ante una reducción inesperada de la cobertura.

Un estudio comparó, mediante un modelo de transmisión de VPH, el programa de vacunación existente en Suecia (vacunación sistemática de las niñas en edad escolar y la vacunación de captación de mujeres de 13 a 18 años), tomada como escenario o caso base, combinada con otras alternativas: una campaña de captación de mujeres de 22 a 26 años, con o sin vacunación sistemática de niños en edad escolar y la captación de varones de 13 a 26 años¹¹⁷. Para cada una de las estrategias de vacunación simuladas, analizaron 1) el porcentaje de reducción atribuible a la vacunación (RAV) en la prevalencia de tipos de

VPH específicos de la vacuna entre mujeres de 15 a 35 años, en general y por cohorte de nacimiento, en relación con la prevalencia en el escenario base; 2) la prevalencia esperada de VPH 16 y 18 para cada opción de vacunación y el aumento absoluto en la reducción de la prevalencia de VPH 16 y 18 (es decir, la diferencia porcentual de RAV) entre las 3 estrategias de vacunación alternativas en comparación con el caso base; 3) el número acumulativo relativo de dosis de vacuna, en comparación con el caso base y 4) la resiliencia en el tiempo de cada estrategia de vacunación después de experimentar una reducción temporal de la cobertura del programa de vacunación. Con respecto a la reducción de la prevalencia del VPH atribuible a la vacunación, las estrategias 2 y 3 que involucran la vacunación extendida a mujeres aceleraron la reducción de la prevalencia en comparación con la estrategia base y si, además, se incluye la vacunación extendida de los varones (estrategia 4) se acelera aún más el impacto de la vacunación. La vacunación de ambos sexos también hace que la prevención de la infección por VPH en mujeres sea más resistente a las caídas temporales de la cobertura de vacunación, es decir, mejora la resiliencia de los programas de vacunación.

El estudio solo incluyó estimaciones del beneficio de la vacunación en mujeres, aunque la contribución del VPH en otros tipos de cáncer y, en particular, el potencial de la vacunación para prevenir el cáncer de orofaringe y de ano relacionado con el VPH en varones (especialmente HSH) puede agregar valor a la vacunación de ambos sexos.

La ampliación de la vacunación a ambos sexos supondría una modificación en las recomendaciones actuales en nuestro país, pero hay que tener en cuenta que no implica utilizar vacunas diferentes en niños y niñas, lo que simplifica la recomendación y disminuye la complejidad o la posibilidad de errores en el momento del acto vacunal.

Cualquier inclusión o modificación de nuevas recomendaciones en un calendario de vacunación tiene un impacto en los recursos necesarios para poder llevarlo a cabo, siendo necesaria la evaluación de dicho impacto para dimensionar los recursos económicos, logísticos y humanos necesarios. En el caso de la ampliación de la vacunación frente a VPH a varones en una cohorte de edad, no es esperable una necesidad adicional importante de recursos logísticos o humanos ya que la vacunación frente a VPH ya se encuentra incluida en las recomendaciones de vacunación, pero sí que deberán adaptarse los mismos para garantizar la implantación con eficacia y seguridad.

8.2. Conocimiento y aceptación de la vacunación en adolescentes varones y sus progenitores

Tras la introducción de las vacunas frente a VPH, se han realizado diversos estudios para evaluar el nivel de conocimiento sobre la infección por VPH y su vacuna en diversas poblaciones, poniendo de manifiesto que, independientemente del nivel de desarrollo de los países, el conocimiento de la enfermedad fue generalmente de bajo a moderado¹¹⁸. Sin embargo, el conocimiento sobre la infección por VPH y la vacunación frente al mismo son algunos de los predictores que más influyen en la aceptación de la vacunación frente a VPH.

La mayoría de los estudios publicados sobre VPH o las vacunas se han centrado en las mujeres o en el cáncer de cuello uterino y sus factores de riesgo como objetivo de los programas de vacunación. Pero debido al constante aumento de las neoplasias malignas relacionadas con VPH, especialmente en varones, es importante determinar el conocimiento de esta población sobre la infección por VPH y la aceptación de la vacunación.

El concepto de conocimiento incluye comúnmente la conciencia sobre “quién, dónde y cuándo” debe vacunarse y la valoración de si la cantidad y la calidad de la información recibida sobre la vacunación es suficiente y satisfactoria¹¹⁹. Sin embargo, la aceptación es una construcción multifacética más compleja que refleja el grado en que las personas que proponen o reciben una intervención de atención médica la consideran apropiada, en función de las respuestas cognitivas y emocionales anticipadas o experimentadas por la intervención¹²⁰. En este sentido, teniendo en cuenta que diversas sociedades

científicas y organizaciones recomiendan la vacunación de varones, es de esperar que la aceptación por parte de la población y el personal sanitario será elevada.

Dado que la mayoría de los programas de vacunación contra el VPH están dirigidos principalmente a adolescentes jóvenes, los progenitores o tutores son los que tienen la autoridad para tomar las decisiones sobre la vacunación¹²¹. Por lo tanto, el éxito de la recomendación dependerá en gran medida de la decisión de los progenitores siendo determinantes el conocimiento, las actitudes y las creencias de estos sobre el VPH y su vacuna en la aceptación de la misma.

Una revisión sistemática, utilizando diferentes fuentes de datos desde el inicio de la vacunación hasta noviembre de 2017, y un metaanálisis de estudios observacionales (79 estudios en 15 países, la mayoría en EE.UU., incluyendo 840.838 padres y madres)¹²² evaluó la aceptación de la vacunación frente a VPH por parte de los progenitores para sus hijos e hijas (≤ 18 años). Los resultados indicaron una aceptación general insuficiente de los padres (41,5 %, 0,7 % - 92,8 %) de una o más dosis de vacuna frente al VPH para sus hijos, con diferencias significativas según el sexo del menor: la aceptación para las niñas fue 26 puntos mayor (46,5 %) que para los niños (20,3 %). Los factores que tuvieron efectos significativos en la aceptación fueron la recomendación de la vacunación por parte del personal médico, seguida de la preocupación por la seguridad de las vacunas y de las creencias de los padres sobre las mismas, así como su gratuidad. El estudio concluye que la aceptación de la vacuna frente al VPH puede mejorar si la vacuna se recomienda por los profesionales sanitarios, abordando las preocupaciones relacionadas con la seguridad, promoviendo las creencias positivas de los padres sobre las vacunas y reduciendo el coste de la vacuna para las familias.

Los resultados de esta revisión son coherentes con los obtenidos en otra revisión sistemática (incluye 18 estudios entre octubre de 2009 y julio de 2015). Esta revisión analiza los factores asociados con las actitudes de los padres hacia la vacunación frente a VPH de sus hijos adolescentes¹²³. Los hallazgos se resumieron utilizando un método semicuantitativo. Las decisiones de los padres estuvieron predominantemente determinadas por los beneficios percibidos de la vacunación y el riesgo percibido de que sus hijos varones contraigan la infección por VPH, así como que la recomendación para vacunar proceda del personal sanitario. El miedo a los efectos secundarios y la incertidumbre sobre la eficacia de la vacuna, así como el coste y la falta de atención médica, fueron barreras para la vacunación frente al VPH. Otros factores, como el conocimiento, las características familiares, el diálogo entre padres e hijos y los valores igualitarios, parecen ser importantes en la decisión de vacunar o no a los varones.

Una revisión de estudios cualitativos hasta el 31 de enero de 2017 (con inclusión final de 15 estudios), sobre la aceptación de la vacuna frente al VPH entre adolescentes varones y padres de varones publicado en 2018¹²⁴, sugiere influencias de género en la aceptación y la toma de decisiones que actúan a nivel individual, interpersonal, social/comunitario y sistémico. Las reflexiones de los padres reflejan amplias motivaciones basadas en el deber percibido de proteger a sus hijos del daño, en particular de los cánceres asociados con el VPH, junto con una mayor aceptación general de la sexualidad de los adolescentes varones con respecto a la de las niñas, lo que respalda la aceptación de la vacuna contra el VPH para los niños. Entre los padres que creían que sus hijos eran sexualmente inactivos se observó un menor apoyo a la vacunación contra el VPH. La revisión identificó como barreras para la aceptación de la vacuna contra el VPH el escaso conocimiento de los padres y los niños sobre los beneficios de la vacuna para varones junto con la percepción de mensajes contradictorios sobre la vacuna (por ejemplo, la vacuna solo protege contra el cáncer de cuello uterino), el “estigma” por recibir una vacuna “para mujeres”, el coste de la vacuna o la falta de recomendación de la vacuna para los niños por parte de los profesionales sanitarios. El estudio concluyó que hay que abordar estas influencias multinivel y de género a través de mensajes personalizados dirigidos a padres, adolescentes varones y profesionales sanitarios utilizando mensajes claros e inequívocos sobre la vacuna frente al VPH: para quién (niños y niñas), para qué (verrugas genitales y cánceres en los hombres) y cuándo (antes del inicio de las relaciones sexuales), puede servir para aumentar la cobertura de la vacuna frente al VPH entre los niños.

Un estudio publicado en 2014¹²⁵ realiza una revisión sistemática sobre las barreras en la vacunación frente al VPH en adolescentes en EE.UU. La revisión incluyó 55 artículos con datos recopilados en 2009 o después, cuyos resultados se resumieron por poblaciones objetivo: profesionales de la salud, padres, poblaciones desatendidas y desfavorecidas y hombres. Los resultados son consistentes con otros estudios, pero cabe destacar como barreras percibidas por los padres el bajo riesgo percibido de los riesgos de la infección o del beneficio directo de la vacunación. El coste de la vacuna también fue un factor percibido por padres y profesionales sanitarios. Por este motivo, la inclusión de la recomendación en el calendario de vacunación puede ser un factor que garantiza la accesibilidad a la vacunación y, por lo tanto, su aceptación por parte de los padres y de los profesionales sanitarios.

Otro estudio publicado en 2016¹²⁰ realiza una revisión sistemática que incluye 22 artículos identificados en bases de datos hasta diciembre de 2015, para determinar el conocimiento del VPH y la aceptación de la vacuna frente al VPH en adolescentes varones de todo el mundo. La mayoría de los estudios fueron transversales y se realizaron en EE.UU. y Europa. En todos los continentes, independientemente del estado del programa de vacunación frente al VPH de un país, el conocimiento de los niños sobre el VPH y/o la vacunación contra el VPH fue generalmente de bajo a moderado y significativamente más bajo que el conocimiento de las niñas. El porcentaje de varones adolescentes que estarían dispuestos a vacunarse frente al VPH varía entre continentes. En los EE.UU. (donde la vacunación estaba disponible para los adolescentes varones), el intervalo de disposición a vacunarse oscilaba entre el 30% y el 65% mientras que en Europa (en países que no tenían programa nacional de vacunación) fue del 40% al 75%. En general, el aumento de conocimiento está asociado a mayor aceptación de la vacuna, aunque un mayor conocimiento no siempre precedía la aceptación.

Un estudio publicado en 2013¹²⁶, realiza una revisión sistemática y metaanálisis específico de la aceptación de la vacunación en hombres que incluye 29 artículos que analizan diversos aspectos. La estrategia de búsqueda se realizó en múltiples bases de datos electrónicas sin restricciones de fecha o idioma. En 22 de los estudios se estableció una media ponderada de aceptación de la vacunación del 50,4% (desviación estándar –DE- 21,5) (escala de 100 puntos). En los nueve estudios que informaron la aceptación de la vacuna frente a VPH y la orientación sexual, la aceptación media ponderada fue de 58,44 (DE 16,76) entre los homosexuales/bisexuales/HSB (n=986) y de 50,98 (DE 19,67) entre los heterosexuales (n=713) aunque no estadísticamente significativo. En 16 estudios se determinaron como factores que predisponen a la vacunación, con un efecto mayor, que la pareja sea favorable a la vacunación y la recomendación de los profesionales. La efectividad de la vacuna, la necesidad de más de una dosis, el miedo a las agujas o a los efectos secundarios o el número de parejas sexuales entre otros, tenían un efecto menor en la aceptación de la vacuna.

Varios de los estudios incluidos en esta sección destacan el papel del personal sanitario en la mejora de la confianza de los padres o tutores en la vacunación frente a VPH en varones. En España, el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (AEP), desde 2018, actualizado en 2022¹²⁷, estima que se debe informar y recomendar la vacunación frente al VPH a los varones, preferentemente desde los 12 años, y basan su argumento en:

- El importante papel del hombre en la transmisión de la enfermedad
- La responsabilidad del VPH en una parte importante de patología oncológica propia del varón (cáncer de pene) o de ambos sexos, como el cáncer de ano o del área otorrinolaringológica (ORL), si bien estos últimos son claramente más prevalentes en el sexo masculino sin que, además, existan medidas alternativas de cribado del cáncer relacionado con VPH (pene, ano, cabeza y cuello)
- La considerable carga de enfermedad no oncológica, ya que la mitad de los casos de verrugas genitales se dan en el varón
- La vacunación sistemática frente al VPH solo de las chicas genera una inmunidad de grupo parcial en los chicos y no protege a los varones homosexuales

- Las chicas que no están vacunadas por diversas razones, y con prácticas heterosexuales, pueden estar protegidas de forma indirecta con la vacunación del varón
- Por razones éticas y de equidad, si la vacuna protege frente al cáncer relacionado con el VPH en ambos sexos, es ético e igualitario incluir a ambos sexos en las recomendaciones

8.3. Conclusiones:

- En general, los países que incluyen la vacunación de varones y que tenían buenas coberturas en niñas, presentan coberturas similares en ambos sexos.
- La vacunación de ambos sexos contribuye a que la prevención de la infección por VPH en mujeres sea más resistente a las caídas temporales de la cobertura de vacunación, es decir, mejora la resiliencia de los programas de vacunación.
- El conocimiento de los objetivos y beneficios del programa de vacunación por parte de progenitores, adolescentes y profesionales sanitarios influye en la aceptación de la vacunación en adolescentes varones.
- Es necesario informar de manera personalizada a progenitores, adolescentes varones y profesionales sanitarios utilizando mensajes claros e inequívocos sobre la vacunación frente al VPH.
- La recomendación por parte del personal sanitario influye positivamente en la intención de vacunar.
- La ampliación de la vacunación a ambos sexos en España no implica mayor complejidad, puesto que se utilizarían las mismas vacunas que se están utilizando en la vacunación de las niñas. Tampoco implica una necesidad adicional importante de recursos logísticos o humanos, aunque deberán adaptarse para garantizar la implantación con eficacia y seguridad.

9. Aspectos éticos de la vacunación en varones

9.1. La prevención y protección como expresiones del derecho a la salud

El derecho a la salud constituye un concepto amplio que puede venir referido a diferentes ámbitos de protección, presentando tres acepciones: derecho a la protección de la salud individual y colectiva en sentido estricto, derecho a la asistencia sanitaria y derecho a decidir en el ámbito de los tratamientos médicos. En estas tres acepciones o esferas el papel del Estado como garante de la salud sería bien distinto, y así, si bien en el primer caso tendría un deber fundamentalmente de hacer, en el segundo su deber sería de dar (prestar asistencia sanitaria), y en el tercero, un deber de no hacer, y, por ende, de permitir (respetar las decisiones del sujeto en el ámbito de la salud)^{128,129}.

Ello se recoge así en las diferentes normas internacionales y nacionales que regulan tal derecho, destacando la Observación General 14 del Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales¹³⁰ y la Carta de los Derechos Fundamentales de la Unión Europea¹³¹, cuyo artículo 35 dispone que “Toda persona tiene derecho a la prevención sanitaria y a beneficiarse de la atención sanitaria en las condiciones establecidas por las legislaciones y prácticas nacionales”. El propio artículo 43.2 de nuestra Constitución que incorpora al derecho a la protección de la salud la dimensión preventiva y la asistencial: “Compete a los poderes públicos organizar y tutelar la salud pública a través de medidas preventivas y de las prestaciones y servicios necesarios”.

La vacunación frente al VPH en varones puede entenderse que constituiría un instrumento de salud que se enmarcaría tanto dentro de la prevención de una enfermedad como de la protección de la colectividad a través de la prevención de la infección.

9.2. La prevención de la infección por VPH en varones

El posicionamiento de la OMS sobre las vacunas frente a VPH, publicado en 2017⁸, muestra que el cáncer de cérvix supone el 84% de los cánceres relacionados con el VPH y que la vacunación de las adolescentes antes de su debut sexual sigue siendo el objetivo prioritario de la vacunación frente a VPH. La vacunación de otras poblaciones diana, como mujeres de 15 y más años de edad u hombres, se recomienda solo si es factible, asequible, coste-efectivo y no desvía recursos de la vacunación de la población diana prioritaria o de los programas de detección precoz del cáncer de cérvix.

Un estudio de mercado de las vacunas VPH realizado desde la OMS en 2022¹³² muestra que, aunque 16 años tras la autorización de estas vacunas y su introducción en el calendario de vacunación del 60% de los países de la OMS, solo el 13% de las niñas del mundo estaban protegidas en 2021. El aumento de la demanda de esas vacunas por diferentes países en los años anteriores, junto con una capacidad de suministro limitada, ha enlentecido el ritmo de introducción de la vacunación, sobre todo en países con bajos recursos. Sin embargo, desde el año 2021, se han reducido los problemas de suministro, tanto por mejoras en su gestión, como por los descensos en las coberturas debidos a la pandemia de COVID-19, además de disponer de nuevas vacunas autorizadas por la OMS. Actualmente, se considera que el suministro es suficiente para satisfacer la demanda, aunque la persistencia de las carencias de las materias primas podría suponer retrasos si la demanda aumentara, bien por la incorporación de más países a los programas de vacunación o bien por la ampliación de los programas existentes (por vacunación universal o captación de diferentes grupos de edad además de la cohorte de vacunación). La OMS sigue evaluando la introducción de la pauta de una dosis, lo que podría crear una mayor flexibilidad a corto plazo y considerar la ampliación del programa a medio plazo (vacunación de varones o de cohortes de mayor edad).

Progresivamente se ha ampliado el conocimiento sobre otras enfermedades causadas por el VPH más allá del cáncer de cérvix, tanto en mujeres como en hombres (verrugas genitales y de cáncer de pene en hombres, de vulva y vagina en mujeres, y de cáncer de ano y cabeza y cuello en ambos sexos) y la prevención proporcionada mediante la vacunación. Aunque la vacunación de mujeres proporciona

protección comunitaria frente a estas enfermedades, ciertos grupos de población, como los HSH, quedan excluidos de la misma. Los HSH, que presentan un mayor riesgo de contraer enfermedades relacionadas con el VPH en comparación con los hombres heterosexuales, difícilmente pueden recibir beneficios indirectos de un programa dirigido solo a niñas. Para abordar este tema, se han establecido programas específicos dirigidos a ciertos grupos de población con mayor riesgo de infección, incluyendo los HSH. Sin embargo, estas políticas de vacunación también plantean cuestiones de estigmatización vinculadas a la orientación sexual, invasión de la privacidad y dificultades para la captación de este colectivo^{133,134}, que no garantizan un acceso igualitario a la vacuna a una edad en la que la orientación sexual puede no ser conocida o declarada. La vacunación frente a COVID-19 ha puesto de manifiesto que una estrategia de vacunación universal obtiene coberturas de vacunación en HSH similares a las de la población general¹³⁵.

En España, como en otros países, además del programa de vacunación frente a VPH en mujeres (prevención primaria), en 2019 se decidió reforzar el programa de cribado de cáncer de cérvix (prevención secundaria) pasando a ser un programa organizado de carácter poblacional y a incorporar la prueba de detección del virus del papiloma humano (VPH) como prueba primaria de cribado en una parte de la población diana¹³⁶. Como se ha comentado, se ha ampliado el conocimiento de otras enfermedades causadas por el VPH más allá del cáncer de cérvix, tanto en mujeres como en hombres (verrugas genitales y de cáncer de pene en hombres, de vulva y vagina en mujeres, y de cáncer de ano y cabeza y cuello en ambos sexos) y se está demostrando la protección que la vacunación proporciona. Estas enfermedades no cuentan con programas de cribado, por lo que la vacunación es la herramienta más importante en su prevención.

Desde un punto de vista ético, un programa de vacunación universal en la preadolescencia:

- Proporciona a los varones una protección directa frente a la infección.
- Contribuye a reducir las desigualdades de género en la prevención^{115,137}.
- Brinda protección óptima a los HSH al ofrecer la vacunación antes de la edad de debut sexual, que maximizaría la efectividad de la vacuna⁸⁹.
- Contribuye a disminuir la transmisión de VPH e incluso y podría incluso llegarse a la erradicación de ciertos tipos oncogénicos de VPH en la población (según predicción de modelos matemáticos)^{138,139}.

9.3. Conclusiones

- Aunque desde la OMS se prioriza la vacunación frente a VPH en niñas antes de las relaciones sexuales con el objetivo de eliminar el cáncer de cérvix como un problema de salud pública, las mejoras de suministro de estas vacunas y el estudio de estrategias alternativas puede contribuir a una ampliación del programa de vacunación.
- Un programa de vacunación universal en la preadolescencia brinda protección óptima a los HSH al ofrecer la vacunación antes de la edad de debut sexual, maximizando la efectividad de la vacunación, y contribuye a disminuir la transmisión de VPH, así como a reducir las desigualdades de género en la prevención.

10. Evaluación económica.

Desde la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad se encargó, en 2019, un estudio de evaluación económica a la Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, que realizó el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de Salud (SESCS)²⁰. Este estudio incluyó un análisis coste-efectividad comparando la vacunación universal (niños y niñas) frente a la vacunación de solo niñas en España y la no vacunación, además de una revisión sistemática de los estudios de coste-efectividad publicados.

10.1. Evaluación económica en España.

La evaluación económica específica para España se basó en un modelo desarrollado por la agencia ETS de Irlanda (HIQA, *Health Information and Quality Authority*) en 2018 que se adaptó al contexto español. El modelo utilizó un enfoque de Markov de tiempos discretos en el que la población se mueve en 5 estados mutuamente excluyentes: susceptibles, vacunados y no infectados, infectados y no vacunados, vacunados e infectados y muertos. Las probabilidades de transmisión entre los estados dependen de la edad y sexo del individuo, la probabilidad anual de recibir la vacuna frente a VPH, la probabilidad anual de contraer la infección por VPH y la eficacia de la vacuna contra la infección por VPH.

Se compararon siete estrategias diferentes, incluyendo las tres vacunas disponibles (2 o 3 dosis de vacuna frente a VPH, bivalente, tetravalente o nonavalente) en todos los preadolescentes o solo en niñas y la opción de no vacunar. Se realizó un descuento en los costes y los beneficios del 3%. Los beneficios de la vacunación fueron medidos en años de vida ajustados por calidad (AVAC), que se consiguen con la reducción de la incidencia de enfermedades atribuibles al VPH: neoplasia intraepitelial de cérvix (CIN), cáncer de cérvix, cáncer anal, neoplasia intraepitelial de vulva (VIN), cáncer de vulva, neoplasia intraepitelial vaginal (VINa), cáncer vaginal, verrugas genitales y papilomatosis respiratoria recurrente (PRR). El cáncer de pene y de cabeza y cuello se consideraron solamente en un escenario.

La parametrización del modelo epidemiológico tiene en cuenta la población de 12 años (niños y niñas) que aparece el INE a 1 de enero de 2020, la prevalencia de la infección por VPH, la incidencia de enfermedades atribuibles al VPH, las proporciones atribuibles al VPH, la mortalidad y las coberturas de vacunación (se asumió una cobertura en mujeres del 80% y en varones del 70%).

Esta evaluación se realizó desde la perspectiva del SNS, por lo que se tuvieron en cuenta los costes que recaían en el propio sistema, como son los costes relacionados con la vacuna (las dosis, la administración y los efectos adversos) y el coste del tratamiento de las enfermedades atribuibles al VPH. También se consideraron aspectos organizativos, éticos, sociales y/o legales y relacionados con los pacientes.

Los resultados en salud se midieron en términos de años de vida ajustados por calidad (AVAC). La medida de coste-efectividad fue la razón de coste-efectividad incremental (RCEI), que se comparó con el umbral coste-efectividad de España (25.000 €/AVAC). Se estimó un caso base y se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos para diferentes escenarios: inclusión del cáncer de cabeza y cuello y de pene, pauta mixta con la vacuna bivalente y la nonavalente, variaciones de precios de las vacunas y variaciones de la cobertura de vacunación.

Las estrategias de no vacunación y todas las modalidades de la vacunación con la vacuna bivalente y tetravalente resultaron más costosas y menos efectivas que otra alternativa. Las dos estrategias que se compararon fueron la vacunación de niñas con la vacuna nonavalente y la vacunación universal con vacuna nonavalente. El RCEI de la vacunación universal en comparación de la vacunación en niñas fue estimada en 34.040 €/AVAC, superior al umbral considerado para España (entre 20.000 y 25.000 €/AVAC).

Por lo tanto, la vacunación universal en España con dos dosis de la vacuna nonavalente aporta más beneficios que la vacunación solo de niñas, pero no resulta coste-efectiva en el caso base conservador. La vacunación universal frente a VPH sería coste-efectiva si el modelo tuviera en cuenta la protección

frente a algunos cánceres adicionales (orofaríngeos y pene) o si el precio de la vacuna se reduce. Asimismo, la pauta mixta con las vacunas bivalente y nonavalente, podría ser una estrategia coste-efectiva, pero sería necesaria evidencia más robusta sobre efectividad.

10.2. Evaluación económica en otros países

Se realizó una revisión sistemática de 34 evaluaciones económicas realizadas desde 2017 hasta abril de 2019, 17 de ellas realizadas en Europa, en las que en 18 existía algún tipo de conflicto de interés. Para el contexto español se valoraron como relevantes 16 estudios (10 con conflicto de interés), de los cuales 5 concluyeron a favor de la vacunación universal, otros 5 en contra y 6 encontraron la vacunación universal coste-efectiva en alguno de los escenarios considerados. Además, se ha completado la revisión de otros estudios económicos publicados hasta 2021. A continuación, se comentan los resultados de algunos de los estudios y revisiones.

Un estudio realizado en EE.UU. y publicado en 2010¹⁴⁰ analiza el impacto de la vacunación frente a VPH en niños y muestra que la vacunación de varones entre 9 y 26 años reduce el impacto de diferentes enfermedades, así como de muertes asociadas a cáncer. La estrategia de inclusión de la vacunación en varones resultaría coste-efectiva, siendo de media 25.700\$ por cada AVAC ganado pudiendo llegar hasta los 69.000\$ por AVAC.

En Noruega, en dos publicaciones en 2014¹⁴¹ y en 2015¹⁴², se compara la estrategia de vacunar con tres dosis solo a niñas de 12 años con la de vacunar niños y niñas de 12 años. La RCEI de vacunar a los niños es menor desde la perspectiva de la sociedad que si se realiza desde una perspectiva de salud pública. Desde ambas perspectivas, y teniendo en cuenta el precio de cada dosis de la vacuna tetravalente, vacunar tanto niñas como niños podría no ser coste efectivo. Se establecen diferentes escenarios de precios y cuando el coste de la dosis baja, el coste-efectividad de la vacuna se incrementa. A su vez, incrementar la cobertura en niñas de 12 años desde un 82% hasta un 92% parece más coste-efectivo que vacunar a niños y niñas con una cobertura del 82%.

En un estudio realizado en Reino Unido, publicado en 2019¹⁴³, la RCEI de incluir la vacunación en los varones varía según la tasa de descuento que se utilice. Con una tasa del 3,5%, vacunar solamente a niñas es coste-efectivo. Cuando se reduce dicha tasa al 1,5%, la vacunación universal resulta coste-efectiva. La RCEI positiva de esta estrategia se incrementaría si la cobertura de niñas fuese más baja.

En Alemania, un estudio publicado en 2017⁹⁰ evalúa la rentabilidad de la vacunación frente a VPH como complemento del programa de cribado del cáncer de cérvix. Se utiliza un modelo matemático que simula la dinámica de transmisión y la historia natural de la infección por VPH y las enfermedades asociadas (neoplasia intraepitelial cervical, cáncer de cérvix y verrugas genitales). El caso base analiza la rentabilidad de la vacunación de niñas de 12 años con un esquema de 3 dosis, incluyendo en el análisis de sensibilidad dos escenarios alternativos: la vacunación con un esquema de 2 dosis y el impacto de la vacunación de los niños. La perspectiva considerada fue la del financiador de atención sanitaria y no una perspectiva social. Independientemente de la perspectiva adoptada (financiador o sociedad), la vacunación adicional de los niños mostró RCEI superiores a 50.000 euros por AVAC. No obstante, se observa que esta rentabilidad de la vacunación adicional de los niños depende en gran medida de la cobertura de vacunación en las niñas.

Un informe del Comité Asesor de Vacunas de Canadá, publicado en 2014¹⁴⁴, sobre las recomendaciones de vacunación frente a VPH en varones concluye que, para considerar la inclusión de los varones, la RCEI solo sería positiva si las coberturas de vacunación en mujeres fueran menores del 50%.

En Bélgica, un estudio publicado en 2019¹⁴⁵, concluye que la RCEI de la inclusión de niños en el programa depende de las patologías que se incluyen en el análisis y las que se consideren como prevenibles por la vacunación. Si se consideran todas las enfermedades relacionadas con el VPH dentro del análisis, la RCEI al incluir niños es menor que la de vacunar solo niñas. Si solo se consideran las indicaciones de las fichas

técnicas de las vacunas, entonces el coste-efectividad dependería de la vacuna usada y de la cobertura en niñas. Cuando la cobertura en niñas es alta, la RCEI de niños y niñas es mayor que la de vacunación solo de niñas. Por el contrario, si la cobertura de niñas es de 30-50%, la vacunación universal es coste-efectiva. Además, es necesario que los precios de las dosis sean bajos.

También se han publicado otros estudios en países más alejados geográficamente a España y con características de modelo sanitario muy distintas al nuestro, como es el caso de Vietnam, publicado en 2016¹⁴⁶. El objetivo fue estimar los beneficios para la salud y el RCEI de la vacunación frente a VPH de niños y niñas preadolescentes (≥ 9 años) en comparación con vacunar solo a las niñas con la finalidad de prevenir el cáncer de cérvix y las verrugas genitales. Los resultados indicaron que la vacunación solo de niñas se asoció con reducciones del riesgo de cáncer de cérvix a lo largo de la vida. La incorporación de los niños al programa de vacunación produjo beneficios incrementales marginales en comparación con vacunar solo a las niñas independientemente de las coberturas de vacunación. Así, la vacunación de los niños a 10 dólares/dosis resultó rentable en términos de costo-eficacia a partir de una cobertura del 75%. Utilizando un umbral de coste-eficacia más bajo del 50% del PIB de Vietnam, la vacunación de los niños dejó de ser atractiva a un coste superior a 5 dólares por dosis, independientemente de la cobertura. El estudio concluye que la vacunación de los niños puede ser rentable desde una perspectiva de coste-efectividad, pero ofrece pocos beneficios en comparación con la vacunación de las niñas.

Más recientemente, en 2021, se publicó un estudio de los efectos de la inclusión de hombres en la vacunación en Australia¹⁰⁴, en el que se compara el grupo no vacunado frente al grupo de varones que recibieron la vacunación frente a VPH. Los resultados mostraban que su inclusión reduciría el impacto y los efectos de los genotipos de VPH causantes de cáncer anal, de pene y oral gracias a la vacunación.

En dos revisiones bibliográficas de estudios coste-efectividad de la ampliación del programa de vacunación frente a VPH a varones, realizadas en 2013¹⁴⁷ y 2015¹⁴⁸, se mostraba que la vacunación universal podría ser coste-efectiva si se consideraban todas las enfermedades relacionadas con el VPH, si la cobertura de vacunación en mujeres era baja y si se reducía el precio de la vacuna. Otra revisión realizada en 2015¹⁴⁹, mostraba que la extensión de la vacunación frente a VPH a los varones era coste-efectiva o potencialmente coste-efectiva en el 53% y el 7% de los estudios, respectivamente. En 6 de los estudios no evaluaron positivamente la aplicación de esta intervención.

Una revisión sistemática publicada recientemente, en 2021¹⁵⁰, ofrece una visión general de la relación coste-efectividad de la vacunación universal frente a VPH. De los 9 artículos finalmente seleccionados, 4 estudios concluyeron a favor del programa universal, otros 4 lo encontraron rentable solo en escenarios alternativos. Se observa que los datos sobre la rentabilidad de ampliar la vacunación frente a VPH a los varones son escasos y ambiguos, pero que los parámetros que más influyen en los resultados obtenidos son la tasa de descuento de los beneficios y de los costes, el precio de la vacuna y los problemas de salud incluidos (incluyendo cánceres orofaríngeos y de pene).

En síntesis, la administración de la vacuna frente a VPH a las mujeres ha demostrado ser rentable. Los datos epidemiológicos y la carga económica de las enfermedades relacionadas con VPH han demostrado gradualmente afectar tanto a mujeres como a hombres. Los ensayos clínicos aleatorizados informan de la alta eficacia, inmunogenicidad y seguridad de la vacuna frente a VPH en varones de 16 a 26 años. Algunos países ampliaron su programa de vacunación frente a VPH para incluir a los varones. Los parámetros con más influencia sobre el coste efectividad de la vacunación universal fueron el precio de la vacuna, la cobertura de vacunación en niñas y el umbral coste-efectividad.

10.3. Conclusiones

- Se realizó un estudio económico *ad hoc* de la introducción de la vacunación de varones adolescentes en el programa de vacunación frente a VPH en España.

- El modelo de coste-efectividad se realizó desde la perspectiva del SNS y muestra que la vacunación universal frente a VPH a los 12 años en España con la vacuna nonavalente aporta más beneficios que la vacunación solo de niñas, pero comparada con esta no resulta coste-efectiva en el caso base conservador. La vacunación universal sería coste-efectiva si se tuviera en cuenta la protección frente a algunos cánceres adicionales (orofaríngeos y pene) o si el precio de la vacuna se reduce. Asimismo, la pauta mixta, con una dosis de vacuna bivalente y otra de nonavalente, podría ser una estrategia coste-efectiva, pero sería necesaria evidencia más robusta sobre su efectividad.
- En los estudios económicos realizados en otros países se observa elevada variabilidad. Una estrategia que incluye a niños en la vacunación frente a VPH es más coste-efectiva si se dan determinados hechos o se tienen en cuenta lo siguiente:
 - El precio de las vacunas es el factor que más influye en la valoración de coste-efectividad. Cuanto menor sea, mayor será la ratio coste-efectividad.
 - La cobertura de vacunación en las niñas es el segundo factor que más influye, pues a menor cobertura de vacunación, la estrategia de vacunación universal resulta más coste-efectiva.
 - La inclusión de todas las enfermedades relacionadas con VPH y de la perspectiva social o de salud pública en el estudio incrementa la ratio coste-efectividad de la inclusión de hombres.

11. Consideraciones y conclusiones

- 1- El programa actual de vacunación frente a VPH tiene como objetivo disminuir la incidencia de la infección por VPH con la finalidad de reducir los casos de cáncer de cérvix por los genotipos oncogénicos 16 y 18. Para ello, se recomienda la administración sistemática de dos dosis de vacuna, con un intervalo mínimo de 6 meses, a las niñas de 12 años de edad y la captación y vacunación de las mujeres hasta los 18 años que no hayan iniciado o completado la pauta recomendada hasta los 18 años y la vacunación de personas con determinadas condiciones y situaciones de riesgo
- 2- La infección persistente por VPH es la causa necesaria, pero no suficiente, del cáncer de cérvix, pero también causa una proporción notable de otros cánceres anogenitales (82,6% en cáncer de ano, 71,0% en cáncer de vagina, 27,7% en el cáncer de pene, 24,6% en el de vulva) y del área de cabeza y cuello (22,4% en el de orofaringe, 4,4% en el de la cavidad oral y 3,5% en el de laringe). El VPH16 es el genotipo causal más frecuente en todas las localizaciones y la contribución relativa de los genotipos VPH16/18 en los cánceres relacionados con VPH se estima en 90,9% en el de cavidad oral, 90,5% en el de orofaringe, 87,2% en el de ano, 79% en el de vulva, 76,6% en el de pene, 70,9% en el de cérvix, 64,3% en el de vagina y 52,8% en el de laringe. En general, se observa una tendencia creciente de la incidencia del carcinoma de células escamosas de ano, y de los cánceres de cabeza y cuello relacionadas con el VPH. En España no se observa este aumento en el carcinoma de células escamosas de ano, pero un estudio de predicción de tendencias de cáncer de orofaringe sí mostró un aumento de la incidencia del mismo y los datos disponibles indican que la prevalencia de casos de cáncer de orofaringe relacionados con VPH está aumentando.

Los genotipos de VPH 6 y 11 son responsables de aproximadamente el 90% de las verrugas genitales.

- 3- Actualmente hay dos vacunas ampliamente disponibles en España, Gardasil 9 y Cervarix, que contienen proteínas obtenidas por ingeniería genética (Gardasil 9 contiene proteína L1 de los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 y Cervarix de los tipos 16 y 18) más adyuvante. Ambas han mostrado ser eficaces en la prevención de infecciones, lesiones premalignas y cáncer causadas por los genotipos oncogénicos de VPH contenidos en las vacunas, además de mostrar una protección cruzada de magnitud variable frente a otros genotipos oncogénicos y una persistencia duradera de la protección. El perfil de seguridad en varones es similar al observado en mujeres.
- 4- Los programas de vacunación frente a VPH en mujeres han demostrado un enorme impacto positivo y una alta efectividad en la reducción de infección por los genotipos de VPH incluidos en las vacunas, incluyendo verrugas anogenitales (si incluyen genotipos causales), lesiones precancerosas en cérvix y otras localizaciones anogenitales y cáncer de cérvix.
- 5- Se está estudiando la efectividad y la duración de la protección de la pauta de una dosis en la prevención de la infección persistente y enfermedades relacionadas con VPH. Los resultados observados en mujeres hasta el momento son esperanzadores y se dispondrá de datos más robustos en los próximos años, especialmente en cuanto a la duración de protección. El Comité Asesor de Vacunaciones de Reino Unido (JCVI) aconsejó, en julio de 2022, incluir la pauta de una dosis en el programa de vacunación sistemático en adolescentes de ambos sexos.
- 6- La vacunación en mujeres confiere protección comunitaria, tanto en mujeres mayores no vacunadas como en hombres heterosexuales no vacunados, pero no existiría en HSH.
- 7- Desde las instituciones europeas se recomienda la inclusión de la vacunación de los varones en los programas de vacunación sistemática frente a VPH, en función del objetivo del programa. La vacunación universal se ha implantado en 19 de los 27 países de la UE, incluyendo todos los de Europa Occidental. Además, otros países como Reino Unido, Australia, EEUU, Canadá y varios países de Centroamérica y Sudamérica, también han incluido la vacunación sistemática en ambos sexos.

Así mismo, desde la OMS se recomienda la vacunación de los varones si es factible logística y económicamente, si es coste-efectiva y si no distrae recursos de la vacunación de niñas o de los programas de cribado de cáncer de cérvix.

- 8- Los estudios de aceptación de los padres a la vacunación sistemática en varones muestran que depende de los conocimientos sobre la infección y de la enfermedad causadas por VPH y el impacto de la vacunación. Los países que han introducido la vacunación sistemática en varones no observan mucha diferencia en las coberturas alcanzadas en ambos sexos.
- 9- El colectivo HSH tiene un mayor riesgo de contraer enfermedades relacionadas con el VPH en comparación con los hombres heterosexuales. Los programas de vacunación dirigidos de forma específica a este colectivo no alcanzan coberturas óptimas y tampoco se dispone de programas de cribado específicos.

Un programa de vacunación universal, de niños y niñas, en la preadolescencia, brinda protección óptima a los HSH al ofrecer la vacunación antes de la edad de debut sexual, maximizando la efectividad de la vacuna. Además, contribuye a disminuir la transmisión de VPH y a reducir las desigualdades de género en la prevención.

- 10- El estudio económico realizado sobre la inclusión de la vacunación de varones adolescentes comparado con la estrategia actual, y desde la perspectiva del SNS, muestra que no es coste-efectiva en el caso base conservador. Para que resulte coste-efectiva es necesario ampliar el objetivo del programa, incluyendo la prevención de otros cánceres adicionales o disminuir el precio de la vacuna. Una pauta mixta, utilizando una pauta con una vacuna bivalente y otra nonavalente, podría resultar coste-efectiva, pero es necesaria una evidencia más robusta sobre su efectividad.

Los estudios económicos realizados en otros países de nuestro entorno muestran resultados variables, siendo favorables cuando las coberturas de vacunación en niñas son bajas, si el objetivo del programa, además de la prevención del cáncer de cérvix, abarca otras enfermedades causadas por VPH o cuando en el análisis económico se incluye la perspectiva social o de salud pública.

- 11- Se considera necesario disponer de un calendario de vacunación homogéneo en España, con la finalidad de mantener la confianza de la población y del personal sanitario.

12. Propuesta de recomendaciones

Desde el comienzo de la vacunación sistemática frente a VPH en las niñas adolescentes en España, en noviembre de 2007, diferentes estudios han mostrado el elevado impacto en la prevención de la infección, de las lesiones precancerosas y en el cáncer de cérvix causado por VPH, sobre todo por los tipos incluidos en las vacunas utilizadas.

En este documento se ha revisado la evidencia disponible del efecto de las vacunas VPH en la prevención de la infección persistente y las lesiones precancerosas por VPH en varones. También se han revisado las características del programa en los países de nuestro entorno, otras estrategias (pauta de una dosis) que están en estudio, los resultados observados en estudios económicos y en el estudio específico realizado para España.

Teniendo en cuenta toda la información revisada se proponen las **siguientes recomendaciones**:

1. Ampliar el objetivo general del programa de vacunación frente a VPH a la prevención, en ambos sexos, de la infección persistente y de las enfermedades relacionadas con VPH, independientemente del genotipo causante, localizadas en cérvix, área anogenital y cabeza y cuello.
2. Incluir la vacunación de los varones adolescentes en el programa de vacunación sistemático frente a VPH. La pauta de vacunación será de 2 dosis a los niños y niñas de 12 años con un intervalo mínimo de 6 meses (0, 6).
3. Para obtener los máximos beneficios del programa, el objetivo de coberturas de vacunación en niños y niñas es de al menos el 90% en los próximos años.

Se seguirá revisando la evidencia sobre la estrategia de una sola dosis. Se evaluará de nuevo la pauta de vacunación de VPH en todas las edades incluidas en el calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida.

Se considera conveniente establecer un plazo para la implantación del programa sistemático universal frente a VPH en las CCAA. Desde la Ponencia de vacunas se sugiere que se implante antes de finales de 2024.

13. Bibliografía

- ¹ Grupo de trabajo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Virus del papiloma humano. Situación actual, vacunas y perspectivas de su utilización. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo, octubre 2007. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/VPH_2007.pdf [Consultado el 20 de agosto de 2022]
- ² Grupo de Trabajo VPH 2012 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Revisión del programa de vacunación frente a virus del papiloma humano en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/PapilomaVPH.pdf> [consultado el 26 Julio de 2022].
- ³ Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Revisión del Calendario de Vacunación. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, marzo 2016. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/Revision_CalendarioVacunacion.pdf [consultado el 26 Julio de 2022].
- ⁴ Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en población adulta. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, septiembre 2018. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Vacunacion_poblacion_adulta.pdf [consultado el 26 Julio de 2022].
- ⁵ Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf [consultado el 26 Julio de 2022].
- ⁶ Ministerio de Sanidad. Calendario de vacunación a lo largo de toda la vida. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/home.htm> [consultado el 26 Julio de 2022].
- ⁷ Moreno C, Ramos P, Rivera F et al. Resultados del Estudio HBSC 2018 en España sobre Conducta Sexual. Análisis de tendencias 2002-2006-2010-2014-2018. Ministerio de Sanidad, 2020. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/equidad/HBSC2018_ConductaSexual.pdf [consultado el 26 Julio de 2022].
- ⁸ World Health Organisation. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, Mayo 2017. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9219-241-268> [consultado el 26 Julio de 2022].
- ⁹ European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance on HPV vaccination in EU countries: focus on boys, people living with HIV and 9-valent HPV vaccine introduction, 2020. Stockholm: ECDC. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Guidance-on-HPV-vaccination-in-EU-countries2020-03-30.pdf> [consultado el 26 Julio de 2022].
- ¹⁰ European Commission. Europe's Beating Cancer Plan. Communication from the Commission to the European Parliament and the Council. 21 febrero 2021. Disponible en: https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-02/eu_cancer_plan_en_0.pdf [consultado el 26 Julio de 2022].
- ¹¹ Grupo de Trabajo de Criterios 2011, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. *Criterios de evaluación para fundamentar modificaciones en el Programa de Vacunación en España*. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, 2011. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Criterios_ProgramaVacunas.pdf [consultado el 26 Julio de 2022].

- ¹² Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al (2020). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today> [consultado el 26 Julio de 2022].
- ¹³ Programa Nacional de Vacinação. Servicio Nacional de Saúde. Disponible en: <https://www.dgs.pt/paginas-de-sistema/saude-de-a-a-z/programa-nacional-de-vacinacao/relatorios-e-publicacoes.aspx> [consultado el 26 Julio de 2022].
- ¹⁴ Estadísticas de vacunación frente a VPH en Suecia. Disponible en: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/statistikdatabaser-och-visualisering/vaccinationsstatistik/statistik-for-hpv-vaccinationer/> [consultado el 26 Julio de 2022].
- ¹⁵ Italy Ministry of Health. “Human papillomavirus vaccination coverage at 31/12/2017”. Julio 2018 https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_tavole_27_allegati_iitemAllegati_0_fileAllegati_itemFile_1_file.pdf [consultado el 26 Julio de 2022].
- ¹⁶ STIKO. Recomendaciones de vacunación frente a VPH. Alemania. Disponible en: https://www.rki.de/EN/Content/infections/Vaccination/recommandations/recommendations_node.html [consultado el 26 Julio de 2022].
- ¹⁷ Public Health France. “Human papillomavirus vaccination coverage”. Disponible en: <https://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couvertures-vaccinale/Donnees/Papillomavirus-humains> [consultado el 26 Julio de 2022].
- ¹⁸ Laia Bruni, Institut Català d’Oncologia, presentación.
- ¹⁹ WHO Immunization Data portal: <https://immunizationdata.who.int/> Actualizado a fecha 8 julio de 2022 [consultado el 26 Julio de 2022].
- ²⁰ Linertová R, Guirado Fuentes C, Toledo Chávarri A, et al. Vacuna frente al VPH en varones adolescentes: coste-efectividad e impacto presupuestario. Servicios de Evaluación del Servicio Canario de Salud; 2020. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Ministerio de Sanidad 2022. Disponible en: <https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/contenidoGenerico.jsp?idDocument=ae214932-0e76-11ed-938f-cf749240eae9&idCarpeta=decafabbb-b7d9-11e7-a18d-018d8523a46d> [consultado el 30 septiembre de 2022].
- ²¹ Chesson HW, Dunne EF, Hariri S, et al. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States. *Sex Transm Dis*. 2014 Nov 12;41(11):660–4. doi:10.1097/OLQ.0000000000000193
- ²² Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primer* 2016;2:16086. Published 2016 Dec 1. doi:10.1038/nrdp.2016.86
- ²³ Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999 Sep;189(1):12–9. doi:10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F
- ²⁴ de Sanjosé S, Serrano B, Tous S, et al. Burden of Human Papillomavirus (HPV)-Related Cancers Attributable to HPVs 6/11/16/18/31/33/45/52 and 58. *JNCI Cancer Spectrum*. 2019;2(4):pky045. Published 2019 Jan 7. doi:10.1093/jncics/pky045
- ²⁵ Bouvard V, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol*. 2009 Apr;10(4):321–2. doi:10.1016/s1470-2045(09)70096-8
- ²⁶ Garland SM, Steben M, Sings HL, 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 Mar 15;199(6):805–14. doi:10.1086/597071
- ²⁷ Bruni L, Albero G, Serrano B, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases in Spain. Summary Report 22 October 2021. Disponible en: <https://hpvcentre.net/statistics/reports/ESP.pdf> [consultado el 26 Julio de 2022].
- ²⁸ Bruni L, Serrano B. Putting HPV on the Map: The State of HPV Prevention Programmes in the WHO European Region. European Cancer Organisation; Brussels. Abril 2022. Disponible en: <https://www.europecancer.org/resources/256:hpv-prevention-programmes> [consultado el 20 de agosto de 2022].
- ²⁹ Wei F, Gaisa MM, D’Souza G, et al. Epidemiology of anal human papillomavirus infection and high-grade squamous intraepithelial lesions in 29 900 men according to HIV status, sexuality, and age: a collaborative pooled analysis of 64 studies. *Lancet HIV* 2021; 8(9): e531–43. doi:10.1016/S2352-3018(21)00108-9

- ³⁰ Mena M, Taberna M, Monfil L, et al. Might Oral Human Papillomavirus (HPV) Infection in Healthy Individuals Explain Differences in HPV-Attributable Fractions in Oropharyngeal Cancer? A Systematic Review and Meta-analysis. *J Infect Dis*. 2019 Apr 19;219(10):1574–85. doi:10.1093/infdis/jiy715
- ³¹ Sastre-Cantón M, Pérez-Vilar S, Vilata-Corell JJ, Díez-Domingo J. Prevalence of oral human papillomavirus infection among university students in Valencia, Spain. *Vaccine*. 2019 Oct 8;37(43):6276–81.
- ³² Islami F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, et al. International trends in anal cancer incidence rates. *Int J Epidemiol*. 2017 01;46(3):924–38. doi:10.1093/ije/dyw276
- ³³ Menezes FDS, Fernandes GA, Antunes JLF, et al. Global incidence trends in head and neck cancer for HPV-related and -unrelated subsites: A systematic review of population-based studies. *Oral Oncol*. 2021 Apr;115:105177.
- ³⁴ de Souza DL, Pérez MM, Curado MP. Predicted incidence of oral cavity, oropharyngeal, laryngeal, and hypopharyngeal cancer in Spain and implications for cancer control. *Cancer Epidemiol*. 2011 Dec;35(6):510–4. doi:10.1016/j.canep.2011.02.012
- ³⁵ Mena M, Frias-Gomez J, Taberna M, et al. Epidemiology of human papillomavirus-related oropharyngeal cancer in a classically low-burden region of southern Europe. *Sci Rep*. 2020 Aug 6;10(1):13219. Doi: 10.1038/s41598-020-70118-7
- ³⁶ Laia Alemany, Institut Català d’Oncologia, (comunicación personal).
- ³⁷ Brotons M, Monfil L, Roura E, et al. Impact of a single-age cohort human papillomavirus vaccination strategy in Catalonia, Spain: Population-based analysis of anogenital warts in men and women. *Preventive Medicine*. 2020 Sep;138:106166. doi:10.1016/j.ypmed.2020.106166
- ³⁸ Muñoz-Quiles C, López-Lacort M, Díez-Domingo J, et al. Human papillomavirus vaccines effectiveness to prevent genital warts: A population-based study using health system integrated databases, 2009-2017. *Vaccine*. 2022;40(2):316-324. doi:10.1016/j.vaccine.2021.11.062
- ³⁹ CIMA. AEMPS. Ficha técnica Gardasil. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/06357007/FT_06357007.html [consultado el 26 Julio de 2022].
- ⁴⁰ CIMA. AEMPS. Ficha técnica Gardasil 9. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151007002/FT_1151007002.html [consultado el 26 Julio de 2022]. [consultado el 26 Julio de 2022].
- ⁴¹ CIMA. AEMPS. Ficha técnica Cervarix. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07419004/FT_07419004.html [consultado el 26 Julio de 2022].
- ⁴² Falcaro M, Castañón A, Ndlela B et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *The Lancet* 2021;398:2084-2092 doi:/10.1016/S0140-6736(21)02178-4
- ⁴³ World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014. *Wkly Epidemiol Rec* 2014;89:465-491.
- ⁴⁴ Jit M, Hong Choi Y, Laprise J et al. Two-dose strategies for human papillomavirus vaccination: How well do they need to protect? *Vaccine*. 2014;32:3237-3242 . doi:10.1016/j.vaccine.2014.03.098
- ⁴⁵ Markowitz L. Evidence from clinical trials to inform decision-making on reduced dose HPV vaccination schedules. Summary of key data. Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization. Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) Working Group on potential contribution of HPV vaccines and immunization towards cervical cancer elimination. Background Document and Report to SAGE, April 2022. Disponible en: https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_Slidedeck_Apr2022.pdf [consultado el 26 Julio de 2022].
- ⁴⁶ Immunization, Vaccines and Biologicals. SAGE. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization. October 2018 – Conclusions and Recommendations. *Wkly Epidemiol FRec* 2018; 93: 661-680.
- ⁴⁷ Verdoodt F, Dehendorf Ch, Kjaer S, et al. Dose-related Effectiveness of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Against Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Danish Nationwide Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2020;70:608-614. doi:10.1093/cid/ciz239
- ⁴⁸ Rodríguez A, Zeybek B, Vaughn M, et al. Comparison of the Long-Term Impact and Clinical Outcomes of Fewer Doses and Standard Doses of Human Papillomavirus Vaccine in the United States: A Database Study. *Cancer* 2020;126:1656-1667. doi:10.1002/cncr.32700

- ⁴⁹ Gargano J, You M, Potter R et al. An Evaluation of Dose-Related HPV Vaccine Effectiveness Using Central Registries in Michigan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* . 2022;(31):183-191. doi:10.1158/1055-9965.EPI-21-0625
- ⁵⁰ Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization. Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) Working Group on potential contribution of HPV vaccines and immunization towards cervical cancer elimination. Background Document and Report to SAGE, April 2022. Disponible en: https://www.who.int/news-room/events/detail/2022/04/04/default-calendar/sage_meeting_april_2022 [consultado el 26 Julio de 2022].
- ⁵¹ Barnabas RV, Brown ER, Onono MA et al. Efficacy of single-dose HPV vaccination among young African women. *NEJM Evid* 2022;1(5):EVIDoa2100056. doi:10.1056/EVIDoa2100056
- ⁵² Aggarwal R. HPV vaccine session introduction and key questions. Abril 2022. Disponible en: https://www.who.int/news-room/events/detail/2022/04/04/default-calendar/sage_meeting_april_2022 [consultado el 26 Julio de 2022].
- ⁵³ Basu P, Molvi S, Joshi S et al. Vaccine efficacy against persistent human papillomavirus (HPV) 16/18 infection at 10 years after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2021;22:1518-1529. doi: /10.1016/S1470-2045(21)00453-8
- ⁵⁴ Kreimer A, Sampson J, Porras C et al. Evaluation of Durability of a Single Dose of the Bivalent HPV Vaccine: The CVT Trial. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2020;112(10):1038-1046. doi:10.1093/jnci/djaa011
- ⁵⁵ Baisley KJ, Whitworth HS, Changalucha J et al. A dose-reduction HPV vaccine immunobridging trial of two HPV vaccines among adolescent girls in Tanzania (the DoRIS trial) - Study protocol for a randomised controlled trial. *Contemp Clin Trials* 2021;101:106266. doi:10.1016/j.cct.2021.106266
- ⁵⁶ Baisley K, Kemp T, Kreimer A et al. Comparison of immune responses after one dose of HPV vaccine in a dose-reduction HPV vaccine trial in adolescent girls in Tanzania to the Costa Rica Vaccine and India HPV vaccine trials. Preprints with The Lancet. Disponible en: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=4055428 [consultado el 26 Julio de 2022].
- ⁵⁷ Watson-Jones D, Changalucha J, Withworth H, et al. Immunogenicity and safety of one-dose human papillomavirus vaccine compared with two or three doses in Tanzanian girls (DoRIS): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Global Health* 2022;10:e1473-1484.
- ⁵⁸ World Health Organization. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, April 2022: conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec* 2022;97:261-276.
- ⁵⁹ Ministério da Saúde Cabo Verde. Directiva 08/2022 16 junio 2022.
- ⁶⁰ Henschke N, Bergman H, Buckley B et al. Efficacy, effectiveness and immunogenicity of one dose of HPV vaccine compared with no vaccination, two doses, or three doses. March 2022. Disponible en: https://www.who.int/news-room/events/detail/2022/04/04/default-calendar/sage_meeting_april_2022 [consultado el 26 Julio de 2022].
- ⁶¹ Markowitz L, Naleway A, Klein N et al. Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness Against HPV Infection: Evaluation of One, Two, and Three Doses. *J Infect Dis* 2020;221:910-918. doi:10.1093/infdis/jiz555
- ⁶² Brotherton JM, Buddc A, Rompotis Ch et al. Is one dose of human papillomavirus vaccine as effective as three?: A national cohort analysis. *Papillomavirus Research* 2019;8:100177. doi:10.1016/j.pvr.2019.100177
- ⁶³ JCVI interim advice on a one-dose schedule for the routine HPV immunisation programme. 10 February 2022. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/single-dose-of-hpv-vaccine-jcvi-interim-advice/jcvi-interim-advice-on-a-one-dose-schedule-for-the-routine-hpv-immunisation-programme> [consultado el 26 Julio de 2022].
- ⁶⁴ HPV Sub-Committee of the Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Official Sensitive – Draft Minute of the teleconference held on Friday 21 may 2020. Disponible en: <https://app.box.com/s/600veu6zr6s3gjvx8mkt/file/696777313927> [consultado el 26 Julio de 2022].
- ⁶⁵ Joint Committee on Vaccination and Immunization. Minute of the meeting held on 15 December 2021. Disponible en: <https://app.box.com/s/iddfb4ppwkmjtusir2tc/file/917206905793> [consultado el 26 Julio de 2022].
- ⁶⁶ HPV Sub-committee of the Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Minute of the teleconference held on Tuesday 17 May 2022. Disponible en: <https://app.box.com/s/600veu6zr6s3gjvx8mkt/file/993307701211> [consultado el 6 octubre de 2022].

- ⁶⁷ Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, et al. Immunogenicity of the 9-valent HPV vaccine using 2-dose regimens in girls and boys vs a 3-dose regimen in women. *JAMA* 2016;316:2411-2421 doi:10.1001/jama.2016.17615
- ⁶⁸ Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, et al. Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions. *Vaccine*. 2008 08/19;26 Suppl 10(0264-410):K17-28. doi:10.1016/j.vaccine.2008.06.021
- ⁶⁹ Lacey CJ, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine*. 2006 08/31;24 Suppl 3(0264-410):S3/35,S3/41. doi:10.1016/j.vaccine.2006.06.015
- ⁷⁰ Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, et al. Prevalence of HPV infection among men: A systematic review of the literature. *J Infect Dis*. 2006 10/15;194(0022-1899;8):1044-57. doi:10.1086/507432
- ⁷¹ Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa LL, et al. The human papillomavirus infection in men study: Human papillomavirus prevalence and type distribution among men residing in Brazil, Mexico, and the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 08;17(1055-9965; 8):2036-43 . doi:10.1158/1055-9965.EPI-08-0151
- ⁷² CDC. Recommendations on the Use of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Males — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6050a3.htm> [consultado el 26 Julio de 2022].
- ⁷³ Merck and Co. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information. Gardasil (human papillomavirus quadrivalent [types 6, 11, 16 and 18]). Silver Spring, MD: Food and Drug Administration; 2011. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm111263.pdf>. [consultado el 26 Julio de 2022].
- ⁷⁴ Patel C, Brotherton JM, Pillsbury A, et al. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Euro Surveill*. 2018 Oct;23(41):1700737. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.41.1700737. PMID: 30326995; PMCID: PMC6194907.
- ⁷⁵ Goyette A, Yen GP, Racovitan V, et al. Evolution of Public Health Human Papillomavirus Immunization Programs in Canada. *Curr Oncol*. 2021 Feb 22;28(1):991-1007. doi: 10.3390/curroncol28010097. PMID: 33617515; PMCID: PMC7985769.
- ⁷⁶ Laia Bruni, Institut Català d'Oncologia, presentación.
- ⁷⁷ JCVI Interim Statement on Extending HPV Vaccination to Adolescent Boys 2017. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/630125/Extending_HP_Vaccination.pdf (consultado el 26 de julio de 2022)
- ⁷⁸ JCVI statement on Human papillomavirus vaccines to protect against cervical cancer. Disponible en: https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/ukgwa/20120907090205/http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@ab/documents/digitalasset/dh_094739.pdf [consultado el 26 Julio de 2022].
- ⁷⁹ Jit M, Choi YH, Edmunds WJ. Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in the United Kingdom. *BMJ* 2008; 337:a769. Published 2008 Jul 17. doi:10.1136/bmj.a769
- ⁸⁰ National Health Service (NHS). JCVI Statement on HPV vaccination for MSM. London: NHS; 2015. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/jcvi-statementon-hpv-vaccination-of-men-who-have-sex-with-men> [consultado el 26 Julio de 2022].
- ⁸¹ Lin A, Ong KJ, Hobbelen P, et al. Impact and cost-effectiveness of selective human papillomavirus vaccination of men who have sex with men. *Clin Infect Dis*. 2017;64(5):580-88. doi:10.1093/cid/ciw845
- ⁸² Public Health England (PHE). HPV vaccination for men who have sex with men: year 1 pilot. London: PHE; February 2018. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/hpv-vaccination-for-men-who-have-sex-with-men-year-1-pilot> [consultado el 26 Julio de 2022].
- ⁸³ Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Statement on HPV vaccination. 2018. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/726319/JCVI_Statement_on_HP_Vaccination_2018.pdf [consultado el 26 Julio de 2022].
- ⁸⁴ Department of Health and Social Care. HPV vaccine to be given to boys in England. Gov.UK; 2018. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/news/hpv-vaccineto-be-given-to-boys-in-england>. [consultado el 26 Julio de 2022].

- ⁸⁵ O'Mahony JF, Paulden M. The Joint Committee on Vaccination and Immunisation's Advice on Extending Human Papillomavirus Vaccination to Boys: Were Cost-Effectiveness Analysis Guidelines Bent to Achieve a Politically Acceptable Decision? *Value Health*. 2019 Nov;22(11):1227-1230. doi: 10.1016/j.jval.2019.07.010. Epub 2019 Sep 7. PMID: 31708058.
- ⁸⁶ Rieck T, Feig M, Siedler A et al (2018) Aktuelles aus der KV-Impfsurveillance. Impfquoten Ausgewählter Schutzimpfungen Deutschland *Epid Bull* 1:1–14. <https://doi.org/10.17886/EpiBull-2018-001> . [consultado el 26 Julio de 2022].
- ⁸⁷ Klug SJ, van der Sande M, Terhardt M, et al. Die STIKO empfiehlt die HPV-Impfung jetzt auch für Jungen [The STIKO now recommends the HPV vaccination for boys too]. *Urologe A*. 2018 Nov;57(11):1346-1350. German. doi: 10.1007/s00120-018-0793-1. PMID: 30324393.
- ⁸⁸ Experten bringen Impfpfehlungen auf den neuesten wissenschaftlichen Stand. STIKO: Verschiedene Neuerungen im Impfplan und Festhalten an Empfehlung der HPV-impfung [Experts revise vaccination recommendations according to the most recent scientific evidence. STIKO: various revisions of the immunization schedule and retention of the HPV vaccination recommendation]. *Kinderkrankenschwester*. 2009 Nov;28(11):476. German. PMID: 19953855.
- ⁸⁹ Takla A, Wiese-Posselt M, Harder T, et al. Background paper for the recommendation of HPV vaccination for boys in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2018 Sep;61(9):1170-1186. doi: <https://doi.org/10.1007/s00103-018-2791-2> . PMID: 30167729.
- ⁹⁰ Damm, O., Horn, J., Mikolajczyk, R. T., et al. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in Germany. *Cost Eff and Resour Alloc*. 2017;15:18. Published 2017 Sept 4 <https://doi.org/10.1186/s12962-017-0080-9>
- ⁹¹ J. Horn, O. Damm, M. Kretzschmar, Y. et al. Langfristige epidemiologische und ökonomische Auswirkungen der HPV-Impfung in Deutschland. Disponible en: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Forschungsprojekte/abgeschlossene_Projekte/HPV-Impfung/Abschlussbericht.pdf?__blob=publicationFile [consultado el 26 Julio de 2022].
- ⁹² Oteng B, Marra F, Lynd LD et al. Evaluating societal preferences for human papillomavirus vaccine and cervical smear test screening programme. *Sex Transm Infect*. 2011 87(1):52–57. doi:10.1136/sti.2009.041392
- ⁹³ Norwegian Institute for Public Health (Folkehelseinstituttet). Vaccine against HPV (human papilloma virus). Actualizado el 27 de mayo de 2022. Disponible en: <https://www.fhi.no/en/id/vaccines/childhood-immunisation-programme/vaccines-in-CIP/vaccine-against-hpv-human-papilloma-virus/> [Consultado el 21 de septiembre de 2022]
- ⁹⁴ Laia Bruni, Institut Català d'Oncologia, presentación.
- ⁹⁵ Chow EPF, Carter A, Vickers T, et al. Effect on genital warts in Australian female and heterosexual male individuals after introduction of the national human papillomavirus gender-neutral vaccination programme: an analysis of national sentinel surveillance data from 2004-18. *Lancet Infect Dis*. 2021 Dec;21(12):1747-1756. doi:10.1016/S1473-3099(21)00071-2
- ⁹⁶ Ali H, Donovan B, Wand H, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ*. 2013;346:f2032. Doi:/10.1136/bmj.f2032
- ⁹⁷ Mix JM, Saraiya M, Senkomago V, et al. High-Grade Vulvar, Vaginal, and Anal Precancers Among U.S. Adolescents and Young Adults After Human Papillomavirus Vaccine Introduction. *Am J Prev Med*. 2022 Jan;62(1):95-99. doi:10.1016/j.amepre.2021.06.026
- ⁹⁸ Hoes J, Woestenberg PJ, Bogaards JA, et al. Population Impact of Girls-Only Human Papillomavirus 16/18 Vaccination in The Netherlands: Cross-Protective and Second-Order Herd Effects. *Clin Infect Dis*. 2021 Mar 1;72(5):e103-e111. doi:10.1093/cid/ciaa1770
- ⁹⁹ Mesher D, Panwar K, Thomas SL, et al. The impact of the national HPV vaccination program in England using the bivalent HPV vaccine: surveillance of type-specific HPV in young females, 2010-2016. *J Infect Dis* 2018; 218: 911-921.
- ¹⁰⁰ Schlecht NF, Diaz A, Nucci-Sack A, et al. Incidence and types of human papillomavirus infections in adolescent girls and young women immunized with the human papillomavirus vaccine. *JAMA Netw Open* 2021; 4(8): e2121893. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.21893. PMID: 34424304; PMCID: PMC8383132

- ¹⁰¹ Shing JZ, Hu S, Herrero R, et al. Precancerous cervical lesions caused by non-vaccine-preventable HPV types after vaccination with the bivalent AS04-adjuvanted HPV vaccine: an analysis of the long-term follow-up study from the randomised Costa Rica HPV Vaccine Trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(7):940-949. doi:10.1016/S1470-2045(22)00291-1
- ¹⁰² Navarro-Illana E, López-Lacort M, Navarro-Illana P, et al. Effectiveness of HPV vaccines against genital warts in women from Valencia, Spain. *Vaccine.* 2017 Jun 5;35(25):3342-3346. doi:10.1016/j.vaccine.2017.04.080
- ¹⁰³ Purriños-Hermida MJ, Santiago-Pérez MI, Treviño M, et al. Direct, indirect and total effectiveness of bivalent HPV vaccine in women in Galicia, Spain. *PLoS One.* 2018 Aug 3;13(8):e0201653. Published 2018 Aug 3. doi:10.1371/journal.pone.0201653 bivalent HPV vaccine in women in Galicia, Spain. *PLoS One.* 2018 Aug 3;13(8):e0201653. Published 2018 Aug 3. doi:10.1371/journal.pone.0201653
- ¹⁰⁴ Chow EPF, Tabrizi SN, Fairley CK, et al. Prevalence of human papillomavirus in young men who have sex with men after the implementation of gender-neutral HPV vaccination: a repeated cross-sectional study. *Lancet Infect Dis.* 2021 Oct;21(10):1448-1457. doi:10.1016/S1473-3099(20)30687-3
- ¹⁰⁵ Chow EPF, Tabrizi SN, Fairley CK, et al. Prevalence of human papillomavirus in teenage heterosexual males following the implementation of female and male school-based vaccination in Australia: 2014-2017. *Vaccine.* 2019 Oct 31;37(46):6907-6914. doi:10.1016/j.vaccine.2019.09.052
- ¹⁰⁶ Machalek DA, Chow EP, Garland SM, et al. Human Papillomavirus Prevalence in Unvaccinated Heterosexual Men After a National Female Vaccination Program. *J Infect Dis.* 2017 Jan 15;215(2):202-208. doi:10.1093/infdis/jiw530
- ¹⁰⁷ Nielsen KJ, Jakobsen KK, Jensen JS, et al. The Effect of Prophylactic HPV Vaccines on Oral and Oropharyngeal HPV Infection-A Systematic Review. *Viruses.* 2021 Jul 11;13(7):1339. Published 2021 Jul 11. doi:10.3390/v13071339
- ¹⁰⁸ Human papillomavirus vaccines. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2009 Apr 10;84(15):118-31. English, French. PMID: 19360985.
- ¹⁰⁹ Lei J, Ploner A, Elfström KM, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Oct 1;383(14):1340-1348. doi:10.1056/NEJMoa1917338
- ¹¹⁰ Kjaer SK, Dehlendorff C, Belmonte F, et al. Real-World Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Against Cervical Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2021 Oct 1;113(10):1329-1335. doi:10.1093/jnci/djab080
- ¹¹¹ Berenson AB, Guo F, Chang M. Association of Human Papillomavirus Vaccination With the Incidence of Squamous Cell Carcinomas of the Anus in the US. *JAMA Oncol.* 2022 Apr 1;8(4):1-3. doi:10.1001/jamaoncol.2021.7652
- ¹¹² World Health Organization. Human Papillomavirus (HPV) vaccination coverage. Disponible en: <https://immunizationdata.who.int/pages/coverage/hpv.html> . [Consultado el 20 de julio de 2022]
- ¹¹³ UK Health Security Agency. Human papillomavirus (HPV) vaccine coverage estimates in England: 2020 to 2021. Health Protection Report Vol.15 : 19 December 2021. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/statistics/human-papillomavirus-hpv-vaccine-coverage-estimates> [Consultado el 21 de septiembre de 2022]
- ¹¹⁴ Recommandation sur l'élargissement de la vaccination contre les papillomavirus aux garçons. Haute Autorité de santé (HAS). Dic 2019. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3116022/fr/recommandation-sur-l-elargissement-de-la-vaccination-contre-les-papillomavirus-aux-garcons [Consultado el 21 de septiembre 2022]
- ¹¹⁵ Académie nationale de médecine. Vaccination contre le papillomavirus humain (HPV) : la France est très en retard. Communiqué de l'Académie nationale de médecine 23 juin 2022. Disponible en: <https://www.academie-medecine.fr/vaccination-contre-le-papillomavirus-humain-hpv-la-france-est-tres-en-retard/> [Consultado el 21 de septiembre de 2022]
- ¹¹⁶ Ministerio de Sanidad. Coberturas de vacunación. Datos estadísticos. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/coberturas/home.htm> [Consultado el 27 de julio de 2022]
- ¹¹⁷ Elfström KM, Lazzarato F, Franceschi S, et al. Human Papillomavirus Vaccination of Boys and Extended Catch-up Vaccination: Effects on the Resilience of Programs. *J Infect Dis.* 2016 Jan 15;213(2):199-205. doi:10.1093/infdis/jiv368. Epub 2015 Jul 3. PMID: 26142436.

- ¹¹⁸ Prue G, Shapiro G, Maybin R, et al. Knowledge and acceptance of human papillomavirus (HPV) and HPV vaccination in adolescent boys worldwide: A systematic review. *Journal of Cancer Policy*. 2016;10:1-15 doi:/10.1016/j.jcpc.2016.09.009.
- ¹¹⁹ Dubé E, Laberge C, Guay M, et al. Vaccine hesitancy: An overview. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2013;9(8):1763-73 doi:10.4161/hv.24657
- ¹²⁰ Sekhon M, Cartwright M, Francis JJ. Acceptability of healthcare interventions: an overview of reviews and development of a theoretical framework. *BMC Health Serv Res*. 2017;17(1):88 . Published 2017 Jan 26. doi:10.1186/s12913-017-2031-8
- ¹²¹ Brabin L, Roberts SA, Farzaneh F, et al. Future acceptance of adolescent human papillomavirus vaccination: a survey of parental attitudes. *Vaccine* 2006; 24: 3087–3094. doi:10.1016/j.vaccine.2006.01.048
- ¹²² Newman PA, Logie CH, Lacombe-Duncan A, et al. Parents' uptake of human papillomavirus vaccines for their children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open*. abril de 2018;8:e019206. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019206
- ¹²³ Radisic G, Chapman J, Flight I, et al. Factors associated with parents' attitudes to the HPV vaccination of their adolescent sons : A systematic review. *Preventive Medicine*. 2017;95:26-37. doi:10.1016/j.ypmed.2016.11.019
- ¹²⁴ Lacombe-Duncan A, Newman PA, et al. Human papillomavirus vaccine acceptability and decision-making among adolescent boys and parents: A meta-ethnography of qualitative studies. *Vaccine*. 2018;36(19):2545-58. doi:10.1016/j.vaccine.2018.02.079
- ¹²⁵ Holman DM, Benard V, Roland KB, et al. Barriers to Human Papillomavirus Vaccination Among US Adolescents: A Systematic Review of the Literature. *JAMA Pediatr*. 1 2014;168(1):76 -82. doi:10.1001/jamapediatrics.2013.2752
- ¹²⁶ Newman PA, Logie CH, Doukas N, et al. HPV vaccine acceptability among men: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2013;89(7):568-74. doi:10.1136/sextrans-2012-050980
- ¹²⁷ Asociación Española de Pediatría. Calendario de Vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría. Razones y bases de las recomendaciones 2018. [Internet]. Madrid AEP; 2018. Disponible en: <https://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/calvac-aep-2018-razones-y-bases.pdf>. [Consultado el 27 de julio de 2022]
- ¹²⁸ Comité de Bioética de España. Sobre la financiación y priorización de tratamientos vinculados a la prevención de las enfermedades de transmisión sexual, vid., en general, Informe del Comité de Bioética de España sobre la financiación pública del medicamento profilaxis pre-exposición (PrEP) en la prevención del VIH, en: http://assets.comitedebioetica.es/files/documentacion/es/Informe_PrEP.pdf. [Consultado el 27 de julio de 2022]
- ¹²⁹ Gervás J, Starfield B, Heath I. Is clinical prevention better than cure? *Lancet* 2008; 372(9654): 1997-1999. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61843-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61843-7) [Consultado el 27 de julio de 2022]
- ¹³⁰ Naciones Unidas. Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales 1966. Disponible en: https://www.ohchr.org/sites/default/files/cescr_SP.pdf [Consultado el 27 de julio de 2022]
- ¹³¹ Unión Europea. Carta de los Derechos Fundamentales de la Unión Europea. Disponible en: <https://www.boe.es/doue/2010/083/Z00389-00403.pdf> [Consultado el 27 de julio de 2022]
- ¹³² World Health Organization. GLOBAL MARKET STUDY HPV. Working document, march 2022. Disponible en: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/mi4a/who-hpv-vaccine-global-market-study-april-2022.pdf?sfvrsn=6acb4c98_1&download=true [Consultado el 27 de julio de 2022]
- ¹³³ Forster AS, Gilson R. Challenges to optimising uptake and delivery of a HPV vaccination programme for men who have sex with men. *Hum Vaccin Immunother*. 2019; 15(7-8): 1541-1543. doi: 10.1080/21645515.2018.1560783. Epub 2019 Jan 30. PMID: 30570380; PMCID: PMC6746470.
- ¹³⁴ Bridges CB, Watson TL, Nelson NP, et al. Challenges with hepatitis B vaccination of high risk adults - A pilot program. *Vaccine* 2019; 37(35): 5111-5120. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.05.089. Epub 2019 Jul 11. PMID: 31303523; PMCID: PMC8819536.
- ¹³⁵ Zhang K, Chan PS-f, Chen S, et al. Factors predicting COVID-19 vaccination uptake among men who have sex with men in China: an observational prospective cohort study. *Front Med* 2022; 9: 838973. doi: 10.3389/fmed.2022.838973

- ¹³⁶ Ministerio de Sanidad. Programa de cribado de cáncer de cérvix. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Cribado/CribadoCancerCervix.htm> [Consultado el 27 de julio de 2022]
- ¹³⁷ Health Information and Quality Authority. Health technology assessment (HTA) of extending the national immunisation schedule to include HPV vaccination of boys. Dublin: HIQA; 2018. Disponible en: <https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2018-12/HTA-for-HPV-Vaccination-boys.pdf> [Consultado el 27 de julio de 2022]
- ¹³⁸ Vänskä S, Luostarinen T, Baussano I, et al. Vaccination with moderate coverage eradicates oncogenic human papillomaviruses if a gender-neutral strategy is applied. *J Infect Dis* 2020; 222(6): 948-956. doi: 10.1093/infdis/jiaa099. PMID: 32161969; PMCID: PMC7430169.
- ¹³⁹ Lehtinen M, Baussano I, Paavonen J, et al. Eradication of human papillomavirus and elimination of HPV-related diseases - scientific basis for global public health policies. *Expert Rev Vaccines* 2019; 18(2): 153-160. doi: 10.1080/14760584.2019.1568876. Epub 2019 Feb 7. PMID: 30657348.
- ¹⁴⁰ Elbasha, E. H., & Dasbach, E. J. (2010). Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States. *Vaccine*, 28(42), 6858–6867. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.08.030> [Consultado el 21 de septiembre de 2022]
- ¹⁴¹ Burger, E. A., Sy, S., Nygård, M., et al. Prevention of HPV-related cancers in Norway: cost-effectiveness of expanding the HPV vaccination program to include pre-adolescent boys. *PloS one*. 2014;9(3): e89974. Published 2014 Mar 20. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089974> [Consultado el 21 de septiembre de 2022]
- ¹⁴² Jiménez E, Torkilseng EB, Klemp M. Cost-Effectiveness of HPV-Vaccination of Boys Aged 12 in a Norwegian Setting. *Cost-Effectiveness of HPV-Vaccination of Boys Aged 12 in a Norwegian Setting*. Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH); January 2015.
- ¹⁴³ Datta, S., Pink, J., Medley, G. F., et al. Assessing the cost-effectiveness of HPV vaccination strategies for adolescent girls and boys in the UK. *BMC infect Dis*. 2019;19(1), 552. Published 2019 Jun 24 <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4108-y>
- ¹⁴⁴ Summary of Canadian Immunization Committee (CIC) Recommendations for Human Papillomavirus Immunization Programs. Canadian Immunization Committee. *Canada communicable disease report = Relevé des maladies transmissibles au Canada*, April 2014;40(8), 152–153. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v40i08a02> [Consultado el 21 de septiembre de 2022]
- ¹⁴⁵ Thiry N, Gerken S, Cornells J, et al. Cost-effectiveness analysis of HPV vaccination of boys in Belgium. *Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)*. *KCE Reports* 2019; 308 D/2019/10.273/13 [https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_308_Vaccination HPV boys Report 1.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_308_Vaccination_HPВ_boys_Report_1.pdf) [Consultado el 21 de septiembre de 2022]
- ¹⁴⁶ Sharma, M., Sy, S., & Kim, J. J. (2016). The value of male human papillomavirus vaccination in preventing cervical cancer and genital warts in a low-resource setting. *BJOG*: 123(6), 917–926. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13503> [Consultado el 21 de septiembre de 2022]
- ¹⁴⁷ Jiang, Y., Gauthier, A., Postma, M. J., et al. A critical review of cost-effectiveness analyses of vaccinating males against human papillomavirus. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 2013;9(11), 2285–2295. <https://doi.org/10.4161/hv.25754>
- ¹⁴⁸ Ben Hadj Yahia, M. B., Jouin-Bortolotti, A., & Dervaux, B. Extending the Human Papillomavirus Vaccination Programme to Include Males in High-Income Countries: A Systematic Review of the Cost-Effectiveness Studies. *Clin drug investig*, 2015;35(8), 471–485. <https://doi.org/10.1007/s40261-015-0308-4>
- ¹⁴⁹ Sinisgalli E, Bellini I, Indiani L, et al. HPV vaccination for boys? A systematic review of economic studies. *Epidemiol Prev* 2015; 39 (4 Suppl 1): 51–58.
- ¹⁵⁰ Linertová R, Guirado-Fuentes C, Mar Medina J, et al. Cost-effectiveness of extending the HPV vaccination to boys: a systematic review. *Journal of epidemiology and community health* 2021; 75(9): 910–916. <https://doi.org/10.1136/jech-2020-216305>