

# ASEI

## ACTUALIZACIONES EN SIDA E INFECTOLOGÍA

Vol. 32 / N° 115 / Agosto 2024 - Noviembre 2024 / Suplemento III

### **Epidemiología y recomendaciones sobre la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH)**

**Documentos de la Sociedad Argentina de Infectología**

Hebe Vázquez, Jorge Luis Montes, María Eugenia Pannunzio y Silvina Ivalo (Comisión de Vacunas de SADI).

ISSN 2718-7845



FUNDACIÓN HUÉSPED

sadi Sociedad Argentina  
de Infectología

Fundación Huésped - Sociedad Argentina de Infectología  
Gianantonio, Carlos Dr. (ex Pje. Peluffo) 3932 (C1202ABB), Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), Argentina  
redaccion.asei@huesped.org.ar

---

## Comité Editorial

### Directores

**Pedro Cahn**

Fundación Huésped, Argentina

**Pablo Bonvehí**

Sociedad Argentina de Infectología,  
Argentina

### Directores adjuntos

**Gustavo Lopardo**

H. M. Prof. Dr. Bernardo Houssay

**Zulma Ortiz**

Fundación Huésped, Argentina

### Editor en jefe

**Leandro Cahn**

Fundación Huésped, Argentina

### Secretaría de redacción

**María Belén Bouzas**

Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz,  
Argentina

**Lautaro de Vedia**

Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz,  
Argentina

### Editores asociados

**Ezequiel Córdova**

Sociedad Argentina de Infectología,  
Argentina

**Luciana Spadaccini**

Fundación Huésped, Argentina

### Coordinación editorial

**Laura Efrón**

## Consejo Asesor

**Infecciones en huéspedes  
inmunocomprometidos**

Laura Barcán, Sociedad Argentina  
de Trasplantes, Argentina

**Infecciones intrahospitalarias  
y PROA**

Wanda Cornistein, Hospital  
Universitario Austral, pcia. de  
Buenos Aires, Argentina  
Rodolfo Quirós, Sanatorio Las  
Lomas, San Isidro, pcia. de Buenos  
Aires, Argentina

**HIV**

Omar Sued, Organización  
Panamericana de la Salud  
María Inés Figueroa, Fundación  
Huésped, Argentina  
Isabel Casetti, Helios Salud, CABA,  
Argentina

**Enfermedades endo-epidémicas y  
emergentes, Medicina del Viajero**

Tomás Orduna, Ex Jefe Servicio de  
Medicina Tropical y Medicina del  
Viajero, Hospital Francisco J. Muñiz,  
CABA, Argentina

Susana Lloveras, Hospital de  
Infecciosas Francisco J. Muñiz,  
CABA, Argentina

**Vacunas**

Florencia Cahn, Sociedad Argentina  
de Vacunología y Epidemiología  
(SAVE), Argentina  
Ricardo Teijeiro, Hospital Pirovano,  
CABA, Argentina

**Infectología general (adultos)**

Estaban Nannini, Sanatorio  
Británico, Rosario, pcia. de Santa Fe,  
Argentina  
Analía Mykietiuik, Instituto Médico  
Platense, La Plata, pcia. de Buenos  
Aires, Argentina

**Farmacología**

Waldo Belloso, Hospital Italiano,  
CABA, Argentina

**Infectología general (pediatría)**

Analía De Cristóforo, Hospital  
Italiano, CABA, Argentina  
Rosa Bologna, Hospital Garrahan,  
CABA, Argentina

**Ciencias sociales**

Ignacio Maglio, Red Bioética  
UNESCO  
Inés Aristegui, Fundación Huésped,  
CABA, Argentina

**Salud mental**

Norberto Conti, Hospital  
Interdisciplinario Psicoasistencial  
José Tiburcio Borda, CABA,  
Argentina

---

### Staff técnico

Administración de OJS  
**Betiana Cáceres**

Diagramación  
**Valeria Goldsztein**

Corrección de estilo  
**Laura Efrón**

# Carta del Comité Editorial

## ACTUALIZACIÓN EN VACUNAS: DOCUMENTO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE INFECTOLOGÍA SOBRE VACUNA CONTRA VPH

Se estima que una elevada proporción de la población adquirirá uno o más de los tipos del virus de papiloma humano (VPH) en algún momento de su vida. Dada la elevada tasa de asociación de esta infección con el desarrollo de cáncer de cuello uterino, entre otros, es fundamental contar con herramientas que permitan prevenirla.

La vacuna contra el VPH, incorporada desde 2011 en el Calendario Nacional de Inmunizaciones para todas las niñas de 11 años nacidas a partir del año 2000, y posteriormente para todos los varones de 11 años nacidos a partir de 2006, y para las personas de entre 11 y 26 años pertenecientes a grupos de riesgo, es sin dudas una herramienta indispensable para cumplir con este objetivo.

Las mujeres de entornos socioeconómicos más bajos comparten una carga desproporcionadamente mayor de incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino, por lo que las vacunas son una herramienta eficaz para reducir las desigualdades observada en esta patología, lo que justifica claramente el acceso equitativo a la vacuna (1).

La disponibilidad de la vacuna nonavalente brinda una mayor cobertura en comparación con las vacunas previas: la inclusión de cinco genotipos adicionales permite aumentar la protección a casi el 90% de las infecciones por VPH responsables del cáncer cervical, el 96% de cáncer anal, el 85% de cáncer vaginal y el 87% para los cánceres vulvares (2). Por lo tanto, sin lugar a dudas, constituye la principal herramienta con que contamos en la actualidad.

En este suplemento especial del número 115 de ASEI presentamos las actualizaciones de las recomendaciones emitidas por la Comisión de Vacunas de la Sociedad Argentina de Infectología sobre las vacunas contra VPH, con el objeto de difundir las tendencias actuales, y lograr el objetivo de reducir la incidencia y la morbimortalidad asociada con esta patología.

### **María Belén Bouzas y Lautaro de Vedia**

Secretaría de redacción, Revista ASEI

### **BIBLIOGRAFÍA**

- (1) Amboree TL, et al. HPV vaccine: the key to eliminating cervical cancer inequities. *BMJ*. 2024;385:q996.
- (2) Bosch FX, et al. Vacuna nonavalente frente al virus de papiloma humano. *Semergen* 2017;43(4):265-76.

# Vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH). Epidemiología y recomendaciones

Hebe Vázquez, Jorge Luis Montes, María Eugenia Pannunzio y Silvina Ivalo (Comisión de Vacunas, SADI).

## ÍNDICE

Introducción .....	5
Agente etiológico .....	6
Epidemiología .....	7
Vacunas disponibles en la Argentina .....	8
A. Agente inmunizante .....	8
B. Inmunogenicidad .....	8
C. Eficacia .....	9
D. Efectividad .....	11
E. Efectos adversos .....	12
F. Poblaciones especiales .....	12
G. Dosis y vías de administración .....	13
H. Revacunación .....	14
I. Contraindicaciones .....	15
J. Conservación y presentación .....	15
Recomendaciones SADI .....	16
Otras vacunas (no disponibles en la Argentina hasta marzo de 2024) .....	17
Bibliografía .....	18

## INTRODUCCIÓN

Los virus del papiloma humano (VPH) son una de las causas más frecuentes de infecciones de transmisión sexual en el mundo. Originan una amplia gama de enfermedades tanto en hombres como en mujeres, e incluyen lesiones premalignas que pueden progresar a cáncer. A pesar de que la mayoría de las infecciones por VPH no desarrollan síntomas y se resuelven espontáneamente, la persistencia de las mismas puede provocar enfermedad. **En las mujeres, la infección persistente por genotipos de VPH de alto riesgo oncogénico es la causa principal del cáncer cervical y de sus precursores.** También se la asocia con el desarrollo de cánceres orofaríngeos y anogenitales en ambos sexos (1).

El reconocimiento de los VPH de alto riesgo oncogénicos como causantes del cáncer cervical ha promovido el desarrollo de vacunas preventivas (prevención primaria), que junto con el tamizaje para la detección temprana y el tratamiento oportuno de lesiones (prevención secundaria) permitirán reducir significativamente la incidencia del cáncer cérvico-uterino (CCU) en la Argentina en las próximas décadas. También permitirán reducir la carga de otras enfermedades asociadas a los VPH genitales (otros cánceres y verrugas genitales) tanto en hombres como en mujeres.

## AGENTE ETIOLÓGICO

Los VPH son virus ADN que infectan células epiteliales (cutáneas y mucosas). Pertenecen a la familia *Papillomaviridae*. El genoma del virus está envuelto por una cápside que comprende proteínas estructurales: mayor (L1) y menor (L2) (2). Se clasifican en genotipos, de los cuales alrededor de 40 infectan las mucosas, en particular del tracto anogenital. A la vez, sobre la base de su potencial oncogénico se subdividen en:

- VPH de bajo riesgo (3) (principalmente VPH 6, 11, 40, 42, 43, 44, 61). Comúnmente presentes en las lesiones benignas como verrugas genitales y neoplasias intraepiteliales de bajo grado, con mínimo riesgo de progresión maligna.
- VPH de alto riesgo (1-3). Los genotipos oncogénicos 16 y 18 son responsables de más del 70% de las lesiones neoplásicas cervicales en todo el mundo (más del 75% en la Argentina) y de más de la mitad de las neoplasias intraepiteliales cervicales (CIN) de grado moderado (CIN2) o grave (CIN3) o adenocarcinoma *in situ* (AIS). Otros tipos de alto riesgo en menor frecuencia son 45, 31, 33, 52 y 58 (20% de CCU). Juntos constituyen el 90% de los cánceres escamosos que son VPH positivos. También a los VPH de alto riesgo se los asocia con el 88% de los casos de cáncer anal (4), con el 40% y 50% de los cánceres de vulva y pene respectivamente, 70% de los de vagina (5), y con el 30% a 70% de los cánceres orofaríngeos. VPH16 es el genotipo predominante en todas las localizaciones masculinas

## EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por VPH son transmitidas principalmente por **contacto sexual**. La prevalencia global en Latinoamérica y el Caribe es de hasta 35% en mujeres  $\leq$  a 25 años, luego decrece con la edad, aumentando nuevamente en mayores de 45 años (6). Entre hombres, la tasa de infección se mantiene constante a lo largo de la vida sexual activa y puede alcanzar cifras del 70% (6, 7).

Aunque cualquier persona infectada en forma persistente con estos virus puede desarrollar lesiones, ciertos grupos, como personas con diabetes, embarazadas, hombres que practican sexo con otros hombres (HSH) (8), personas bisexuales o transgénero, tienen mayor riesgo. Además, los pacientes inmunocomprometidos, (9) incluyendo personas con VIH (9-14), trasplantados (15), personas con enfermedades autoinmunes y bajo tratamiento inmunosupresor (16-18), lo hacen con mayor frecuencia. Se define como infección persistente al aislamiento viral en el órgano blanco por más de seis a doce meses (6).

El CCU es el cuarto cáncer más frecuente en mujeres y la segunda causa de cáncer femenino entre 15 y 44 años en todo el mundo. En 2020, se produjeron 604.127 nuevos casos (85% de los episodios ocurren en países en desarrollo) y 341.831 muertes (19). En la Argentina, es la tercera causa de cáncer femenino y el segundo cáncer femenino más común en mujeres de 15 a 44 años. Cada año, se diagnostican 4583 casos nuevos de CCU y mueren aproximadamente el 50% de las mujeres a causa de la enfermedad. Su tasa de incidencia era, en 2020, de 16,7 c/100.000 mujeres y la tasa de mortalidad, ajustada por edad, de 8.7 /100.000 (19).

La carga de CCU en nuestro país no es homogénea: varía según el área. Es muy alta en poblaciones con menor nivel de desarrollo socioeconómico.

Los cánceres de vulva, vagina y pene son menos frecuentes. Las tasas de incidencia en la Argentina son de 1,6/100.000, 0,3 a 1/100.000 y 0,3 a 2,1/100.000 respectivamente, según datos de 2012. En ese año se notificaron mundialmente 21.000 casos de cáncer de vulva y vagina y 13.000 casos de cáncer de pene asociados a VPH (19).

Las verrugas genitales son frecuentes en la población sexualmente activa de ambos sexos. Una revisión sistemática ha reportado una incidencia anual (hombres y mujeres) de verrugas genitales entre 160 a 289 c/100.000 personas, con una mediana de 194,5 c/100.000 a nivel mundial (3, 20). Aunque benignas, requieren tratamientos costosos, en su mayoría dolorosos y además suelen recurrir.

## VACUNAS DISPONIBLES EN ARGENTINA

### A. AGENTE INMUNIZANTE

Las vacunas actualmente disponibles en el país son la cuadrivalente (VPH4v) (22) contra los tipos 6, 11, 16, 18 y la nona valente (VPH9v) (23) contra los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58.

Ambas son ADN recombinantes purificadas no infecciosas. Se elaboran a partir de la proteína principal de la cápside (L1) de los tipos incluidos en cada uno de ellas; inducen la formación de anticuerpos neutralizantes que previenen la infección y el desarrollo de lesiones ante la exposición posterior a los tipos de VPH incluidos en la vacuna.

**Tabla 1. Vacunas disponibles en la Argentina**

CARACTERÍSTICAS	VACUNA CUADRIVALENTE (VPH4V)	VACUNA NONAVALENTE (VPH9V)
Tipos de partículas similares a virus (VLP)	6/11/16/18	6/11/16/18/31/33/45/52/58
Tecnología para expresión de VLP L1	Levadura <i>Saccharomyces cerevisiae</i> recombinante	Levadura <i>Saccharomyces cerevisiae</i> recombinante
Adyuvante	225 µg sulfato de hidroxifosfato de aluminio	500 µg sulfato de hidroxifosfato de aluminio

### B. INMUNOGENICIDAD

#### Inmunogenicidad con tres dosis (22, 23)

VPH4v y VPH9v fueron originalmente estudiadas y licenciadas para su administración en tres dosis (ver Tabla 2).

**Tabla 2. Inmunogenicidad con tres dosis**

INMUNOGENICIDAD	VPH4V	VPH9V
Seroconversión ambos sexos	Altas tasas de seroconversión entre 9 y 45 años	Altas tasas de seroconversión entre 9 y 26 años en ambos sexos para los 9 genotipos. Criterios de no inferioridad inmunogénica para los VPH 6, 11, 16 y 18 cuando se la compara con VPH4. Evidencias de inmunogenicidad en estudios puente entre VPH4v y VPH9v en ambos sexos y edades diferentes.

Persistencia de anticuerpos	14 años en mujeres de 16 a 23 años 10 años en mujeres de 24 a 45 años 10 años en hombres de 16 a 26 años 10 años en niños y niñas entre los 9-15 años de edad	Por lo menos 5 años en mujeres de 16 a 25 años. Por lo menos 10 años en niñas y niños de 9 a 15 años.
-----------------------------	--	--

**Tabla 3. Inmunogenicidad con dos dosis**

VPH4V	VPH9V
2 dosis de VPH4v en niñas entre 9 y 13 años son no inferiores en términos de inmunogenicidad cuando se las compara con 3 dosis en niñas o 3 dosis en mujeres entre 15 y 24 años.	Las GMT fueron mayores en niños y niñas que recibieron 2 dosis de VPH9v (ya sea a los 0, 6 o 12 meses) que en niñas y mujeres de 16 a 26 años que recibieron 3 dosis de Gardasil 9 (a los 0, 2, 6 meses) para cada uno de los 9 tipos de VPH de la vacuna.
Persistencia de la respuesta de anticuerpos durante al menos 10 años en niñas de 9 a 13 años que recibieron 2 dosis de vacuna VPH4v	No se ha establecido la duración de la protección de la pauta de 2 dosis de VPH9v.

## Inmunogenicidad con una dosis

Ver tópico C.

## **C. EFICACIA**

### C.1 Eficacia con tres dosis

#### **Vacuna cuadrivalente (VPH4v) (22, 24-26)**

*Eficacia en mujeres entre 16 y 26 años*

Población no expuesta a los tipos relevantes en protocolos combinados:

- Contra la CIN (1, 2, 3) y AIS relacionadas al VPH 6, 11, 16 y 18 fue de 96% (IC 95%: 92,3-98,2).
- Contra CIN 2, 3 y AIS relacionadas al VPH 16 y 18 fue de 98,2% (93,5, 99,8).
- La eficacia para ValN\* 2/3 y la VIN\*\* 2/3 relacionadas al VPH 16 y 18 fue del 100% (IC 95%: 55,4-100,0) y (IC 95%: 49,5-100,0), respectivamente.
- 99% en la prevención de verrugas genitales en población no previamente expuesta a genotipos 6, 11, 16, 18 (IC 95%: 96,2-99,9).

\*ValN: Neoplasia intraepitelial vulvar

\*\*VIN: neoplasia epitelial vaginal

Población con por lo menos una dosis de vacuna, ADN negativa a los catorce genotipos VPH y serología negativa para VPH 6, 11, 16, 18, citología neg. (Semeja población preadolescente previo inicio relaciones sexuales) FUTURE I y II:

- Eficacia 100% para CIN2, CIN3 Y AIS respectivamente por genotipos vacunales.
- En el grupo de personas con o sin infección previa o actual por cualquier tipo de VPH, la eficacia de la vacuna para prevenir CIN2, 3 o AIS relacionados al VPH 16 y 18 fue del 51,8% (IC 95% 41,1-60,7). Para CIN 3 relacionados a los cuatro genotipos vacunales 45,1 (IC 95% 29,8-57,3).

#### *Eficacia en mujeres entre 26 y 45 años*

Para evitar infecciones persistentes de seis meses o más y enfermedad cervical o de genitales externos por VPH 6, 11, 16, 18, la eficacia fue del 88,7 (IC 95% 78,1-94,8) en población no previamente expuesta a enfermedad relevante.

#### *Eficacia en hombres entre 16 y 26 años*

- 89,35% (IC 95% 66,3-97,9) para prevenir verrugas genitales en hombres no previamente expuestos a VPH 6, 11, 16, 18.
- Reducción de un 77,5% (IC 95% 39,8-93,3) en la incidencia de neoplasias intraepiteliales anales (AIN) 1, 2 y 3 relacionadas con los VPH vacunales en población no previamente expuesta.
- La eficacia contra los grados 1, 2 y 3 de la neoplasia (PIN) o cáncer de pene, perineal y perianal no ha sido aún demostrada.

#### *Eficacia en hombres entre 27 y 45 años*

Basada en estudios puente de inmunogenicidad entre hombres y mujeres del mismo grupo etario.

#### **Vacuna nonavalente (VPH9v) (24, 27, 28)**

- En el estudio aleatorizado de fase III comparando la VPH9v con la VPH4v en mujeres de 16 a 26 años sin exposición previa a los genotipos relevantes, la eficacia fue la siguiente:
  - Prevención de  $\geq$  CIN2, VIN2/3, VAIN2/3 por VPH 31, 33, 45, 52, 58: 96,7%.
  - Prevención de  $\geq$  CIN2 por VPH 31, 33, 45, 52, 58: 96,3%.
  - Prevención de infección persistente a los seis meses por VPH 31, 33, 45, 52, 58: 96%.
- Eficacia comparable en la prevención de verrugas genitales entre el grupo vacunado con VPH9v y VPH4v.

- Estudios puente de inmunogenicidad indican eficacia no inferior a los nueve genotipos en varones de 9 a 26 años y mujeres de 9 a 15 años.
- Estudios puente de inmunogenicidad con VPH9v comparando mujeres de 16-26 años vs. 27-45 años mostraron una alta tasa de seroconversión (>99%) para los nueve genotipos incluidos y no inferioridad para los siete genotipos de alto riesgo indicando la eficacia de esta vacuna para este grupo etario.

## **C.2 Eficacia con dos dosis**

En base a los estudios de inmunogenicidad puente, se infiere la eficacia de dos dosis VPH4v y VPH9v en niñas y niños de entre 9 y 15 años (23).

## **C.3 Eficacia e inmunogenicidad con una dosis**

A continuación, presentamos los resultados de algunos trabajos desarrollados con una dosis con VPH2v, VPH4v y VPH9v (Tabla 4).

**Tabla 4. Trabajos desarrollados con una dosis con VPH2v, VPH4v y VPH9v**

<b>ESTUDIO/PAÍS</b>	<b>VACUNAS</b>	<b>EDAD DE LA COHORTE</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>	<b>RESULTADO</b>
CVT (29) Eficacia Inmunogenicidad Costa Rica	VPH2v	Mujeres entre 18 y 25 años	Análisis post hoc 3 dosis o control, pero análisis grupos con 1-, 2-, 3-dosis Inmunogenicidad / eficacia a los 11 años	Eficacia infección persistente 3 dosis: 80,0% (IC 95% 70,7-87,0) 2 dosis: 83,8% (IC 95% 19,5-99,2) 1 dosis: 82,1% (IC 95% 40,2-97,0)
KEN-SHE (30) Eficacia Kenia	VPH2v VPH9v	Mujeres entre 15 y 20 años	RCT 1 dosis VPH2, VPH9, vs. anti meningococo v	Eficacia infección persistente a los 18 meses VPH9v 97,5% (IC 95% 81,7-99,7) VPH2v 97,5% (IC 95% 81,6-99,7) A los 36 meses persiste EV según presentación IPCV 23
IARC (31) Eficacia Inmunogenicidad	VPH4v	Mujeres entre 10 y 18 años	Observacional cohorte de un estudio original RCT análisis grupos con 1, 2, 3 dosis Inmunogenicidad / eficacia a los 10 años	Eficacia infección. persistente a los 10 años 3 dosis: 91,2% (IC 95% 75,3-98,7) 2 dosis: 94,5% (IC 95% 82,4-99,8) 1 dosis: 94,2% (IC 95% 83,7-99,1)
DoRIS (32) Inmunogenicidad	VPH2v VPH9v	Mujeres entre 9 y 14 años	RCT Inmunogenicidad VPH 16 y 18 Comparación 1, 2, 3 dosis a los 24 meses	La calidad de los anticuerpos es similar en los grupos. Los estudios de inmunopunto mostraron que 1 dosis es no inferior comparado con los estudios donde la eficacia con 1 dosis fue demostrada.

Las vacunas son profilácticas; no hay evidencias de que, aplicadas en presencia de enfermedad o infección por un determinado tipo vacunal de VPH, alteren el curso de las mismas.

## D. EFECTIVIDAD

VPH4v (33-36):

- 9 a 15 años: ambos sexos
  - Libre de neoplasia de alto grado (CIN alto grado) ni verrugas por 10 años.
- 16 a 23 años: mujeres
  - Libre de CIN alto grado por 14 años.
- 24-a 45 años: mujeres
  - Libre de CIN alto grado y verrugas genitales por 10 años.
- 16 a 26 años: hombres
  - Libre de AIN alto grado y verrugas genitales por 11,9 años.

VPH9v (37-38):

- 16 a 26 años: mujeres
  - Libre de CIN alto grado por 9,5 años después de la dosis 3.
- 9 a 15 años: niñas
  - Libre de CIN alto grado y verrugas genitales por 11,0 años.
- 9 a 15 años: niños
  - Libre de verrugas genitales por 10,6 años.

## E. EFECTOS ADVERSOS

La reacción adversa más frecuentemente observada en los estudios clínicos ha sido la reacción local en el sitio de aplicación: dolor, enrojecimiento y tumefacción (mayor tasa con VPH9v y con el número de dosis). También ocasionalmente cefaleas, manifestaciones gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal, mialgias, artralgias, prurito, erupción, urticaria, fiebre (22-23).

Luego de la implementación de VPH4v y VPH9v en diversos programas de vacunación universal en Norteamérica, Europa, Australia y Latinoamérica, se ha documentado su amplia seguridad en millones de dosis administradas.

## F. POBLACIONES ESPECIALES

### **Estudios de inmunogenicidad, eficacia/efectividad en poblaciones especiales**

Los estudios en estas poblaciones (Tabla 5) utilizaron VPH4v a excepción de los estudios de inmunogenicidad en trasplantados y VIH que utilizaron VPH4v y VPH9v.

**Tabla 5. Estudios de inmunogenicidad, eficacia/efectividad en poblaciones especiales.**

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS SISTÉMICAS (39)	HSH (40-42)	RECEPTOR DE TRASPLANTE (43)	VIH (43-45)
La mayoría en LES, artritis reumatoidea, AR juvenil, enfermedad inflamatoria intestinal	Inmunogénica	Seroconversión	Segura e inmunogénica en niños hombres y mujeres
Con tratamiento Inmunosupresor	Segura	Escasa persistencia de Atc	Inmunidad de memoria en niños y hombres
Inmunogénica y segura	Costo-efectiva en ≤ 45 años	Segura	La tasa de infección persistente en mujeres VIH vacunadas fue menor que en VIH no vacunadas 2,3 vs. 6.0/100PY)
La mayoría de los trabajos en <26 años		¿Dosis de refuerzo?	VPH4v es costo efectivo después del tratamiento para NIA 2/3 en HSH ≥ 27 años
Sin evidencia de reactivación de la enfermedad de base			

## **Embarazo y lactancia**

Por el momento, no hay datos suficientes que avalen su uso sistemático en embarazadas. Ninguna de las vacunas contra VPH contiene el virus vivo; han sido clasificadas como drogas de la categoría B por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos. Los estudios clínicos realizados hasta el momento no han demostrado anomalías obvias atribuibles a las vacunas. Sin embargo, su uso no se recomienda por el momento en el embarazo, debido a que los datos sobre seguridad son limitados. Si una mujer recibe la vacuna de VPH estando embarazada, no debe interrumpir el embarazo y deberá continuar su serie en el posparto. La lactancia no es contraindicación para la inmunización (22-23).

## **G. DOSIS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN**

Las vacunas contra el VPH4v y VPH9v han sido aprobadas en la Argentina a partir de los 9 años sin límite de edad. Se aplican en forma IM deltoidea.

En abril de 2022, el Grupo Estratégico Consultivo de Expertos en Inmunización (SAGE) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), luego de analizar la evidencia disponible acerca de la inmunogenicidad, eficacia y efectividad de las vacunas contra el VPH con la administración de una, dos y tres dosis en población de niñas y mujeres jóvenes, con la finalidad de favorecer la adherencia, reducir costos y aumentar las coberturas a nivel mundial (46), recomendó actualizar los programas de dosis para el VPH de la siguiente manera:

- Esquema de una\* o dos dosis para el objetivo principal de las niñas de 9 a 14 años.
- Esquema de una o dos dosis para mujeres jóvenes de 15 a 20 años\*.
- Dos dosis con un intervalo de seis meses para mujeres mayores de 21 años\*.
- Las personas inmunocomprometidas, incluidas aquellas con VIH, deben recibir tres dosis si es factible, y si no, al menos dos dosis.

\* Recomendación fuera de prospecto.

A partir del 1 de enero de 2024, el Ministerio de Salud de la Argentina adhirió a esta recomendación y modificó el esquema de vacunación contra el VPH en el Calendario Nacional de Vacunación (CNV) de la siguiente manera (47):

- Única dosis de vacuna a los 11 años, con la vacuna disponible en el CVN.
- Se considerará esquema completo a todas las personas menores de 20 años que hayan recibido al menos una dosis de vacuna contra el VPH.
- En caso de recupero de esquemas atrasados en personas inmunocompetentes:
  - Única dosis de vacuna hasta los 20 años inclusive.
  - Dos dosis (0 y 6 meses) en caso de inicio de esquema mayores de 21 años.
- En personas con inmunocompromiso, se mantiene la vacunación con 3 dosis (0 - 2 y 6 meses) hasta los 26 años inclusive.

Al momento de la elaboración de este documento, SADI recomienda la vacunación preferencial de VPH9v por sobre VPH4v en diferentes poblaciones con los siguientes esquemas:

*Población no inmunocomprometida entre 9 y 15 años:*

- Esquema de 1 dosis\*
- Puede completar 2 dosis acorde a prospecto del laboratorio productor

*Población inmunocompetente  $\geq$  a 15 años hasta los 26 años:*

- 2 dosis\* (al menos 1 dosis hasta los 20 años acorde al calendario nacional\*).
- Puede completar 3 dosis acorde a prospecto del laboratorio productor.

*Población inmunocomprometida y  $\geq$  27 años:*

- Esquema de 3 dosis siempre

\*Esta indicación es fuera de prospecto basada en SAGE, CNV, disponibilidad de vacunas y reducción de costos

No son vacunas a virus vivo y pueden administrarse a las personas que estén inmunocomprometidas por enfermedad (incluyendo el VIH) o medicamentos. La respuesta inmune y la eficacia a largo plazo de ambas vacunas podrían ser menores que en las personas inmunocompetentes.

**En casos de VIH**, considerar que la respuesta a la vacunación es mayor en etapas tempranas de la infección y/o cuando han pasado de tres a seis meses de tratamiento antiviral, especialmente cuando los CD4 son  $> 200/\text{mm}^3$  (recordar que la supresión de la carga viral mejora las tasas de respuesta a las vacunas, y la duración en el tiempo de generación de los anticuerpos).

**En pacientes con trasplante de órganos sólidos**, deben aplicarse preferentemente antes del trasplante. La inmunización previa al trasplante permite lograr mejores respuestas a las vacunas, aunque disminuidas por las insuficiencias de órganos en etapas terminales con respecto a la población general.

Luego del trasplante podrá inmunizarse aproximadamente a partir del tercer-sexto mes ya que en los primeros meses la respuesta es pobre debido a las altas dosis de inmunosupresores.

Además, es el período en que se presenta mayor disfunción y rechazo del injerto (aunque no se ha demostrado asociado a vacunas).

**En pacientes con trasplante de médula ósea**, un consenso internacional europeo reciente recomienda la vacunación contra VPH en receptores de TCH a iniciarse entre seis y doce meses post trasplante con evidencia C.

**En personas que recibieron un esquema completo con VPH4v** y quieren recibir un esquema con VPH9v pueden hacerlo respetando un lapso mínimo de 1 año entre ambos esquemas.

*Cuando el esquema de dos o tres dosis de estas vacunas se interrumpe por cualquier lapso, puede ser continuada sin necesidad de recomenzar la serie de vacunación. De ser posible completar con el mismo producto. Si no es posible, podrán emplearse las otras vacunas disponibles, priorizando así las coberturas para los VPH 16 y 18.*

## H. REVACUNACIÓN

No está establecida la necesidad de dosis de refuerzo (22-23).

La aplicación de estas vacunas no exime a las mujeres del tamizaje periódico para detectar cáncer cervical o sus precursores. Tampoco a aquellas poblaciones de hombres y mujeres que tengan indicación de tamizaje anal periódico.

## I. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a los principios activos o luego de haber recibido una dosis de la vacuna. En caso de enfermedad febril se debe posponer su aplicación hasta la resolución del cuadro (22-23).

## J. CONSERVACIÓN Y PRESENTACIÓN

Las vacunas se deben conservar entre 2 y 8 °C. No se deben congelar. Una vez retiradas de la heladera, no deben permanecer a temperaturas mayores de 25 °C y deben protegerse de la luz y aplicarse lo antes posible (22-23).

Las vacunas cuadrivalente y nonavalente se presentan en frascos monodosis y en jeringa prellenada con 0,5 ml cada una, y la bivalente se presenta en jeringa prellenada (0,5 ml de suspensión) (22-23).

## RECOMENDACIONES SADI

La Comisión de Vacunas de la Sociedad Argentina de Infectología recomienda:

### **Promover el cumplimiento de la vacunación contra VPH acorde al Calendario Nacional de Vacunación de Argentina (47).**

La vacuna contra VPH es obligatoria y gratuita y está incorporada al Calendario Nacional de Inmunización de Argentina para:

- Niñas y niños de 11 años de edad residentes en la Argentina nacidos a partir del año 2000 (niñas) y 2006 (niños).
- Varones y mujeres entre 11 y 26 años que vivan con VIH, quienes hayan sido trasplantados (órganos sólidos o células hematopoyéticas), personas con las siguientes condiciones de inmunocompromiso: lupus eritematoso sistémico, artritis idiopática juvenil, enfermedad inflamatoria intestinal, dermatomiositis y otras enfermedades autoinmunes en plan de recibir drogas inmunosupresoras.

### **Priorizar la vacunación de los siguientes grupos (48-51):**

- Niños y niñas previo al inicio de su vida sexual activa, donde la vacunación ha demostrado mayor eficacia y efectividad.
- Varones y mujeres en edades comprendidas entre 11 y 26 años que no hayan sido vacunados previamente.
- Varones y mujeres a partir de los 9 años, preferentemente hasta los 45 años, con condiciones de base o factores que los hagan más vulnerables a adquirir la infección o enfermedad por VPH y que no hayan sido vacunados previamente:
  - Hombres que practican sexo con otros hombres, personas bisexuales y transgénero.
  - Trabajadores sexuales. Personas con múltiples parejas (+ de 1 en 30 días).
  - Personas abusadas sexualmente.
  - Personas conviviendo con VIH.
  - Pacientes inmunocomprometidos no VIH:
    - » Trasplantados.
    - » Tratamiento con inmunosupresores o biológicos.
    - » Enfermedades reumatológicas autoinmunes sin tratamiento inmunosupresor: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide entre otras.
  - Personas con diabetes.
  - Personas en tratamiento por HSIL, en lo posible iniciar la vacunación antes del procedimiento.
  - Personas con lesiones o enfermedad previa por VPH.

### **Considerar la vacunación de hombres y mujeres a partir de los 27 años sin factores o condiciones predisponentes hasta los 45 años.**

La mayoría de los expertos recomiendan su aplicación rutinaria preferentemente entre los 9 y 12 años de edad y en los que no la recibieron entre los 13 y 26 años.

## **OTRAS VACUNAS (NO DISPONIBLES EN LA ARGENTINA HASTA MARZO DE 2024)**

**Vacuna bivalente (VPH2v):** producto de tecnología recombinante que utiliza un sistema de expresión con células derivadas de *Trichoplusia ni*. Cada dosis de 0,5mL está compuesta por 20µg de proteína L1 de VPH-16 y 20µg de proteína L1 de VPH-18 en forma de VLP adsorbidas en el sistema adyuvante llamado ASO4, el cual está compuesto por hidróxido de aluminio y monofosforil lípido A.

**Vacuna cuadrivalente recombinante (VPH4v del Serum Institute of India)** que expresa la VLP1 en levadura de la *Hansenula polymorph*. Cada dosis de 0,5mL está compuesta por  $\geq 20$  mcg de proteína L1 de VPH6,  $\geq 40$  mcg de proteína L1 de VPH11,  $\geq 40$  mcg de proteína L1 de VPH16 y  $\geq 20$  mcg de proteína L1 de VPH18. Adyuvante: aluminio <1,25 mg.

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. 2020 <http://www.thelancet.com/lancetgh> Vol 8 February 2020 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214109X19304887?via%3Dihub>
- (2) Schiffman M, Castle PE. Human papillomavirus: epidemiology and public health. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127(8):930-934. doi:10.5858/2003-127-930-HPEAPH
- (3) Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, et al. External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis*. 2002;35(Suppl 2):S210-S224. doi:10.1086/342109
- (4) Alemany L, Saunier M, Alvarado-Cabrero I, et al. Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide. *Int J Cancer*. 2015;136(1):98-107. doi:10.1002/ijc.28963
- (5) Alemany L, Saunier M, Tinoco L, et al. Large contribution of human papillomavirus in vaginal neoplastic lesions: a worldwide study in 597 samples. *Eur J Cancer*. 2014;50(16):2846-2854. doi:10.1016/j.ejca.2014.07.018
- (6) Ault KA. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2006;2006 Suppl:40470. doi: 10.1155/IDOG/2006/40470. PMID: 16967912; PMCID: PMC1581465.
- (7) Giuliano AR, Lee JH, Fulp W, et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study [published correction appears in *Lancet*. 2011 Jun 11;377(9782):2006]. *Lancet*. 2011;377(9769):932-940. doi:10.1016/S0140-6736(10)62342-2.
- (8) Machalek DA, Poynten M, Jin F, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2012;13(5):487-500. doi:10.1016/S1470-2045(12)70080-3
- (9) Garland SM, Brotherton JML, Moscicki AB, et al. HPV vaccination of immunocompromised hosts. *Papillomavirus Res*. 2017; 4:35-38. doi:10.1016/j.pvr.2017.06.002
- (10) Stelzle D, Tanaka LF, Lee KK, et al. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV [published correction appears in *Lancet Glob Health*. 2021 Feb;9(2):e119]. *Lancet Glob Health*. 2021;9(2):e161-e169. doi:10.1016/S2214-109X(20)30459-9
- (11) Riedel DJ, Tang LS, Rositch AF. The role of viral co-infection in HIV-associated non-AIDS-related cancers. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2015;12(3):362-372. doi:10.1007/s11904-015-0276-6
- (12) Cameron JE, Hagensee M. HPV-Associated Oropharyngeal Cancer in the HIV/AIDS Patient. *Cancer Treat Res*. 2019;177:131-181. doi:10.1007/978-3-030-03502-0\_6
- (13) Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(18):1500-1510. doi:10.1093/jnci/92.18.1500.
- (14) Werner RN, Westfichtel L, Dressler C, Nast A. Anogenital warts and other HPV-associated anogenital lesions in the HIV-positive patient: a systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of interventions assessed in controlled clinical trials. *Sex Transm Infect*. 2017;93(8):543-550. doi:10.1136/sextrans-2016-053035.
- (15) Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9581):59-67. doi:10.1016/S0140-6736(07)61050-2
- (16) Zard E, Arnaud L, Mathian A, et al. Increased risk of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis of the literature. *Autoimmun Rev*. 2014;13(7):730-735. doi:10.1016/j.au-trev.2014.03.001
- (17) Kim SC, Glynn RJ, Giovannucci E, et al. Risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in women with systemic inflammatory diseases: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(7):1360-1367. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204993.
- (18) Kim SC, Feldman S, Moscicki AB. Risk of human papillomavirus infection in women with rheumatic disease: cervical cancer screening and prevention. *Rheumatol (United Kingdom)* 2018;57(Suppl 5): V26-V33.
- (19) ICO/IAR Information Center Human Papillomavirus and Related Diseases Report [www.hpvcntr.net](http://www.hpvcntr.net) on 10 March 2023
- (20) Kjaer SK, Tran TN, Sparen P, et al. The burden of genital warts: a study of nearly 70,000 women from the general female population in the 4 Nordic countries. *J Infect Dis*. 2007;196(10):1447-1454. doi:10.1086/522863
- (21) Keam SJ, Harper DM. Human papillomavirus types 16 and 18 vaccine (recombinant, AS04 adjuvanted, adsorbed) [Cervarix]. *Drugs*. 2008;68(3):359-372. doi:10.2165/00003495-200868030-00007.
- (22) Ministerio de Salud Argentina- ProNaCEI. Vacuna contra el Virus del Papiloma Humano Lineamientos Técnicos. Argentina 2014 disponible en <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/lineamientos-tecnicos-vacuna-contra-el-virus-papiloma-humano-vph-2014>.
- (23) ANMAT, GARDASIL® 9 Vacuna nonavalente recombinante contra el virus del papiloma humano; [https://boletin.anmat.gob.ar/septiembre\\_2023/Dispo\\_8045-23.pdf](https://boletin.anmat.gob.ar/septiembre_2023/Dispo_8045-23.pdf)
- (24) FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1915-1927. doi:10.1056/NEJMoa061741

- (25) Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer*. 2011;105(1):28-37. doi:10.1038/bjc.2011.185.
- (26) Maldonado I, Plata M, Gonzalez M, et al. Effectiveness, immunogenicity, and safety of the quadrivalent HPV vaccine in women and men aged 27-45 years. *Hum Vaccin Immunother*. 2022;18(5):2078626. doi:10.1080/21645515.2022.2078626.
- (27) Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017;390(10108):2143-2159. doi:10.1016/S0140-6736(17)31821-4.
- (28) Van Damme P, Olsson SE, Block S, et al. Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine. *Pediatrics*. 2015;136(1):e28-e39. doi:10.1542/peds.2014-3745.
- (29) Kreimer AR, Sampson JN, Porras C, et al. Evaluation of Durability of a Single Dose of the Bivalent HPV Vaccine: The CVT Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2020;112(10):1038-1046. doi:10.1093/jnci/djaa011.
- (30) 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.
- (31) Basu P, Malvi SG, 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 [published correction appears in *Lancet Oncol*. 2022 Jan;23(1):e16]. *Lancet Oncol*. 2021;22(11):1518-1529. doi:10.1016/S1470-2045(21)00453-8.
- (32) Baisley KJ, Whithworth HS, Changulucha 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 randomized controlled trial. *Contemp Clin Trials*. 2021; 101:106266. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33421649>
- (33) Kjaer SK, Nygård M, Sundström K, et al. Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four nordic countries. *EClinicalMedicine*. 2020;23:100401. Published 2020 Jun 20. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100401.
- (34) Goldstone SE, Giuliano AR, Palefsky JM, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent HPV vaccine in men: results of an open-label, long-term extension of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(3):413-425. doi:10.1016/S1473-3099(21)00327-3.
- (35) Ferris DG, Samakoses R, Block SL, et al. 4-Valent Human Papillomavirus (4vHPV) Vaccine in Preadolescents and Adolescents After 10 Years. *Pediatrics*. 2017;140(6):e20163947. doi:10.1542/peds.2016-3947.
- (36) Maldonado I, Plata M, Gonzalez M, et al. Effectiveness, immunogenicity, and safety of the quadrivalent HPV vaccine in women and men aged 27-45 years. *Hum Vaccin Immunother*. 2022;18(5):2078626. doi:10.1080/21645515.2022.2078626.
- (37) Olsson SE, Luxembourg A. Long-term immunogenicity and effectiveness of the 9-valent HPV (9vHPV) vaccine in preadolescents and adolescents after 10 years of follow-up. EUROGIN 2022; April 10-12, 2022; Düsseldorf, Germany; Abstract 3633
- (38) Kjaer SK, Nygård M, Sundström K, et al. Long-term effectiveness of the nine-valent human papillomavirus vaccine in Scandinavian women: interim analysis after 8 years of follow-up. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(4):943-949. doi:10.1080/21645515.2020.1839292.
- (39) Grein IH, Groot N, Lacerda MI, Wulffraat N, Pileggi G. HPV infection and vaccination in Systemic Lupus Erythematosus patients: what we really should know. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14(1):12. Published 2016 Mar 8. doi:10.1186/s12969-016-0072-x.
- (40) Giuliano AR, Isaacs-Soriano K, Torres BN, et al. Immunogenicity and safety of Gardasil among mid-adult aged men (27-45 years) --The MAM Study. *Vaccine*. 2015;33(42):5640-5646. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.08.072
- (41) Swedish KA, Goldstone SE. Prevention of anal condyloma with quadrivalent human papillomavirus vaccination of older men who have sex with men. *PLoS One*. 2014;9(4):e93393. Published 2014 Apr 8. doi:10.1371/journal.pone.0093393
- (42) Hidalgo-Tenorio C, Ramírez-Taboada J, Gil-Anguita C, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus (qHPV) vaccine in HIV-positive Spanish men who have sex with men (MSM). *AIDS research and therapy*. 2017; 14 (1), 34. <https://doi.org/10.1186/s12981-017-0160-0>.
- (43) Boey L, Curinckx A, Roelants M, et al. Immunogenicity and Safety of the 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients and Adults Infected with Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Clin Infect Dis*. 2021;73(3): e661-e671. doi:10.1093/cid/ciaa1897.
- (44) McClymont E, Lee M, Raboud J, et al. The Efficacy of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Girls and Women Living With Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis*. 2019;68(5):788-794. doi:10.1093/cid/ciy575.
- (45) Palefsky JM, Lensing SY, Belzer M, et al. High Prevalence of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions, and Prevention Through Human Papillomavirus Vaccination, in Young Men Who Have Sex With Men Living With Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis*. 2021;73(8):1388-1396. doi:10.1093/cid/ciab434.
- (46) OMS. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, December 2022. *Weekly Epidemiol Rec*, 97(50), 645-672. (16 de diciembre de 2022)
- (47) Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Dosis única de vacuna contra el VPH Informe Técnico. Enero 2024 disponible en <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/informe-tecnico-dosis-unica-de-vacuna-contra-el-vph>

- (48) Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, Unger ER, Romero JR, Markowitz LE. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019; 68:698–702. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6832a3external icon>
- (49) NACI Literature Review for HPV Immunization of Immunocompromised Population may 2017
- (50) NACI update 2024 Human papillomavirus (HPV) vaccines: Canadian Immunization Guide <https://www.canada.ca › services>
- (51) Del Pino M, Martí C, Torras I, et al. HPV Vaccination as Adjuvant to Conization in Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Study under Real-Life Conditions. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(2):245. Published 2020 May 23. doi:10.3390/vaccines8020245.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>