

David Muñoz Reverte

María del Mar Trinidad Durán

**EFICACIA DE LA INMUNIZACIÓN FRENTE AL VIRUS DEL PAPILOMA
HUMANO EN HOMBRES**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Dirigido por: Profesora Inés Sombrero Torres

Enfermería



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Facultad de enfermería

TARRAGONA 2021



La realización de este trabajo no hubiese sido posible sin el apoyo y la acogida de la Universidad Rovira i Virgili, del equipo humano y docente, enfermeras referentes de los centros de prácticas que nos han formado y enseñado a amar la profesión enfermera durante estos años. Sin duda, ha sido fundamental la asesoría, paciencia y perseverancia de la directora de este trabajo. A nuestras familias y amigos que sin quererlo fueron parte de este proyecto. A todos, nuestro profundo agradecimiento.



RESUMEN

Introducción: El virus del papiloma humano es una infección de transmisión sexual que también causa diversas enfermedades en el hombre como cáncer orofaríngeo, anal, de pene, verrugas anogenitales, entre otros, por lo que las actividades de promoción y prevención de salud para evitar el contagio son de vital importancia, entre las que se incluye la inmunización profiláctica frente a varios genotipos dependiendo del tipo de vacuna. Muchos países incluyen en su calendario vacunal la inmunización en edades tempranas en varones, a diferencia de España donde no está incluida en este grupo de forma sistemática. **Objetivos:** Definir la eficacia de la inmunización frente el VPH en hombres mediante la revisión de los artículos publicados en las principales bases de datos en los últimos 10 años. **Metodología:** Se realizó una revisión de la bibliografía publicada en las principales bases de datos como PubMed, CINAHL, Cochrane, Dialnet, Scopus, Medline. Previamente se establecieron criterios de inclusión y exclusión con el objetivo de darle salida al tema y recopilar la información relacionada con nuestro estudio. **Resultados:** Importantes estudios como metaanálisis, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, modelos matemáticos, entre otros, concluyen que la vacuna contra el virus del papiloma humano es altamente eficaz en hombres, previene las enfermedades relacionadas con esta infección como las verrugas anogenitales y el cáncer orofaríngeo, anal y de pene. Las vacunas disponibles en el mercado son seguras, cuyos principales efectos secundarios son leves- moderados como dolor en el sitio de la inyección, eritema local, cefalea, etc. **Conclusión:** Dada la alta eficacia y seguridad de estas vacunas creemos que es importante valorar incluir de forma sistemática y protocolizada la inmunización en hombres a edades tempranas para prevenir tanto las enfermedades relacionadas con el papillomavirus tanto en hombres como en mujeres.

Palabras clave: Infección por Papillomavirus Humano; Vacunas contra el Papillomavirus Humano; Eficacia.



ABSTRACT

Introduction: The human papilloma virus is a sexually transmitted infection that causes various diseases in men such as oropharyngeal, anal, and penis cancer also anogenital warts among others. Health promotion and prevention activities to avoid contagion are of vital importance, including prophylactic immunization against various genotypes depending on the type of vaccine. Many countries include immunization at an early age in men in their vaccination calendar, unlike Spain where it is not included in this group in a systematic way. **Objectives:** To define the effectiveness of HPV immunization in men by reviewing the articles published in main databases in the last 10 years. **Methodology:** A review of the bibliography published in main databases such as PubMed, CINAHL, Cochrane, Dialnet, Scopus, Medline was carried out. Inclusion and exclusion criteria were previously established in order to address the issue and collect the information related to our study. **Results:** Important studies such as meta-analysis, clinical trials, systematic reviews, mathematical models, among others, conclude that the human papillomavirus vaccine is highly effective in men. It prevents diseases related to this infection such as anogenital warts and oropharyngeal, anal and penis cancer. The main vaccines available on the market are safe, whose main side effects are mild-moderate such as pain at the injection site, local erythema, headache, etc. **Conclusion:** Given the high efficacy and safety of these vaccines, we believe that it is important to assess the systematic and protocolized inclusion of immunization in men at an early age to prevent both papillomavirus-related diseases in both men and women.

Keywords: Human Papillomavirus Infection; Human Papillomavirus Vaccines; Efficacy.



ABREVIATURAS UTILIZADAS

VPH	Virus del papiloma humano.
EE. UU	Estados Unidos de América.
ITS	Infecciones de transmisión sexual.
ADN	Ácido desoxirribonucleico.
HSH	Hombres tienen relaciones sexuales con otros hombres.
HSM	Hombres que tienen relaciones sexuales con mujeres.
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa.
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
CaCU	Cáncer de Cuello Uterino.
L-SIL	Lesiones Intraepiteliales de Bajo Grado.
H-SIL	Lesiones Intraepiteliales de Alto Grado.
ECDC	European Center for Disease Prevention and Control.
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana.
LCCG	Lesiones Centrales Celulares Gigantes.
ARNm	Ácido Ribonucleico mensajero.
PRR	Papilomatosis Respiratoria Recurrente.
ASSIR	Atenció a la Salut Sexual i Reproductiva.
EAP	Equipo de Atención Primaria.
CAP	Centro de Atención Primaria.
GENCAT	Generalitat de Catalunya.
ABS	Área Básica de Salud.
IC	Intervalo de confianza.
NIA	Neoplasia intraepitelial anal.
IgG	Inmunoglobulina G.



ÍNDICE DE CONTENIDOS

	Tema	Página
1	Justificación	5
2	Introducción	7
3	Pregunta científica e hipótesis	10
4	Objetivos	11
5	Marco teórico conceptual	12
	5.1. Definición del Virus del Papiloma Humano	12
	5.2. Historia del descubrimiento del VPH	12
	5.3. Taxonomía del virus	13
	5.4. Tipos de genoma del VPH	14
	5.5. Patogenia del virus	15
	5.6. Epidemiología	18
	5.7. La prevención del VPH en hombres	19
	5.8. Métodos para la detección del VPH	22
	5.9. Patologías derivadas del VPH	23
	5.10. Papel de la enfermería en la educación, prevención y cribado	28
	5.11. Prevención del CaCCU	28
	5.12. Vacunas autorizadas	29
6	Metodología	32
7	Resultados	35
8	Análisis de los resultados	43
	8.1. Vacuna cuadrivalente	43
	8.2. La evidencia sobre la eficacia de la vacuna nonavalente	46
	8.3. Comparación entre la vacuna cuadrivalente y nonavalente	47
	8.4. Protección cruzada	47
	8.5. Efectividad en la patología orofaríngea, anal y de pene	47
9	Discusión	50
10	Conclusiones	52
11	Bibliografía	53
12	Anexos	61



1. JUSTIFICACIÓN

El virus del papiloma humano (VPH)¹ es una infección que afecta a cerca de 80 millones de personas en todo el mundo, cada año se producen 14 millones de nuevos contagios y 1 de cada 4 personas en los Estados Unidos de América (EE. UU) están infectadas por este virus, 35 mil pacientes anualmente enferman de un cáncer producido por el VPH.¹

La causa más frecuente de infección del sistema reproductor es el VPH,² tanto hombres como mujeres se contagiarán en algún momento de su vida, y en su mayoría se infectan al poco tiempo del inicio de sus relaciones sexuales, aunque la vía de contagio más frecuente es la sexual, tan sólo el contacto piel con piel es capaz de transmitir el virus, no sólo con la penetración². El VPH puede producir cáncer tanto orofaríngeo, anal, peneano, vulvar, vaginal, y de cérvix. Los serotipos 6 y 11 (no oncogénicos) son los causantes de la papilomatosis respiratoria y las verrugas genitales, siendo las más contagiosas y prevalentes; los serotipos 16 y 18 son precursores de las lesiones precancerosas y culpables de un porcentaje elevado de cáncer.²

La enfermera tiene un papel relevante en la prevención de infecciones de transmisión sexual, teniendo en cuenta la cultura y la edad de la persona.³ Dentro de las competencias de enfermería especialista en obstetricia y ginecología está la de detectar de forma temprana el VPH, con pruebas de cribaje como la citología, y promocionar estilos de vida saludable como no fumar, control del peso y consumo de alcohol. Por otro lado, además proporcionar soporte psicológico y despejar la incertidumbre que pueden aparecer en los pacientes.⁴

Actualmente se cuenta para la inmunización activa frente a este virus con tres vacunas aprobadas, que permiten prevenir el desarrollo de lesiones y enfermedades desde más leves hasta otras más graves y que llegan a comprometer la vida de estos pacientes. Es una ventaja que en la mayoría de los países está incluida para mujeres esta vacuna en los calendarios de inmunización por el problema de salud que este virus genera, pero en los hombres no hay tal consenso y sólo en pocos países, entre el que no se encuentra España, que no contempla de forma oficial la inmunización del sexo masculino sistemáticamente, con la excepción de algunas comunidades autónomas que sí incluye aquellos hombres vulnerables que necesitan de la protección mediante la misma. Las estadísticas demuestran que los varones sufren también de patología orofaríngea secundaria al VPH, condilomas acuminados, papilomatosis respiratoria, neoplasia intraepitelial y cáncer orofaríngeo, de ano y pene, con efectos negativos en la



morbimortalidad para este grupo de pacientes. Los estudios en hombres demuestran que las respuestas séricas y no séricas post vacunación ofrecen datos muy alentadores y no despreciables que nos hace replantear el beneficio para todos de detener este virus y disminuir la incidencia y prevalencia de las lesiones que produce. Se ve que, a menor edad de inicio de la vacunación, incluso antes de la primera relación sexual en hombres conlleva a un beneficio superior, tasas de respuesta de anticuerpos más altos y duraderos por lo que desde muy temprana edad se podrían estar previniendo esta infección. Los efectos secundarios de las vacunas VPH en general son leves- moderados y en su mayoría son en el sitio de la inyección, por lo que es muy bien tolerada y aceptada.

Conociendo datos como estos, la profesión enfermera juega un papel fundamental, muchas veces son la primera línea de contacto con los pacientes de ambos sexos que en ocasiones acuden a las consultas solicitando información porque tienen alguna patología derivada del VPH y que, si estuviesen inmunizados, probablemente no padecieran estas consecuencias. El objeto de este trabajo es describir la eficacia de la vacuna frente al VPH en hombres mediante una revisión bibliográfica de las principales fuentes de datos, complejidad de los trabajos publicados y de reciente publicación (últimos 10 años). También visibilizar el beneficio que aporta la vacuna VPH en hombres, despertar intenciones investigativas sobre costo- efectividad y reconsiderar incluir oficialmente en el calendario de vacunación en España la vacuna contra el VPH también en hombres.



2. INTRODUCCIÓN

El VPH es la principal causa de las infecciones de transmisión sexual (ITS) en el hombre.⁵ Son una familia de más de 200 genotipos y según su papel oncogénico se clasifican en genotipos de alto riesgo que incluyen los tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58, y que están relacionados con el cáncer de cavidad oral y faringe, cuello uterino, vulva, vagina, ano y pene. Los de bajo riesgo como el 6 y el 11 causan las verrugas en la piel y los condilomas acuminados. Su principal vía de transmisión es la sexual, pero no siempre requiere la penetración para su contagio.⁶

Este virus también afecta a los hombres en los que puede provocar desde las verrugas genitales hasta el cáncer genital y orofaríngeo. Las mujeres son más proclives a padecer neoplasia relacionada con el VPH, independientemente de que los hombres puedan hospedar los genotipos de alto riesgo y ser reservorio del virus.⁶

Actualmente, en los hombres, de forma general no se les realiza test de detección del VPH sistemáticamente, a pesar de que se ha descrito la presencia de ADN (ácido desoxirribonucleico) del virus en uretra, pene, periné y escroto.⁶

Respecto al cáncer de pene, además de ser poco prevalente, la infección del VPH persistente y el papel oncogénico de algunos genotipos propician a la progresión de esta enfermedad, que inicialmente se identifican como neoplasias intraepiteliales. Las lesiones de bajo grado tienden a la resolución en aproximadamente 2 años y una minoría pueden progresar a lesiones de alto grado hasta el cáncer invasivo.⁶

Se estima que la prevalencia de todos los genotipos de VPH está alrededor del 49% y en particular los genotipos de alto riesgo están en 35%. En referencia a los factores de riesgo y de protección del VPH, existe una fuerte asociación con la promiscuidad, la juventud y un menor riesgo con el inicio tardío de las relaciones sexuales y el hecho de mantener una pareja estable. Es un factor protector la circuncisión con prevalencia del VPH en estos pacientes de un 50% frente a un 60% en los no circuncidados, estos últimos con mayor riesgo de genotipos oncogénicos y de infección por varios genotipos. El uso del preservativo es considerado un factor de protección, con menor prevalencia de este virus, al contrario del consumo de tabaco que se asocia a un mayor riesgo de infección respecto a los no fumadores. Está también relacionado con el nivel educacional de la población, un menor riesgo de adquirir la infección en los universitarios o que han estudiado otro tipo de educación superior.⁷ Existe una mayor prevalencia del



VPH anal en los HSH (hombres que tienen sexo con hombres) respecto a los HSM (hombres que tienen sexo con mujeres).⁷

En un estudio transversal de 5579 estadounidenses de entre 14 y 69 años, se determinó el ADN del VPH en cavidad oral mediante PCR (reacción en cadena de la polimerasa) e hibridación específica. La prevalencia del VPH fue del 6.9% y del genotipo 16 del 1.0%. Respecto a la edad, la prevalencia máxima se obtuvo en las edades comprendidas entre los 30 y 34 años y de 60 a 64 años. Se observó una mayor prevalencia en los hombres respecto a las mujeres, y como factor de riesgo destacó el número de parejas sexuales y el número de cigarrillos fumados al día.⁸

Un estudio realizado en 1688 hombres sanos de Brasil, México y EE. UU con el objetivo de detectar el VPH mediante enjuague oral en las edades comprendidas entre los 18 y 74 años determinó que el ADN del virus estaba presente en el 4% de los estudiados (Brasil 2.1%, México 5.9% y EE. UU 3.6%), los genotipos cancerígenos estaban en el 1.3%, el VPH 16 en el 0.6%, siendo el más frecuente dentro de este grupo. Respecto a la prevalencia, el genotipo 55 fue más elevado en México, el resto de VPH estudiados se comportaron de manera similar. Se asoció con el hábito de fumar y no se asoció la infección oral por este virus con la práctica de sexo oral o anal, el alcohol, el número de parejas sexuales vaginales ni la edad de inicio de relaciones sexuales. La prevalencia en los que negaron practicar sexo oral (3.8%) fue equivalente a los sí lo practicaban (4.1%).⁹

Referente a la vacunación, la primera vacuna autorizada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE. UU fue la tetravalente en 2006, la bivalente fue aprobada en 2007 por la Agencia Europea de Medicamentos y por la FDA en 2009. La primera ofrece protección contra los genotipos 16, 18, 6 y 11 causantes del 90% de las verrugas genitales, la bivalente protege contra los oncogénicos 16 y 18. La FDA en 2014 autoriza la nonavalente contra los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 53 y 58. La mayor protección que ofrecen contra las infecciones por VPH es su administración previa a la exposición al virus. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la inmunización principalmente en niñas por mayor riesgo de desarrollo de cáncer secundario al VPH, de esta forma por inmunidad de rebaño, los hombres heterosexuales estarían cubiertos. Igualmente, la cobertura en muchos países estaría por debajo del 60% lo que afecta a la inmunidad en hombres heterosexuales. Países como EE. UU, Suecia, Australia, Austria, Canadá, Brasil, Inglaterra, Croacia, Israel, Alemania, Bermudas, Italia, Nueva Zelanda, Serbia, Noruega y Liechtenstein han incluido en sus



programas de vacunación a adolescentes varones e Inglaterra también vacuna gratuitamente a los hombres homosexuales. La prevalencia de la infección por VPH puede disminuir hasta un 17% si se inmunizara también a los hombres además de a las mujeres. Las 3 vacunas tienen muy buena tolerancia y seguridad para las distintas edades. Gardasil es eficaz, bien tolerado e inmunogénico, Gardasil 9 y Cervax mantienen protección durante 6 y 9 años respectivamente. Los efectos secundarios más frecuentes incluyen problemas en la zona de administración, cefalea, fatiga, fiebre, diarreas, mialgias, náuseas, vómitos y mareos.¹⁰ Son vacunas obtenidas por recombinación genética, inactivadas que contienen proteínas estructurales L1 (VLPs) no infecciosas.¹¹

La SLP-VPH-01 es una de las vacunas profilácticas que se están probando en hombres contra el VPH 16 para tratar la displasia anal. Contiene 9 péptidos sintéticos de VPH 16 E6 y cuatro de E7, con el fin de disminuir las lesiones provocadas por este genotipo con enfermedad recurrente o fallo de tratamientos previos. Es también eficaz para lesiones ginecológicas y el cáncer cervical avanzado, se está probando junto a nivolumab en enfermos con tumores sólidos relacionados el genotipo 16 de orofaringe, pene, ano, vulva y vagina.⁶

Si se tiene en cuenta el coste-efectividad en aquellos países donde existe alta cobertura de inmunización en mujeres (> 50%), es desfavorable la inmunización en hombres, a diferencia de si es menor la tasa de cobertura de inmunización en mujeres donde sí es rentable por la no inmunidad cruzada ni en grupo. En cambio, otros autores revelan la rentabilidad en este grupo, aunque sea mayor al 50%. Se estima que en España hay unos 361000 HSH entre los 18 y 59 años, en los que recomiendan la inmunización con 3 dosis hasta los 26 años. El Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría recomienda vacunar en ambos sexos entre los 11 y 12 años por la mayor incidencia del cáncer orofaríngeo y anal en hombres.¹²

En una revisión sistemática que evalúa el beneficio de la vacuna frente al VPH en hombres homosexuales concluye que, debido a la gran eficacia de la tetravalente en las lesiones anales, este grupo se pueden beneficiar de esta vacuna. En los países donde sólo las chicas son inmunizadas, se pueden favorecer de programas para inmunizar a esta población en concreto.¹³

Aún siguen estando en riesgo los hombres tanto de contraer el VPH y desarrollar complicaciones como de transmitir el virus a sus parejas sexuales. Es por ello por lo que



estrategias de inmunización profiláctica en hombres es una buena opción como medida de prevención.⁶

3. PREGUNTA CIENTÍFICA E HIPÓTESIS

Pregunta científica: El VPH está vinculado con las relaciones sexuales, sus implicaciones en salud van desde patologías banales hasta problemas más serios como el cáncer, por lo que constituye un serio problema de salud donde juega un importante papel la promoción y la prevención de esta enfermedad. Así, surge la siguiente **pregunta científica: ¿Cuál es la eficacia de la inmunización frente al virus del papiloma humano en los hombres?**

Hipótesis: Las medidas de promoción y prevención como la inmunización contra el VPH son altamente eficaz para evitar la infección por este virus y por tanto disminuir el riesgo de padecer las consecuencias más temidas como el cáncer en los hombres.



4. OBJETIVOS

General

Definir la eficacia de la inmunización frente al VPH en hombres, mediante una revisión bibliográfica de los estudios publicados en los últimos diez años.

Específicos

- Describir los principales resultados publicados respecto a la eficacia de la vacuna frente al virus del papiloma humano.
- Comparar la eficacia entre los tipos de vacunas y sus resultados posteriores.
- Describir la importancia de la inmunización frente al VPH.



5. MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL

5.1. Definición del Virus del Papiloma Humano

El VPH es una infección de transmisión sexual. Pertenece a la familia de los Papillomaviridae y son los causantes de la infección que a través de microheridas en la piel o mucosas entran en el organismo. Estas infecciones pasan mayoritariamente desapercibidas, sin secuelas ni causa clínica, por lo que no se diagnostican y el propio sistema inmunológico lo podría hacer desaparecer de manera natural en un periodo de uno a dos años. Sin embargo, cuando la lesión está producida por los virus del papiloma de bajo riesgo, estos causan verrugas genitales, anales o papilomatosis respiratoria recurrente. A pesar de todo, cuando la infección por el VPH se cronifica con alguno de los subtipos de virus de alto riesgo, llamados oncogénicos, puede llegar a ocasionar lesiones malignas que producen algún tipo de cáncer como puede ser el cáncer de cuello uterino, vulva, vagina, pene, ano y orofaringe.¹⁴

El VPH es la infección de transmisión sexual más frecuente a nivel mundial que afecta a personas de ambos sexos y a todas las sociedades; 8 de cada 10 mujeres y hombres sexualmente activos se expondrán a esta infección en algún momento de su vida. La prevalencia máxima se encuentra en mujeres jóvenes y disminuye en grupos de mediana edad.¹⁵

Es también el principal causante del cáncer de cérvix, el segundo más extendido entre las mujeres a nivel mundial en 2019. Causa además otras patologías en ambos sexos, desde verrugas benignas hasta neoplasias anogenitales de gran riesgo, como el cáncer anal, el de pene, de cuello de útero, de vagina y también en otras zonas como la cavidad oral y la orofaringe.

Otras patologías fuera del cáncer son las verrugas geniales y plantares, la papilomatosis respiratoria recurrente y lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado.

5.2. Historia del descubrimiento del VPH

En 1842 el científico Domenico Rigoni-Stern relacionó la transmisión sexual como factor de riesgo de padecer el cáncer de cuello uterino (CaCu). Años después, en 1907 Giuseppe Ciuffo estableció el origen infeccioso de las verrugas. Fue en el año 1983 que el científico Harald Zur Hausen y su equipo de investigadores, aislaron el ADN del VPH16 en muestras de tejidos relacionándolas con la infección del VPH como uno de los causantes del CaCu.



Zur Hausen y sus colaboradores descubrieron y aislaron los virus oncogénicos, descartando la teoría de que el herpes simple tipo 2 era el causante de ese cáncer.

Gracias a la tecnología de ADN a finales de la década de 1970, se pudo aislar los genomas de los VPH descubiertos en las verrugas de varias lesiones cervicales. A partir de ensayos de hibridación y restricción, el equipo aisló y clasificó algunos los diferentes tipos y subtipos de virus.

En 1980 se identificó y aisló el genoma del VPH6 de un condiloma acuminado y el VPH11 en un papiloma laríngeo. El punto decisivo ocurrió en 1983, cuando se descubrieron a partir de células de CaCu el VPH16 y año más tarde el VPH18. Se demostró que estos dos tipos de virus estaban presentes en el 60% a 70% de las mujeres con CaCu, reforzando la hipótesis del VPH como agente causal del cáncer de cuello uterino. En estas investigaciones se hallaron los mecanismos moleculares en los que los VPH forman parte en la carcinogénesis.¹⁶

Uno de los investigadores del grupo de Zur Hausen, Gissman, trabajó en la búsqueda de los mecanismos de respuesta inmunitaria del huésped contra el VPH y las células tumorales. Sus investigaciones fueron de gran importancia para el uso eficaz de los viruslike particles (VP), que son viriones vacíos sin genoma viral y producidos en el laboratorio de forma recombinante.

5.3. Taxonomía del virus

El VPH pertenece a cinco de 18 géneros de la familia Papillomaviridae: alfa, beta, gamma, mu y nu.^{17 18}

AlphaPapillomaviruses (Alpha-PV): causan desde verrugas comunes a lesiones neoplásicas. Infechan el epitelio cutáneo y el epitelio mucoso del tracto anogenital. *Beta-Papillomaviruses (Beta-PV)*: causan lesiones subclínicas e infecciones latentes. En individuos inmunodeprimidos o con epidermodisplasia verruciforme (EV) pueden tener importancia clínica. *Gamma (Gamma-PV)*, *Mu (Mu-PV)* y *Nu (Nu-PV)*: causan verrugas y cutáneas papilomas. Su virión mide aproximadamente 50-55nm de diámetro, no tiene envoltura y cuenta con una cápside icosaédrica formada por 72 capsómeros. Su genoma está constituido por ADN circular de doble cadena, covalentemente cerrado, de un tamaño de 7.500-8.000pb.

Este ADN se divide en tres zonas o regiones:¹⁸



Región E: Representa el 50% del genoma. De expresión temprana, que codifica diversas proteínas estructurales (E1-E7). Región L: Representa el 40% del genoma. De expresión tardía, que codifica las proteínas de la cápside L1 y L2. Región reguladora: Representa el 10% no codificadora (RNC/LCR), situada en dirección 5'.

5.4. Tipos de genomas del VPH

Se han descubierto alrededor de 200 tipos diferentes de genomas del VPH. Podemos clasificarlos entre los mucosales, que se contagian por vía sexual y vertical (canal de parto) y los cutáneos, que se contagian por contacto con la piel. Según las enfermedades que estos genes pueden causar, se clasifican entre estos dos grandes grupos clínico-patológicos. En la tabla 1 se desglosan según si el riesgo oncológico que representan es alto o bajo, así como las patologías y el grupo con que se les asocia.

Tabla 1: **Relación entre serotipo VPH, riesgo y patología.**

Grupo clínico-patológico	Enfermedad característica	Bajo riesgo oncológico	Alto riesgo oncológico
Cutáneo	Verrugas vulgares	1,2,4,7,26,27,29,57	
	Verrugas planas	3,10,28,41	
	Verrugas plantares	1,4,57,60,63,65	66
	Verrugas maculares (Epidermodisplasia verruciforme)	9,12,14,15,17,19-25,36-38,46,47,49,50	5,8
Mucosotrópico	Condiloma acuminado	6,11,30,32,40-44,54,55,61,70,72,81	16,18,31,33,35,39,45,51-53,56,59
	L-SIL; Carcinomas escamosos invasivos (pene, uretra, ano, cuello uterino, vagina), Adenocarcinoma y Carcinoma adenoescamoso	6,11,40,42-44,54,61,70,72,81	16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59
	H-SIL; Carcinomas escamosos invasivos (pene, uretra, ano, cuello uterino, vagina), Adenocarcinoma y Carcinoma adenoescamoso		16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59
	Papiloma laríngeo	6,11,32	
	Papiloma oral	13,16,32,57	
	Carcinomas escamosos invasivos (cavidad oral, orofaringe, laringe)		16,18,31,33,35,51

Tomado de *Tipos de papilomavirus humanos y sus asociaciones con otras enfermedades*,¹⁷ *Biología del Virus del Papiloma Humano y técnicas diagnósticas*.¹⁸



Entre los genomas de alto riesgo oncológico asociados a enfermedades de la piel (grupo cutáneo), el 66 conlleva alto riesgo de que se desarrollen verrugas plantares, mientras que el 5 y el 8 se asocian con la proliferación de verrugas maculares.

Genomas de este grupo asociados a un bajo riesgo oncogénico son los causantes de verrugas vulgares y verrugas planas, siendo el 1, 2, 4, 7, 26, 27, 29 y 57 y el 3, 10, 28 y 41, respectivamente.

Por lo tanto, la mayor parte de los genotipos de VPH asociados a enfermedades cutáneas están categorizados de bajo riesgo. La mayoría de las infecciones provocadas por estos genotipos pueden sanar en el intervalo de 1 a 2 años.

El número de genes que conllevan alto riesgo oncogénico aumenta enormemente en las lesiones y patologías asociadas al grupo mucosotrópico.

Entre los genotipos mucosales de más alto riesgo se encuentra el nº 16, siendo el principal causante del cáncer de cérvix, pene, uretra, ano y vagina.

También los genes 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59 poseen una gran potencialidad para causar enfermedades como el condiloma acumulado, L-SIL (Lesiones Intraepiteliales de Bajo Grado) como carcinomas escamosos invasivos en pene, uretra, ano, cuello uterino y vagina, así como Adenocarcinomas, pudiendo llegar a desarrollarse H-SIL (Lesiones Intraepiteliales de Alto Grado) en las mismas zonas.

Los genes 16, 18, 31, 33, 35 y 51 también conllevan alto riesgo de desarrollar carcinomas escamosos invasivos en la cavidad oral, orofaringe y laringe.

Entre los genomas de bajo riesgo oncológico que causan condilomas acuminados y L-SIL, el 6 y 11 son los que con más frecuencia ocasionan verrugas genitales (en un 90% de los casos).

Asimismo, otros genes asociados a un bajo riesgo oncogénico, pero con posibilidades de que se desarrolle un papiloma laríngeo (papilomatosis respiratoria recurrente) son el 6, 11 y 32. Los causantes del papiloma oral son el 13, 16, 32 y 57.

5.5. Patogenia del virus

El VPH es un patógeno bien adaptado a infectar el epitelio y su infección es muy frecuente. El período de incubación es variable, pueden pasar entre 6 semanas y 2 años antes de que se manifiesten las lesiones clínicas o subclínicas de la infección.



Una infección con el VPH se inicia mediante la adhesión de viriones intactos a las células de un epitelio escamoso. A través de micro heridas y lesiones en la epidermis, el virus penetra en el epitelio basal.

En la zona de la capa superficial e intermedia del epitelio tiene lugar una intensa actividad de división celular. Las células que conforman la mayor parte de la epidermis reciben el nombre de queratinocitos. Éstas sintetizan las queratinas, con la función de mantener la integridad de la epidermis. Debido a que son las únicas que pueden dividirse, son la principal diana para la infección del VPH.

Una vez el ADN del VPH se integra en el cromosoma de la célula huésped-anfitriona, el virus se valdrá de esta para iniciar el proceso de replicación celular, lo que a su vez le permite efectuar la replicación de ADN viral.¹⁷

En este proceso se expresan una serie de proteínas, encargadas de llevar a cabo las funciones que inducirán a la transformación de la célula.

En la tabla 2 se describen las principales funciones de cada gen.

Tabla 2: **Funciones de cada gen.**

E1	Modulador de la replicación del ADN
E2	Regulación de la transcripción viral
E3	Desconocida
E4	Disrupción de la citoqueratina en células escamosas
E5	Ligada e transformación celular y receptores de factores de crecimiento
E6	Proliferación y transformación celular, ligada a p53
E7	Proliferación y transformación celular, activación de la transcripción, ligada a gen Rb
L1	Mantenimiento de la proteína mayor de la cápside
L2	Mantenimiento de la proteína menor de la cápside

Tomado de *Biología del Virus del Papiloma Humano y técnicas de diagnóstico*¹⁸

Los genes L1 y L2 codifican y transportan las proteínas mayor y menor de la cápside, respectivamente. La entrada del genoma viral en el núcleo de la célula se inicia cuando estas proteínas se unen a los receptores de la célula epitelial.

La proteína E5 está unida a la membrana y mediante el proceso de tumorigénesis (creación de tumores) participa en la transformación maligna de la célula. En éste, interactúa con los receptores de factores de crecimiento celular, entre ellos el del factor de crecimiento epidérmico.¹⁴



Las proteínas E6 y E7 también juegan un papel central en la transformación maligna. Ambas se unen a factores celulares con diferente afinidad según el genotipo vírico, lo que permite distinguir entre proteínas con alta capacidad oncogénica (VPH-AR) de otras con escaso o nulo poder transformante (VPH-BR).

E6 es una proteína que se fija al ADN bicatenario. En combinación con una proteína asociada, la ubiquitinaligasa (E6-AP) se une a p53, una proteína muy importante en la regulación del ciclo celular. La p53 detecta el ADN dañado y activa una serie de genes que inhibirán el progreso del ciclo celular. El complejo E6-AP la degrada, impidiendo que cumpla su función de guardiana de la célula, basada en promover la muerte celular si ésta ha visto su genoma dañado.

La proteína E7 altera la funcionalidad de la pRB (proteína del retinoblastoma), un producto del gen supresor de tumores Rb-1. La unión E7-pRB modifica e inactiva su función de control del ciclo celular colaborando en la transformación. También E7 puede unirse a las proteínas p107 y p130, con funciones similares a la pRB, provocando la misma acción.

El ADN viral reside dentro del núcleo de la célula una vez se ha completado el proceso de infección. Al estar en la capa basal, tiene una capacidad de replicación baja. Es cuando las células infectadas se dividen, que algunas permanecen en la capa basal mientras otras se expanden a otras zonas del epitelio. Estas dos posibilidades de infección se dividen entre productivas o activas y latentes.

Infección latente: Sucede en la zona del epitelio basal, infectando células inmaduras e induciéndolas a un proceso de metaplasia. En este caso el ADN viral permanece en la célula en forma episomal (forma circular libre) pero no se replica. Aun así, las células en las que sucede infección latente se convierten en un reservorio de carga viral, que en algún momento puede iniciar una infección productiva. Las células con infección latente no presentan cambios identificables en su morfología, por lo que su detección solo es posible por métodos moleculares.¹⁸

Infección productiva o activa: Sucede en las capas intermedia y superficial del epitelio escamoso. El ADN viral se replica de forma activa, las proteínas de la cápside y los nuevos viriones que se producen modifican la estructura de la célula. Esta se convierte en un coilocito,¹⁹ un tipo de célula que presenta atipia nuclear (el núcleo agrandado de 2 a 3 veces más de lo normal), binucleación (dos núcleos) e irregularidades en el contorno nuclear.



5.6. Epidemiología

El hombre y la mujer pueden portar el virus y ser asintomáticos, siendo igualmente vehículos de infección por el VPH²⁰.

La prevalencia en varones de mediana edad está alrededor del 30 y el 50 % en España, hecho que a partir de los 50 años aumenta considerablemente.

Actualmente en España, la prevalencia en mujeres es del 14%. Varía entre comunidades, estando las tasas más altas en La Rioja, Murcia, Baleares y Navarra, superiores al 15%. Las tasas más bajas se han registrado en Cantabria, Asturias, Castilla y León y Castilla-La Mancha, siendo inferiores al 10%.

El cáncer en Europa:

Para Europa, el ECDC (European Center for Disease prevention and Control) elaboró una aproximación de casos de cáncer relacionados directamente con el VPH.²¹

En los casos de cáncer diagnosticados en hombres, se atribuyen 11.000 al cáncer de cabeza y cuello, 2700 al cáncer anal y otros 2700 al cáncer de pene.

El cáncer en España:

Para 2020, el total de casos de cáncer en hombres en España se cuentan por 163.119, siendo los relacionados con el VPH alrededor de 18.500.²²

Del total, aquellos que pueden ser causa del VPH son mayoritariamente los de cabeza y cuello, el de ano y el de pene. Esto no excluye que puedan suceder por muchas otras causas, hecho muy probable dados los múltiples factores de riesgo que causan el cáncer.

Sobre los relacionados con la cabeza y el cuello, se han considerado el de labio-cavidad oral, con 3.031 nuevos casos registrados en 2020 y una tasa de incidencia (todas sobre 100.000 hombres) de 13, el de laringe con 2.533 casos y una tasa de 11, el de esófago con 1.998 casos y tasa de 9, el de orofaringe siendo 1.017 casos con tasa 4 y de hipofaringe 808 casos con tasa de 3.

El cáncer de ano tuvo una previsión de 8.611 casos, con una tasa de incidencia de 37/100.000 hombres.²³

De cáncer de pene se diagnosticaron 568 nuevos casos, situándose con una tasa de incidencia de 2/100.000 hombres.



El cáncer en Cataluña:

Los casos de cáncer en hombres diagnosticados el 2020 en Cataluña fueron 25.719, pudiéndose relacionar con el VPH cerca de 2.800.²⁴

Se diagnosticaron 477 casos de labio y cavidad oral, con incidencia de 12, de laringe 398 casos, con incidencia 10, de casos de cáncer de esófago 315 con una incidencia de 8, de orofaringe 160 y tasa 4, y de hipofaringe 127 con una tasa de 3.

De cáncer de ano hubo una previsión de 1240 casos, con una tasa de incidencia de 32.

De cáncer de pene se diagnosticaron 89 casos, siendo la tasa de incidencia de 2 sobre 100.000.

5.7. La prevención del VPH en hombres

En medicina, la prevención comprende las medidas que se toman o prescriben para reducir las probabilidades de contraer una enfermedad. Sus principios básicos se basan en evitar los factores de riesgo y aumentar los factores de protección.²⁵

Estas medidas se pueden clasificar en tres niveles:

Prevención primaria: Evita la adquisición de la enfermedad. Supone la primera barrera entre el patógeno y la persona mediante recursos como la vacunación, la eliminación o minimización del riesgo de contagio y la educación sanitaria.

Contra el VPH, las dos principales medidas de prevención primaria son la inoculación de la vacuna y el uso del preservativo.

La vacuna otorga protección contra los genotipos más dañinos del VPH durante años, pero, aunque protege de las posibles infecciones venideras, no eliminará aquellas que hubiesen infectado a la persona antes de la inyección.²⁶

En la tabla 3 se presentan los programas de vacunación de los diversos países de la Unión Europea (UE/EEE) en los que se informa de la edad de vacunación y si se vacuna a niños y niñas.



Tabla 3: Programas de vacunación frente al VPH en la Unión Europea/EEE. Fuente adaptado del ECDC, 30 de marzo de 2020

País	1 Aus	2 Bel	3 Bul	4 Cro	5 Chi	6 Che	7 Din	8 Est	9 Fin	10 Fra	11 Ale	12 Gre	13 Hun	14 Isl	15 Irl
Edad	9	12-14	12-13	13	12-13	13-14	12-	12-14	11-12	11-14	11-14	11-14	12	12	12-13
Niñas	2014	2010	2012	2016	2016	2012	2009	2018	2013	2007	2007	2008	2014	2011	2010
Niños	2014	2010		2016		2018	2019		2020		2018				2019

País	16 Ita	17 Let	18 Lie	19 Lit	20 Lux	21 Mal	22 Hol	23 Nor	24 Pol	25 Por	26 Rum	27 Slq	28 Slv	29 Esp	30 Sue	31 Ru
Edad	11	12	11-14	11	9-13	12	12-13	12		10	13-14	13	11-12	12	11-12	11-13
Niñas	2008	2010	2008	2016	2008	2012	2009	2009		2008	2013	2016	2009	2008	2012	2008
Niños	2015		2016		2019		2021	2018		2020					2020	2019

Tomado de *Programas de vacunación frente al VPH en la Unión Europea/EEE*²⁷

Leyenda: 1. Austria, 2. Bélgica, 3. Bulgaria, 4. Croacia, 5. Chipre, 6. República Checa, 7. Dinamarca, 8. Estonia, 9. Finlandia, 10. Francia, 11. Alemania, 12. Grecia, 13. Hungría, 14. Islandia, 15. Irlanda, 16. Italia, 17. Latvia, 18. Liechtenstein, 19. Lituania, 20. Luxemburgo, 21. Malta, 22. Holanda, 23. Noruega, 24. Polonia, 25. Portugal, 26. Rumanía, 27. Slovakia, 28. Slovenia, 29. España, 30. Suecia, 31. Reino Unido.



Una notable protección contra la infección del VPH es el uso del preservativo, aunque no es completa. El VPH puede ser transmitido mediante diversas prácticas sexuales, sin necesidad de coito.²³

La promoción del conocimiento de los riesgos del VPH y sus medios de transmisión supone un gran refuerzo en la prevención primaria de la enfermedad, pudiéndose evitar la exposición de multitud de personas ante el contagio.

Actualmente, la prevención primaria es el único método para evitar desarrollar las enfermedades que provoca el VPH.

Prevención secundaria: Su propósito es detectar la enfermedad en un estadio precoz para impedir o minimizar daños. Antes de que haya manifestaciones clínicas, se pretende encontrar la infección para establecer un rápido diagnóstico y tratamiento si se requiere y así reducir la prevalencia de la enfermedad.

Aunque la necesidad de vacunación de ambos sexos contra el VPH (idealmente en edad adolescente) está mundialmente recomendada y promovida mediante campañas, en hombres no se recomienda realizar seguimiento y detección del VPH. Lo argumentan organizaciones de salud globales como el Centro Estadounidense para el Control y la Prevención de Enfermedades, secundadas por estudios de equipos médicos españoles.²⁸

Las razones que respaldan esta postura son la alta prevalencia de la infección, la falta de una terapia efectiva para eliminar la infección por VPH, el hecho que los métodos para detectarlo en muchos casos no aportan resultados concluyentes, ni sirven de por sí para curar la enfermedad y que en la gran mayoría de casos las infecciones por VPH remiten sin causar síntomas a los 2 años.

Algunos métodos de detección del VPH en hombres demuestran poca especificidad, con resultados que no pueden vincular la patología analizada con el VPH como causa. Otras pruebas como las basadas en la detección de biomarcadores de actividad oncogénica, el estudio de la biología molecular y la detección de proteínas virales demuestran mayor precisión, pero no están recomendadas como herramientas para el seguimiento del VPH en hombres, otorgándose mayor importancia al tratamiento de la patología una vez se manifiesta.

Pese a no considerarse necesario incluir a los hombres en el seguimiento periódico de la detección del VPH como en el caso de las mujeres por el riesgo del cáncer de cérvix, en algunas poblaciones masculinas resulta más recomendable por su mayor exposición a la infección en zonas donde se puede desarrollar cáncer.



Se ha comprobado que la incidencia y prevalencia del VPH es mucho más alta en poblaciones de HSH y hombres que padecen del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) positivos, estando bajo un riesgo mucho más alto de sufrir las patologías asociadas con el virus, entre las más graves cáncer de ano, de pene y de cabeza y cuello.

La prevención terciaria: Se basa en tratar una enfermedad que padezca la persona, con los objetivos de eliminarla o limitar su progresión. Se vale de técnicas y métodos orientados a mejorar la calidad de vida del paciente y prevenir complicaciones, por lo que el tratamiento y seguimiento son de vital importancia.

5.8. Métodos para la detección del VPH

A continuación, se revisan los métodos actuales más comunes para la detección del VPH. Como no puede cultivarse, los métodos convencionales de cultivo viral no son aplicables en la práctica clínica. Muchos de estos métodos han mostrado utilidad en detectar algunas de las patologías asociadas al VPH, pero hasta la fecha ninguno ha sido aprobado para la prevención en hombres, por las razones previamente expuestas.

Detección de biomarcadores de actividad oncogénica: Basados en la detección de marcadores biológicos en las células que revelen infección viral.

Entre los métodos disponibles, el más utilizado es la evaluación de tejido de la expresión de la proteína supresora tumoral p16INK4a, mediante inmunohistoquímica. Al sobre expresarse, indica que ha sucedido una transformación celular causada por cepas oncogénicas del VPH.²⁹ Resulta de gran utilidad en la detección de lesiones difíciles de identificar, reduciendo el número de falsos negativos³⁰.

Otro marcador molecular utilizado es el Ki67, una proteína nuclear que tiene como función regular la proliferación celular. Se utiliza para reconocer células en proliferación, principalmente detecta LCCG (Lesiones Centrales Celulares Gigantes) y para el pronóstico y diagnóstico de neoplasias³¹.

Estos métodos pueden tener alta sensibilidad y especificidad, porque además de implicar la presencia del virus también muestran la alteración del ciclo celular. Son útiles a nivel clínico para el diagnóstico histológico de L-SIL y H-SIL.

Biología molecular: Tiene como objetivo detectar el ácido nucleico viral del VPH en las células. Las técnicas incluyen la amplificación de las secuencias del genoma (PCR, detección de Ácido ribonucleico mensajero o ARNm) y el método de captura de híbridos.



Los métodos basados en estudiar el ADN son muy sensibles, pero su especificidad es baja porque pueden detectar muchas infecciones por VPH y otras lesiones transitorias en la misma zona.

En cambio, los métodos basados en estudiar el ARNm son muy sensibles y también específicos, sobre todo cuando se examina un área pequeña. Son muy utilizados en la práctica clínica, especialmente para el cribado de mujeres y el seguimiento de lesiones escamosas intraepiteliales o neoplasia intraepitelial cervical.³²

La hibridación in situ se puede realizar en muestras histológicas y citológicas. Permite visualizar la morfología de las células que han sido infectadas por el VPH, para identificar los cambios que haya ocasionado y así establecer un diagnóstico y tratamiento. No obstante, estos signos no son patognomónicos, por lo que su presencia no confirma la infección. Su especificidad es alta, pero presenta baja sensibilidad. Aplicada a las mujeres, no sirve para detectar H-SIL y el CCU, porque estas no presentan coilocitosis.³³

PCR: Detecta fragmentos del material genético de un microorganismo (buscando el VPH) en una muestra de ADN del paciente.³⁴ Se puede realizar tanto a muestras de biopsia como citológicas y presenta una alta sensibilidad y especificidad.

Detección de la expresión de los oncogenes E6 y E7. Este método se basa en la detección de los oncogenes E6 y E7 en el ARNm del VPH, identificados como responsables de la iniciación y progresión de tumores invasivos.¹⁷ Es una prueba con alta sensibilidad y especificidad, porque además de mostrar la presencia del virus, monitoriza la actividad viral.²⁸

Detección de proteínas virales. Busca detectar las proteínas de la cápside del VPH por vía inmunohistoquímica. La sensibilidad del método es baja pero la especificidad alta, lo que la hace apropiada para detectar infecciones productivas localizadas.³⁵ Este método puede ser útil para encontrar carcinomas en zonas susceptibles como la orofaringe, el ano y el pene.

5.9. Patologías derivadas del VPH

En la siguiente lista se exponen las patologías que el hombre puede sufrir derivadas por el VPH y el tratamiento para eliminarlas o mitigar sus consecuencias.

Verrugas genitales: Condilomas acuminados.

Son verrugas anogenitales benignas producidas principalmente por los tipos de HPV 6 y 11, con mayor frecuencia en pacientes con inmunodeficiencia. Suelen ser pólipos



blandos, pequeños y húmedos, de coloración rosada o gris. Son asintomáticas en general, pero en algunos casos producen ardor o molestias. En los hombres suelen localizarse debajo del prepucio y sobre el cuerpo del pene. Especialmente entre la población HSH, pueden aparecer alrededor del ano y en el recto.³⁶

Para el diagnóstico es necesaria una inspección ya que las pruebas de detección no son concluyentes. Las verrugas endocervicales y anales sólo pueden diferenciarse mediante colposcopia y anoscopia. En caso de diagnóstico positivo, es importante que en ese momento y 3 meses después se realicen pruebas serológicas de la sífilis.³³

Las pruebas de biología molecular para identificar el ARNm del HPV pueden servir para confirmar el diagnóstico y permiten tipificar el genoma del HPV, pero no tienen utilidad efectiva en el tratamiento para eliminar las verrugas.

Para eliminarlas se puede practicar una extirpación mecánica (láser o resección quirúrgica, electrocauterio, crioterapia) con anestesia local o bien usando un resectoscopio, con anestesia general.³⁶

También es posible prescribir un tratamiento tópico (antimicóticos, ácidos o inductores del interferón) pero son procesos más duraderos y su efectividad puede ser irregular.

En los pacientes inmunocompetentes, las verrugas genitales suelen resolverse sin tratamiento. En el caso de los pacientes inmunodeficientes, la respuesta al tratamiento puede conllevar dificultades, por lo que con esta población es necesaria evaluación clínica periódica.

Como medida principal de prevención se cuenta con la vacuna tetravalente y nonavalente.³⁶ El uso del condón protege parcialmente de la infección, ya que hay zonas que no llegan a quedar aisladas del contacto con la piel.

Papilomatosis Respiratoria Recurrente (PRR)

La PRR es un tumor viral benigno que aparece en las vías respiratorias, mayormente en la laringe. Es una enfermedad poco frecuente con una prevalencia entre 1,9/100.000,³⁷ en la que la mayoría de los casos son atribuibles a los genotipos 6 y 11. En raras ocasiones, está causada por los genotipos 16, 18, 31 y 33.

El genoma se identifica mediante la técnica de la PCR y también por el método de hibridación, pero el diagnóstico definitivo se realiza mediante endoscopia en la laringe, método por el que se pueden localizar las lesiones.

Se pueden producir a cualquier edad, pero su mayor frecuencia se da entre los 0 y 4 años.³⁸ Entre los adultos jóvenes pertenecientes a la población de HSH la prevalencia



también es alta. Entre los síntomas que causa se incluyen tos crónica, cambios de voz, y en casos más complicados disnea crónica.

El tratamiento de la PRR busca garantizar la permeabilidad de las vías aéreas, mantener en buen estado los tejidos de la laringe y garantizar una calidad de la voz aceptable. La técnica consiste en la extirpación de los tumores mediante exéresis.³⁷

Esta cirugía se realiza mediante endoscopio o microscopio, utilizando una variedad de láseres o un microdebridador para la extirpación o reducción del papiloma. En la terapia adyuvante se suele recetar cidofovir y bevacizumab.³⁷ Es posible que reaparezcan unos meses después del tratamiento, por lo que es necesaria vigilancia periódica mediante laringoscopia y broncoscopia.

Cánceres relacionados con el VPH

El cáncer es la enfermedad más peligrosa que el VPH puede provocar en los hombres. Entre ellos el cáncer de ano, de cabeza y cuello y el de pene. La incidencia es muy baja.

Cáncer de ano.

En hombres, las poblaciones más susceptibles de contraerlo son los HSH y los que son seropositivos (portadores VIH). La incidencia del cáncer de ano es 44 veces mayor en los HSH y 60 veces mayor en los HSH que son VIH+.²³

Realizar exámenes de detección rutinarios para el cáncer anal solo se recomienda para estas poblaciones citadas. Aun así, tampoco se recomiendan los métodos para detectar el VPH a los HSH por la alta prevalencia del VPH en el canal anal y a que la identificación del ADN del VPH en el tumor no proporciona pruebas suficientes para la atribución causal del virus.²³

Sin embargo, hay médicos que recomiendan que estas poblaciones realicen pruebas de citología anal periódicamente (Papanicolaou anal) ya que para ellos el riesgo de desarrollar un cáncer de ano tanto por VPH como por otra causa, es muy superior al de los hombres heterosexuales.³⁹

Si un paciente desarrolla cáncer de ano, hay tres tipos de tratamientos prescritos; la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia.⁴⁰

En el proceso de la cirugía pueden aplicarse dos técnicas, la resección local o la resección abdominoperineal. Ambos son procedimientos destinados a extirpar el tumor encontrado en el ano, la local tan solo extirpa el ano y parte de tejido sano que lo rodea, pero la abdominoperineal, destinada a casos más graves, también extirpa el recto y parte del colon.



En la radioterapia, se utilizan rayos X u otras radiaciones para destruir las células cancerosas e impedir su crecimiento. Existe la radioterapia externa, basada en enviar las radiaciones desde el exterior del cuerpo al área donde está el cáncer y la interna, que se vale de catéteres, agujas u otras herramientas para sellar una sustancia radiactiva y colocarla en la zona del cáncer para destruirlo.

En la quimioterapia, se prescriben medicamentos al paciente destinados a destruir las células cancerosas o interrumpir que se sigan formando. Pueden administrarse por vía oral o intramuscular. Cuando los medicamentos de la quimioterapia se aplican directamente en la piel, se conoce como quimioterapia tópica. Esta técnica se distingue porque focaliza su zona de efecto al área en la que se aplica.

Cáncer de pene.

En los hombres, el VPH puede causar cáncer de pene. Aunque es una patología con muy baja incidencia a nivel nacional⁴¹ es más común en hombres con el VIH y en HSH, como en el caso del cáncer anal.⁴⁰

Los métodos de detección del VPH no son determinantes para su diagnóstico o tratamiento, actualmente no hay una prueba estándar para la detección temprana de signos del cáncer de pene. Como la mayoría de los casos de cáncer de pene comienzan por la parte interna del prepucio, una examinación regular de la zona puede advertir del posible desarrollo de esta enfermedad.

Para el diagnóstico del cáncer de pene, se realiza un examen físico para comprobar el estado de salud del pene e identificar cualquier signo anómalo, como masas o bultos. Ante cualquier lesión sospechosa, se practica también una biopsia de células de la zona, en la que se extrae una muestra de tejido o parte de una masa para determinar si hay signos de cáncer.⁴²

Los tratamientos para los pacientes con cáncer de pene incluyen de modo más común varias técnicas de cirugía, entre ellas la cirugía de Mohs, procedimiento mediante el cual se va cortando el tumor encontrado en capas delgadas, extrayéndose capas hasta que dejan de observarse células cancerosas. También se practican la criocirugía, la cirugía láser y la circuncisión. Otras técnicas para el tratamiento incluyen radioterapia externa o interna según sea adecuado y la administración de quimioterapia por vía oral, intramuscular o cutánea.³⁹



Cáncer de cabeza y cuello.

Este grupo comprende los cánceres de laringe, garganta, labios, boca, nariz y glándulas salivales. La mayoría de los cánceres que se descubren en la parte trasera de la garganta incluyendo la base de la lengua y las amígdalas, están relacionados con el VPH.

El riesgo de infección por VPH en la boca y la garganta aumenta para las personas que tienen sexo oral y varias parejas sexuales, siendo aún mayor entre la población de HSH y VIH+. ⁴³

Estos cánceres no pueden detectarse en fases iniciales. Muchos no causan síntomas hasta que crecen o se propagan a otras zonas, pero pueden ser detectados durante una examinación del médico o dentista. Que en las revisiones se haga un examen completo de la boca es importante para detectar a tiempo estos tipos de cáncer, y se recomienda a las poblaciones de mayor riesgo citadas.

Para establecer un diagnóstico, la biopsia es el método de detección más determinante. ⁴⁴ Mediante una panendoscopia (u otro proceso que se limite a examinar la laringe, el esófago o alguna otra vía) el médico examina al paciente. Si se han encontrado áreas anormales, se practica una citología exfoliativa de la zona de análisis con un cepillo y esas células serán estudiadas para determinar la presencia de células cancerosas o precancerosas. ⁴⁵

En caso de que se diagnostique alguno de los cánceres de cabeza y cuello, hay varios procedimientos para eliminarlo. La cirugía es el principal tratamiento para estos cánceres. Comúnmente se utiliza para los cánceres en etapas tempranas que son pequeños y no se han propagado. Después de extraer el tumor, se puede hacer una cirugía reconstructiva para ayudar a restaurar la apariencia y función de las áreas afectadas por el cáncer o el tratamiento. Las técnicas más utilizadas son la resección del tumor y la cirugía de Mohs. ⁴⁶ En casos graves, puede requerirse la extirpación total o parcial de la mandíbula, la lengua o el maxilar. La cirugía robótica es un método reciente que permite mitigar los efectos secundarios y minimizar los daños a zonas sanas cercanas al tumor. La radioterapia también puede usarse para eliminar tumores pequeños, pero en casos que sean mayores se puede necesitar combinarla con cirugía o quimioterapia. ⁴⁷ La técnica más utilizada es la radioterapia con haces externos. En el cáncer de cabeza y cuello, el método de la quimioterapia se suele usar para reducir el tamaño de algunos tumores grandes antes de practicar una cirugía. El objetivo es minimizar los daños que puedan suceder a causa del proceso de extirpación completa del tumor. ⁴⁸



5.10. Papel de la enfermería en la educación, prevención y cribado del VPH

En Cataluña, los hombres que padecen ITS son atendidos por urólogos y dermatólogos. Las mujeres en la misma situación son atendidas por las unidades de Atención a la Salud Sexual i Reproductiva (ASSIR) y el Equipo de Atención Primaria (EAP).

La prevención y el seguimiento de enfermedades relacionadas con el VPH están programados y guiados por el Departamento de Salud de la Gencat en diversas actividades.

En estas se ofrece consejo sexual y afectivo, acerca de infecciones de transmisión sexual y también sobre prevención de la concepción y de comportamientos de riesgo.

Tarda Jove:⁴⁹ Especialmente dirigida a los jóvenes menores de 25 años está la Tarda jove, un espacio organizado una tarde a la semana en cuyo marco se ofrece la atención y seguimiento necesarios para lograr los objetivos sobre salud sexual y emocional.

En las charlas realizadas en escuelas a los alumnos a partir de 3º y 4º de la ESO, la actividad será dirigida por una enfermera del programa Salut i Escola, que puede contar con el apoyo de una comadrona. Estas charlas deben coordinarse entre el ASSIR y los centros educativos, estableciendo un circuito y promoviendo la comunicación entre el profesional sanitario, el profesorado y los padres.

Cuando la charla se realice en el CAP (Centro de Atención Primaria) o el espai jove, además de la comadrona también se puede contar con el apoyo puntual de un psicólogo u otro profesional.

Estas actividades se realizan bajo el marco del protocolo de Actuaciones Preventivas en la Adolescencia. Guía para la atención primaria de salud. (Barcelona, Generalitat de Catalunya o GENCAT. Departamento de Salud, 2004).

5.11. Prevención del CaCU

El protocolo de la GENCAT para prevenir el CCU se basa en cuatro principios:⁴⁹

- Aplicar y cumplir la periodicidad del cribaje en mujeres sanas.
- Incluir en el cribaje test del VPH sumado a la citología, en mujeres con cribaje inadecuado.
- Incorporar la determinación del VPH en mujeres con un resultado de citología anormal.



- Captar a mujeres en el programa de prevención por medio de las ABS (Áreas Básicas de Salud).

La población diana son las mujeres entre los 25 a 65 años, también mujeres menores de 25 años, a los 3 años de haber iniciado la actividad sexual. Al entrar en el protocolo, se recomienda hacer dos citologías de Papanicolau en el intervalo de 1 año. Si resultan negativas, se recomienda hacer una cada 3 años hasta los 65 años. A las mujeres entre 40 y 65 años que no se hayan hecho una citología en los últimos 5 años, se les ofrece cribaje mediante prueba de Papanicolau y una prueba de detección de los genomas del VPH de alto riesgo.

En el caso de mujeres de edad superior a 65 años sin haber realizado citologías previas, se les recomienda una prueba de Papanicolau con una prueba del VPH. Si las pruebas son negativas, ya no se incluye a la mujer en el protocolo.

Las profesionales que llevan este protocolo a cabo son principalmente comadronas, con el apoyo de la auxiliar de enfermería. También se contará con la colaboración de obstetra ginecólogos si hay detección o sospecha de riesgo. Este protocolo se realizará en el CAP, con la coordinación del ASSIR y el EAP en el uso de los criterios de cribaje. El protocolo queda documentado en el Protocolo de las actividades para el Cribaje del cáncer de cuello uterino en la atención primaria. Departament de Salut. Plan director de oncología. Institut Català d'Oncologia. Generalitat de Catalunya. Año 2006.

5.12. Vacunas autorizadas

Cervarix: Según ficha técnica, esta vacuna está indicada a partir de los 9 años para la prevención de las lesiones premalignas anales, vulvares, vaginales y cervicales, también el cáncer de ano y cérvix debidos a los genotipos 16 y 18. La pauta recomendada entre los 9 y 14 años es de dos dosis de 0.5 ml cada una, la segunda dosis se administra entre los 5 y 13 meses posterior a la primera, con la excepción de que si la segunda dosis se administra antes de los 5 meses se recomienda administrar una tercera dosis. Los mayores de 15 años la pauta es de tres dosis a los 0, 1 y 6 meses, también de 0.5 ml cada una. La vía de administración es intramuscular en el deltoides. Respecto a la seguridad, en varones de 10 a 18 años estudiados en dos ensayos clínicos, las reacciones más frecuentemente observadas fue el dolor en el sitio de la inyección, leves y/o moderadas y de corta duración.⁵⁰

Gardasil: Es una vacuna que protege frente a los genotipos 6, 11, 16, 18 indicada a partir de los 9 años para la prevención de lesiones precancerosas vulvares, vaginales, cervicales, anales y el cáncer cervical y anal. También en la prevención de las verrugas



genitales. Entre los 9 y 13 años serán dos dosis separadas por 6 meses, 0.5 ml cada dosis, igual, si la segunda dosis se administrase antes de los 6 meses habría que administrar una tercera dosis. Otra alternativa es una pauta de tres dosis a los 0, 2 y 6 meses. En mayores de 14 años será una pauta de 3 dosis a los 0, 2 y 6 meses, igual de 0.5 ml cada una. La vía de administración es intramuscular en el deltoides. Los efectos secundarios han sido estudiados en 7 ensayos clínicos, un total de 3093 hombres de 9 a 26 años, los más frecuentes fueron las producidas en el sitio de administración y la cefalea, leve o moderado.⁵¹

Gardasil 9: Esta vacuna se administra a partir de los 9 años frente a las lesiones precancerosas y cáncer de ano, vulva, vagina cérvix debido a los genotipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58. También para las verrugas genitales. Entre los 9 y 14 años hay varias pautas de administración: dos dosis 0, 6 o 12 meses donde la segunda dosis debe administrarse entre los 5 y 13 meses posterior a la primera, si se administra antes, hay que pautar una tercera dosis. La pauta de tres dosis es a los 0, 2, y 6 meses. En mayores de 15 años la pauta es de tres dosis a los 0, 2 y 6 meses. Los que hayan recibido la vacuna tetravalente 3 dosis pueden adquirir 3 dosis de la nonavalente. El sitio de la inyección como en las demás vacunas es intramuscular en el deltoides o anterolateral del muslo.⁵²

En la tabla 4 se resumen las vacunas disponibles, se describen el nombre comercial, laboratorio, principio activo, sistema de expresión L1, adyuvante, indicación, pauta y vía de administración.



Tabla 4: Vacunas contra el HPV.

Nombre comercial	Cervarix	Gardasil	Gardasil 9
Laboratorio	GlaxoSmithKline	MSD	MSD
Principio activo	Proteína L1 del VPH: -Tipo 16 (20 µg) -Tipo 18 (20 µg)	Proteína L1 del VPH: -Tipo 6 (20 µg) -Tipo 11 (40 µg) -Tipo 16 (40 µg) -Tipo 18 (20 µg)	Proteína L1 del VPH: -Tipo 6 (30 µg) -Tipo 11 (40 µg) -Tipo 16 (60 µg) -Tipo 18 (40 µg) -Tipo 31 (20 µg) -Tipo 33 (20 µg) -Tipo 45 (20 µg) -Tipo 52 (20 µg) -Tipo 58 (20 µg)
Sistema de expresión de la proteína L1	Baculovirus	Saccharomyces cerevisae	Saccharomyces cerevisae
Adyuvante	ASO4 = 500 µg Al (OH) ₃ y 50 µg MPL	225 µg Hidroxi-fosfato-sulfato de Al amorfo	500 µg Hidroxi-fosfato-sulfato de Al amorfo
Indicación	Lesiones genitales premalignas (cervicales, vulvares y vaginales) y cáncer de cérvix causados por determinados tipos específicos del VPH en mujeres a partir de los 9 años. Lesiones anales preneoplásicas y cáncer anal relacionados con ciertos tipos específicos del VPH en hombres y mujeres a partir de los 9 años.	Lesiones genitales preneoplásicas (cervicales, vulvares y vaginales) y cáncer cervical relacionados con ciertos tipos específicos del VPH en mujeres a partir de los 9 años. Lesiones anales preneoplásicas, cáncer anal y verrugas genitales externas relacionadas con ciertos tipos específicos del VPH en hombres y mujeres a partir de los 9 años	Lesiones precancerosas y cánceres que afectan al cuello de útero, vulva, vagina y ano causados por los tipos del VPH de la vacuna en hombres y mujeres a partir de los 9 años. Verrugas genitales (condilomas acuminados) causados por tipos específicos del VPH en hombres y mujeres a partir de los 9 años.
Pauta de vacunación	0 y 6 meses (9-14 años) 0, 1 y 6 meses (≥15 años)	0 y 6 meses (9 a 13 años) 0, 2 y 6 meses (≥14 años)	0 y 6 meses (9-14 años) 0, 2 y 6 meses (≥15 años)
Vía de administración	Intramuscular	Intramuscular	Intramuscular

Tomado de *Manual de Vacunas en línea de la Asociación Española de Pediatría*¹¹



6. METODOLOGÍA

En este estudio se realizó una revisión bibliográfica sobre la eficacia de la inmunización frente al VPH en hombres, para lo cual se consultó las principales bases de datos y se revisaron aquellos artículos relacionados con el tema y que han sido publicados principalmente en los últimos diez años. La consulta de la bibliografía fue realizada entre los meses de octubre de 2020 y abril de 2021.

Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión aplicados a este estudio fueron:

- Que los artículos publicados trataran el VPH, inmunización y resultados.
- Los trabajos consultados deben estar publicados en los últimos diez años.
- El idioma de los estudios fuese en español, inglés y catalán.

Criterios de exclusión:

Los criterios de exclusión que se aplicaron fueron:

- Los trabajos no se ajustasen al tema que investigamos.
- Antigüedad de más de 10 años publicados.
- Trabajos que sólo se pudo consultar el abstract pero no el cuerpo del trabajo.

Cronograma

En la tabla 5 se refleja el proceso metodológico del presente trabajo y su evolución en el tiempo (cronograma), teniendo en cuenta las diferentes fases del mismo y el momento de ejecución.



Tabla 5: Cronograma

	Octubre 2020	Noviembre 2020	Diciembre 2020	Enero 2021	Febrero 2021	Marzo 2021	Abril 2021	Mayo 2021	Junio 2021
Selección del tema	X								
Revisión del tema	X	X	X	X	X	X	X		
Pregunta científica		X							
Hipótesis		X							
Marco teórico conceptual			X	X					
Objetivos			X						
Metodología			X						
Resultados				X	X	X			
Análisis y discusión						X	X		
Resumen del trabajo							X		
Entrega borrador							X		
Entrega del trabajo								X	
Presentación y defensa									X



Palabras clave

Las palabras claves que se han utilizado en este trabajo se describen en la tabla 6.

Tabla 6: **Palabras clave.**

Palabra clave	Infección por Papillomavirus Humano	Vacunas contra el Papillomavirus Humano	Eficacia
Descriptor DeCS	Infecciones por Papillomavirus	Vacunas contra Papillomavirus	Eficacia
Descriptor MeSH	Papillomavirus Infections	Papillomavirus Vaccines	Treatment efficacy
Enlace	http://decs2020.bvsalud.org/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/ https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=Human+Papillomavirus+Infection	http://decs2020.bvsalud.org/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/ https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=Human+Papillomavirus+Vaccines	http://decs2020.bvsalud.org/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/ https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=treatment+efficacy

Bases de datos

Las principales bases de datos que se han utilizado para obtener la respuesta a los objetivos propuestos fueron PubMed, CINAHL, Cochrane, Dialnet, Scopus, Medline. Además, se revisó y consultó otras fuentes bibliográficas como libros de texto, publicaciones de la OMS, Ministerio de Sanidad, Centro de Información VPH y fichas técnicas.

Operadores Boleanos

Para la búsqueda de la información se utilizaron las palabras claves descritas previamente y los operadores Boleanos AND y OR, combinaciones como "papillomavirus infections" OR Human Papillomavirus Infection, "papillomavirus vaccines" OR Human Papillomavirus Vaccines.



7. RESULTADOS

En el dibujo 1 (Anexo) se describe el proceso de la búsqueda de la información y la selección de los artículos que más se ajustaron al estudio.

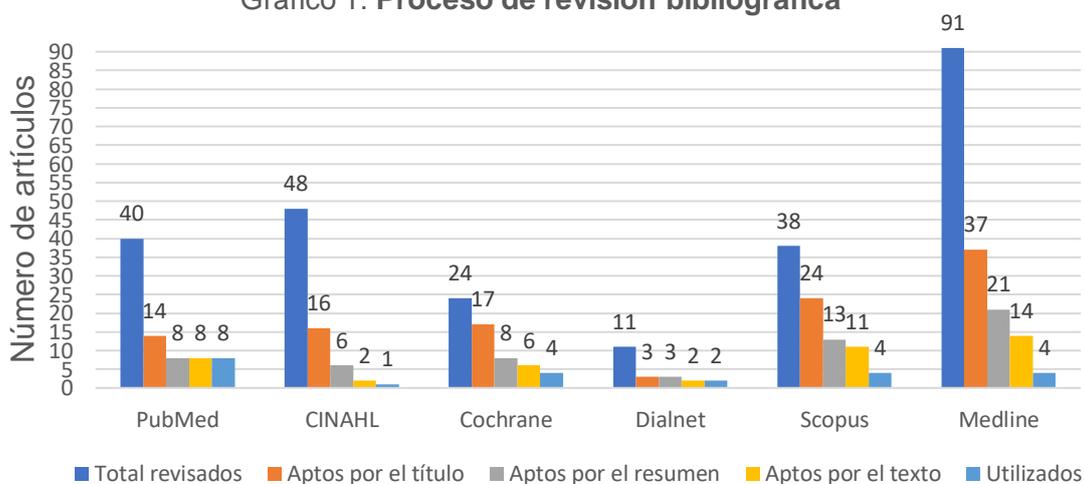
Siguiendo la pregunta científica, los objetivos propuestos y los criterios de inclusión y exclusión descritos previamente, se encontraron 252 artículos, pero aplicando los criterios de búsqueda y selección, sólo quedaron un total de 23 publicaciones las cuales forman parte del presente trabajo. Es de destacar, que varios artículos (20) coincidían en algunas bases de datos.

La tabla 6 y el Gráfico 1 refleja el proceso de revisión bibliográfica, destacando los números absolutos de publicaciones en cada una de las bases de datos y que finalmente fueron utilizados en este estudio.

Tabla 6: **Proceso de revisión bibliográfica.**

Base de datos	Número de artículos revisados	Seleccionados por el título	Seleccionados por el resumen	Seleccionados por el texto	Número utilizados
PubMed	40	14	8	8	8
CINAHL	48	16	6	2	1
Cochrane	24	17	8	6	4
Dialnet	11	3	3	2	2
Scopus	38	24	13	11	4
Medline	91	37	21	14	4

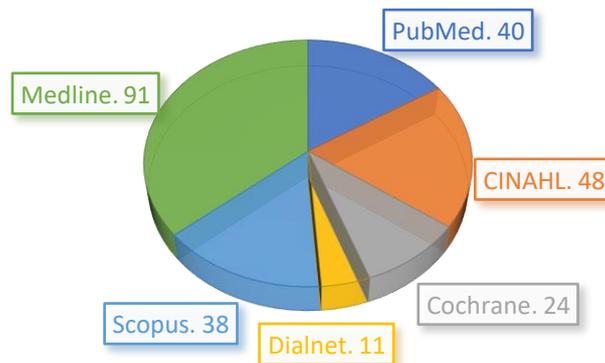
Gráfico 1: **Proceso de revisión bibliográfica**





En el Gráfico 2 se muestran las bases de datos utilizadas y el número absoluto de artículos revisados cumpliendo con los criterios de búsqueda. Total 6 bases de datos, en la que más se encontraron artículos para este trabajo fue PubMed en total 8 trabajos, seguido de Medline, Scopus y Cochrane con 4 publicaciones cada una.

Gráfico 2: Bases de datos y número de artículos revisados



En el gráfico 3 se resumen los artículos seleccionados que cumplían los criterios de inclusión por año de publicación. Un total de 23 artículos en los últimos 10 años publicados en revistas de ciencias de la salud on-line. Los años donde se obtuvieron más artículos para este trabajo fueron: 2019 5 publicaciones, 2020 y 2011 4 artículos cada uno. El resto de los años se encontraron entre 1 y 2 artículos.

Gráfico 3: Artículos por año de publicación



La tabla 7 se refleja el resumen de los artículos revisados, título, autor y año, tipo de estudio, muestra y resumen de las conclusiones.



Tabla 7: Resultados de los artículos utilizados en el presente trabajo.

Artículo	Autor/año	Tipo de estudio	Muestra	Conclusiones
Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus (qHPV) vaccine in HIV-positive Spanish men who have sex with men (MSM)	Hidalgo-Tenorio C, Ramírez-Taboada J, Gil-Anguila C, Esquivias J, Omar-Mohamed-Balgahata M, SamPedro A, et al. Año 2017.	Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	162 pacientes hombres de los cuales el 67.2% de los HSH y VIH tenían una biopsia anal patológica, el 29.8% HSIL con tasa del 74.2% de colonización de alto riesgo.	Los títulos de anticuerpos son mayores en grupo de intervención en comparación con el grupo control.
HPV Vaccine against Anal HPV Infection and Anal Intraepithelial Neoplasia	Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED, Jr Aranda C, Jessen H, et all. Año 2011.	Ensayo aleatorio, doble ciego y controlado con grupo placebo.	602 HSH y 3463 hombres heterosexuales.	La vacuna cuadrivalente disminuyó la tasa de neoplasia intraepitelial anal en HSH.
Immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus (type 6/11/16/18) vaccine in males 16 to 26 years old.	Hillman RJ, Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Jr Vardas E, et al. Año 2012.	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	4065 hombres sanos, 602 HSH a los que se les midió título de anticuerpos el día 1, y a los 7, 24 y 36 meses post vacunación.	La vacuna es altamente eficaz en la prevención de infección persistente por VPH, neoplasia intraepitelial anal y verrugas anogenitales.
Efficacy, safety, and immunogenicity of a quadrivalent HPV vaccine in Japanese men: A randomized, Phase 3, placebo-controlled study.	Mikamo H, Yamagishi Y, Murata S, Yokokawa R, Han SR, Wakana A, Sawata M, et al. Año 2019.	Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.	Hombres heterosexuales 1004 y 120 HSH.	La vacuna cuadrivalente es eficaz contra las infecciones persistentes relacionadas con el VPH en hombres.



Artículo	Autor/año	Tipo de estudio	Muestra	Conclusiones
Comparison of the immunogenicity of Cervarix® and Gardasil® human papillomavirus vaccines for oncogenic non-vaccine serotypes HPV-31, HPV-33, and HPV-45 in HIV-infected adults.	Toft L, Tolstrup M, Müller M, Sehr P, Bonde J, Storgaard M, et al. Año 2014.	Ensayo aleatorizado, doble ciego.	91 hombres y mujeres VIH positivos a los que se les medía títulos de anticuerpos post vacunación a los 7 y 12 meses.	Ambas vacunas produjeron inmunidad cruzada contra los genotipos oncogénicos 31, 33 y 45, aunque mayor en mujeres.
The quadrivalent HPV vaccine is protective against genital warts: a meta-analysis.	Lukács A, Máté Z, Farkas N, Mikó A, Tenk J, Hegyi P, et al. Año 2020.	Metaanálisis de acuerdo con las directrices prisma y utilizando el formato PICO.	16 estudios, 8 ensayos clínicos y 8 estudios ecológicos	La vacuna cuadrivalente puede prevenir las verrugas genitales.
Safety and Immunogenicity of the Quadrivalent HPV Vaccine in Japanese Boys: a Phase 3, Open-Label Study	Murata S, Takeuchi Y, Yamanaka K, Hayakawa J, Yoshida M, Yokokawa R, et al. Año 2019.	Ensayo clínico no aleatorizado abierto.	Niños japoneses 101 inscritos, 100 completaron las tres dosis de la vacuna.	Las tasas de seroconversión después de la tercera dosis fueron altas, las respuestas inmunes a la vacuna cuadrivalente no fueron inferiores a otros estudios en jóvenes japoneses.
A phase III clinical study to compare the immunogenicity and safety of the 9-valent and quadrivalent HPV vaccines in men.	Van Damme P, Meijer C, Kieninger D, Schuyleman A, Thomas S, Luxembourg A, et al. Año 2016.	Ensayo aleatorizado doble ciego y controlado de la vacuna nonavalente frente a la cuadrivalente.	500 hombres de 16 a 26 años.	Después de 3 dosis de la vacuna nonavalente, además de la inmunidad contra los genotipos adicionales, la respuesta inmunológica frente a VPH 6, 11, 16 y 18 es similar a la cuadrivalente, con un perfil de seguridad similar.



Artículo	Autor/año	Tipo de estudio	Muestra	Conclusiones
Vacunas contra el virus papiloma humano.	Galdos Kajatt O. Año 2018.	Revisión bibliográfica.	6 estudios	La seguridad y eficacia es adecuada en hombres.
¿Tendría sentido ampliar a varones la vacunación frente al virus del papiloma humano?	Molina Arias M, González de Dios J. Año 2011.	Modelo epidemiológico matemático con estudio de evaluación económica.	Se compararon las dos estrategias de vacunación, en mujeres de 9 a 26 años frente a la propuesta en hombres de la misma edad.	La vacunación en hombres disminuye la incidencia y la prevalencia del VPH en la población de EE. UU. También es beneficioso desde el punto de vista económico.
Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males.	Bergman H, Buckley BS, Villanueva G, Petkovic J, Garrity C, Lutje V, et al. Año 2019.	Revisión sistemática.	20 ensayos clínicos aleatorizados sobre inmunogenicidad de 2 dosis frente a 3 dosis.	En hombres la vacuna cuadrivalente parece ser eficaz en la prevención de verrugas genitales y lesiones externas.
Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men.	Castellsagué X, Giuliano AR, Goldstone S, Guevara A, Mogensen O, Palefsky JM, et al. Año 2015.	Ensayo clínico.	1100 heterosexuales. 300 HSH. 1100 mujeres.	La eficacia de la vacuna nonavalente es similar al de las mujeres del mismo rango de edad.



Artículo	Autor/año	Tipo de estudio	Muestra	Conclusiones
Quadrivalent HPV vaccine efficacy against disease related to vaccine and non-vaccine HPV types in males.	Goldstone SE, Jessen H, Palefsky JM, Giuliano AR, Moreira ED, Vardas E, et al. Año 2013.	Ensayo clínico.	Hombres heterosexuales 3463. HSH 602.	La inmunización frente a los genotipos causantes de lesiones anogenitales en hombres los protege contra los tipos incluidos en la vacuna.
Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males.	Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Penny ME, Aranda C, et al. Año 2011.	Ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego.	4065 varones de 18 países entre 16 y 26 años.	La vacuna cuadrivalente previene las infecciones relacionadas con los serotipos 6, 11, 16 y 18 en hombres.
Potential effectiveness of prophylactic HPV immunization for men who have sex with men in the Netherlands: A multi-model approach.	Bogaards JA, Mooij SH, Xiridou M, Schim van der Loeff MF. Año 2019.	Estudio de cohorte observacional para determinar la eficacia de la vacuna contra el VPH en HSH, a través de modelos matemáticos de predicción.	HSH 778 pacientes.	Inmunizar a los HSH disminuye la prevalencia de la infección por VPH 16 y aumenta si se duplica la captación de este grupo de pacientes. La reducción de la prevalencia del VPH anal aumentó, y es eficaz la vacuna aun administrándose después del inicio de las relaciones sexuales.
The impact of HPV vaccination on the prevalence of oropharyngeal cancer (OPC) in a hospital-based population: A cross-sectional study of patient's registry.	Katz J Año 2021.	Estudio transversal de bases de datos.	1310334 pacientes en Florida, hombres 607322 y mujeres 703012 pacientes.	La vacuna frente al HVP ha demostrado prevenir el cáncer orofaríngeo en los pacientes inmunizados a diferencia de los no vacunados.



Artículo	Autor/año	Tipo de estudio	Muestra	Conclusiones
Temporal Trends in the Incidence of Anogenital Warts: Impact of Human Papillomavirus Vaccination.	Naleway A L, Crane B, Smith N, Francisco M, Weinmann S, Markowitz L E. Año 2020.	Análisis retrospectivo de tendencia de incidencia mediante un diseño de estudio ecológico longitudinal.	277211 hombres	La incidencia de lesiones por VPH tras la administración de la vacuna disminuyó significativamente predominantemente en los grupos que han recibido la vacuna.
Human Papillomavirus (HPV) Prevalence in Male Adolescents 4 Years After HPV-16/18 Vaccination.	Lehtinen T, Söderlund-Strand A, Petäjä T, Eriksson T, Jokiranta S, Natunen K, et al. Año 2017-	Ensayo clínico, controlado con placebo.	544 hombres jóvenes de Finlandia.	La vacuna frente al VPH en hombres tiene eficacia protectora.
Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data.	Donovan B, Franklin N, Guy R, Grulich AE, Regan DG, Ali H. et al. Año 2011.	Estudio descriptivo de análisis de datos.	112083 pacientes (mujeres y hombres).	En general, la frecuencia de verrugas anogenitales en hombres de Australia disminuyó después del inicio de la inmunización frente al VPH.
Vaccine Effectiveness Against Prevalent Anal and Oral Human Papillomavirus Infection Among Men Who Have Sex With Men—United States, 2016–2018.	Meites E, Winer RL, Newcomb ME, Gorbach PM, Querec TD, Rudd J, et al. Año 2020.	Estudio transversal en HSH y transgéneros en EE. UU.	1767 pacientes que participaron en el estudio, entre los 18 y 26 años.	Se ha demostrado la eficacia de la vacuna en HSH y transgénero en comparación con los que no habían recibido la vacuna.



Artículo	Autor/año	Tipo de estudio	Muestra	Conclusiones
Cost-effectiveness analysis of a gender-neutral human papillomavirus vaccination program in the Netherlands.	Simons JJM, Vida N, Westra TA, Postma MJ. Año 2020.	Estudio de coste-efectividad en los Países Bajos.	100000 niños de 12 años.	Vacunar al 30% previene la aparición de 25 casos de cáncer de orofaringe, 18 casos de ano y 13 casos de pene. Por efecto de rebaño, 110 casos de cáncer en mujeres serían evitados.
HPV-specific antibodies at the oral cavity up to 30 months after the start of vaccination with the quadrivalent HPV vaccine among mid-adult aged men.	Parker KH, Kemp TJ, Isaacs-Soriano K, Abrahamsen M, Pan Y, Lazcano-Ponce E, et al. Año 2019.	Estudio de ensayo de intervención.	150 hombres entre 27 y 45 años de EE. UU y México vacunados con 3 dosis Gardasil	Todos produjeron anticuerpos séricos contra los genotipos 16 y 18, a medida que pasaron los meses los anticuerpos en cavidad oral se identificaron en menos pacientes. Los anticuerpos frente al VPH 16 y 18 a los 7, 18 y 30 meses, en general, se correlacionaban con los niveles séricos.
Immunogenicity and safety of Gardasil among mid-adult aged men (27-45 years)--The MAM Study.	Giuliano AR, Isaacs-Soriano K, Torres BN, Abrahamsen M, Ingles DJ, Sirak BA, et al. Año 2015.	Ensayo clínico. Estudio de inmunogenicidad y seguridad de Gardasil en hombres que llevaron seguimiento durante 4 años y se les administró 3 dosis de esta vacuna, se les determinó en suero IgG anti- VPH 6, 11, 16 y 18.	150 hombres de Tampa y Cuernavaca entre 27 y 45 años.	El total de los participantes crearon anticuerpos contra estos serotipos, siendo ≥ 10 veces más altos que los títulos previos después de la tercera dosis en comparación con los que han sido positivos para alguno de los genotipos estudiados al inicio del estudio, anticuerpos para VPH 16 a los 7 meses 45 veces superior al día 1. Esta vacuna ha sido bien tolerada.



8. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

La evidencia disponible sobre la eficacia de la vacuna frente al VPH en hombres revisada en los últimos 10 años de las principales bases de datos es clara respecto al beneficio que reciben este grupo de población al inmunizarse tanto para el propio paciente, en este caso los hombres, como para las mujeres evitando la transmisión del virus y el desarrollo de las enfermedades derivadas de la infección.

8.1. Vacuna cuadrivalente.

La bibliografía consultada y los estudios realizados respecto a la vacuna cuadrivalente, primero, en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con un grupo placebo y otro al que se le administró la vacuna cuadrivalente 3 dosis a los 0-2-6 meses en hombres españoles con VIH, a los que se les evaluó títulos de anticuerpos al séptimo mes post inmunización, además, se les realizó citología, PCR VPH y anoscopia. Este estudio determinó que de los vacunados el 76% tenía anticuerpos a los 7 meses mientras que en el grupo placebo sólo el 30.2% presentaban inmunidad, aunque no se determinó el estado basal inmunitario. El efecto secundario más frecuente fue el dolor en el sitio de la inyección en el grupo placebo. Esta vacuna no influyó sobre la carga viral ni los CD4 de los pacientes estudiados. Así mismo, la edad avanzada se relacionó con mayor protección frente al VPH en pacientes VIH, pero otros factores como el inicio de las relaciones sexuales temprana y la mayor carga viral se relacionaron con mayor riesgo de VPH oncogénico.⁵³

Otro estudio realizado en HSH para determinar la prevención de la neoplasia intraepitelial anal o cáncer anal relacionado con los genotipos VPH 6, 11, 16 y 18, también aleatorio, doble ciego y controlado con grupo placebo sobre la vacuna cuadrivalente contra el VPH, que fue realizado en 7 países incluido España, en 598 hombres HSH (299 recibieron la vacuna y 299 placebo), en el que se excluyeron a los que padecían de VIH. Se administró la vacuna en 3 dosis a los 0-2-6 meses y se determinó el VPH el primer día y al séptimo mes mediante PCR, además se les realizó citología anal y ADN del VPH, exámenes anales digitales y anoscopias, con biopsias de lesiones en caso de observarlas. Los análisis de eficacia se realizaron en poblaciones por intención de tratar (pacientes VPH positivos al inicio del estudio para los genotipos de la vacuna estudiada) y por protocolo (pacientes VPH negativos para los serotipos de la vacuna estudiada). Como resultados, se demostró eficacia del 50.3% frente al VPH 6, 11, 16 y 18 en la población por intención de tratar con un intervalo de confianza (IC) del 95% y en la población eficacia por protocolo del 77.5% también con un IC del 95%.



Se demostró una eficacia del 25.7% y del 54.9% respectivamente para cualquier tipo de VPH. En la población por intención de tratar, las tasas por 100 personas/año de neoplasia intraepitelial anal (NIA) fueron de 13.0 en los vacunados a diferencia del grupo placebo de 17.5, también disminuyó la tasa de la NIA grado 2-3 hasta un 54.2% (IC 95%); así mismo, en la población de eficacia por protocolo las tasas por 100 personas/año de NIA fueron de 4.0 en los inmunizados frente a 8.9 en el grupo placebo, y las tasas de NIA grado 2-3 disminuyó hasta un 74.9% también con un IC 95%. El riesgo de infección anal persistente por VPH 6, 11, 16 y 18 cedió hasta el 59.4% y 94.9% respectivamente con IC 95%. Respecto a los efectos secundarios relacionados con la vacuna, las tasas fueron similares en el grupo vacunado (69.8%) como en los controles (70.6%), predominaron las reacciones locales en el sitio de inyección, y el 18% manifestaron síntomas sistémicos en ambos grupos. No se describen efectos graves.⁵⁴

Al analizar la inmunogenicidad y la eficacia de la vacuna cuadrivalente, un ensayo clínico aleatorio, doble ciego y controlado con placebo en hombres heterosexuales y homosexuales, donde la eficacia se midió el primer día, y a los meses 7, 24 y 36 posteriores a la inmunización. Los resultados fueron muy buenos, al séptimo mes se observó una inmunidad de más del 97.4% para los genotipos incluidos en esta vacuna (6, 11, 16, 18). Así mismo, a los 36 meses mantuvieron anticuerpos para el VPH 6 el 88.9%, para el genotipo 11 94.0%, y para los tipos 16 y 18 un 97.9% y 57.0% respectivamente. Los hombres que eran positivos para un tipo de VPH al inicio del estudio, se observó que tuvieron mayor respuesta de anticuerpos para ese genotipo, excepto para el VPH 16 (análisis limitado por muestra de pacientes bajo). Los hombres de raza negra tuvieron titulaciones más altas de anticuerpos a los 7 meses post vacunación en comparación con asiáticos y caucásicos.⁵⁵

Se estudiaron a hombres japoneses entre los 16 y 26 años, también en un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego, con el objetivo de evaluar la eficacia e inmunogenicidad de la vacuna cuadrivalente frente a un grupo placebo, evaluados el día 1, y a los 3 y 6 meses, se demostró una eficacia del 83.3% y del 85.9% frente a la infección persistente debida a los VPH 6, 11, 16, 18 en los análisis provisionales y finales respectivamente. Más del 97% mostraron seroconversión al séptimo mes de la vacuna, disminuyendo entre los 7 y 36 meses, manteniéndose positivos a los 36 meses. El efecto secundario más frecuente fue el dolor en el sitio de la inyección y en el grupo de investigación.⁵⁶

Un metaanálisis que mide el efecto que tiene la vacuna cuadrivalente en la prevención de las verrugas genitales, concluyen que en los hombres jóvenes que no estaban



vacunados, fue significativo la disminución de los casos de verrugas genitales, no tan elevada como en mujeres. En menores de 21 años la reducción de verrugas genitales post vacunación fue del 49.0% y significativa en mayores de esa edad.⁵⁷

En niños japoneses entre los 9 y 15 años se demostró que la vacuna tetravalente frente a la infección por el VPH 6, 11, 16, 18 manifestó tasas de anticuerpos de 94.9% para el primero y de hasta 99.0% para los tres últimos. En general fue bien tolerada la vacuna y el efecto secundario más frecuente fue la reacción en el sitio de la inyección como el dolor, hinchazón y eritema. Los anticuerpos que se adquieren por esta vacuna en niños japoneses no es inferior respecto a los hombres de este mismo país entre los 16 y 26 años.⁵⁸

También en hombres de 16 a 26 años, se demostró que la cuadrivalente fue hasta el 85.6% eficaz para las infecciones persistentes y 90.0% contra las patologías externas en los genitales producidas por este virus. Igualmente, es efectiva la vacuna en hombres donde la cobertura de inmunización en mujeres es baja.⁵⁹

Un modelo epidemiológico matemático con estudio de evaluación económica que compara las estrategias de vacunación en mujeres de 9 a 26 años con la nueva estrategia vacunal a hombres del mismo rango de edad y que evalúa la eficacia frente a los serotipos 6, 11, 16, 18, el impacto en la salud valorando la incidencia de la infección y enfermedad por VPH a lo largo del tiempo, estimado a 100 años (tiempo en el que se asume que el modelo alcanza la fase de equilibrio). Describen que la inclusión de los hombres en las estrategias vacunales contra el VPH en EE. UU disminuye tanto la incidencia como la prevalencia de la infección por VPH en hombres a lo largo de 100 años: más de 5 millones de verrugas genitales, más de 700 mil lesiones intraepiteliales, 116 mil cánceres de pene, ano, orofaringe, y vulva- vagina- cuello, y 40 mil muertes por cáncer. Vacunar a hombres cuyas edades estarían comprendidas entre 9 y 26 años podría reducir la morbimortalidad relacionada con el VPH. Además de las limitaciones del estudio, para aplicarse en España antes habría que hacer una adaptación del modelo.⁶⁰

Una búsqueda en la base de datos Cochrane de 20 ensayos controlados y aleatorizados para evaluar los distintos tipos de vacunas y calendarios teniendo en cuenta eficacia, inmunogenicidad y efectos secundarios, destaca que, en hombres de 10 a 26 años, un ensayo clínico evidencia la efectividad de la vacuna cuadrivalente disminuyendo la incidencia de lesiones genitales externas y verrugas anogenitales, aunque también



mayores efectos adversos en el sitio de la inyección, que en otros dos ensayos con evidencia baja de efectos secundarios graves.⁶¹

Por otra parte, se compararon hombres heterosexuales con HSH para evaluar la efectividad de la vacuna, con el objetivo de disminuir la incidencia del VPH 6, 11, 16 y 18. Se llegó a la conclusión de que inmunizar a los hombres frente a estos genotipos los protege contra las lesiones anogenitales relacionadas con el VPH.⁶²

En varones de 16 a 26 años pertenecientes a 18 países donde se determina la eficacia y la reducción de las lesiones genitales relacionadas con el VPH por esta vacuna. Se obtiene como resultados que previene la infección por los genotipos 6, 11, 16 y 18 y por tanto el desarrollo de las lesiones externas en los genitales debidos a estos serotipos.⁶³

En Finlandia se llevó a cabo un estudio que compara la prevalencia del VPH en varones jóvenes que recibieron la vacuna (395) frente a grupo control que no recibieron la misma (149). Se redujo significativamente las tasas de prevalencia de los genotipos 11, 16, 18, 31, 33, 45, lo que sugiere que la vacuna es eficaz en varones.⁶⁴

En otro estudio de inmunogenicidad y seguridad de Gardasil en hombres entre 27 y 45 años de Tampa y Cuernavaca, con una media de edad de 36 años, se hizo un seguimiento durante 4 años y se administraron 3 dosis de esta vacuna a los que se le determinó en suero inmunoglobulina G (IgG) anti- VPH 6, 11, 16 y 18, obtuvieron como resultados que el total de los participantes crearon anticuerpos contra estos serotipos, siendo ≥ 10 veces más altos que los títulos previos después de la tercera dosis en comparación con los que han sido positivos para alguno de los genotipos estudiados al inicio del estudio, anticuerpos para VPH 16 a los 7 meses 45 veces superior al día 1. En general la vacuna ha sido bien tolerada, donde el 42% desarrollaron algún evento adverso, siendo los síntomas sistémicos más comunes cefalea y congestión nasal, pero todos leves y moderados, ninguno grave. En este grupo de edad la respuesta de la vacuna es comparable con la eficacia comprobada en hombres más jóvenes.⁶⁵

8.2. La evidencia sobre la efectividad de la vacuna nonavalente:

Ha sido publicado un estudio que comparó la tolerabilidad e inmunogenicidad de la vacuna nonavalente en hombres cuyas edades estaban comprendidas entre los 16 y 26 años en comparación con mujeres de la misma edad y que no habían recibido la vacuna, a través de 3 dosis de esta. Los resultados arrojan que los títulos de anticuerpos para estos serotipos en hombres heterosexuales no eran inferiores al de las mujeres a los 7 meses post inmunización, aunque sí más bajos en HSH respecto a los hombres



heterosexuales. Al séptimo mes más del 99.5% de los pacientes eran seropositivos para cada genotipo y en general fue bien tolerada la vacuna.⁶⁶

8.3. Comparación entre las vacunas cuadrivalente y nonavalente.

Un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado, que compara la vacuna cuadrivalente frente a la nonavalente sobre inmunogenicidad y seguridad en hombres entre los 16 y 26 años. Se les administró 3 dosis distribuidas el día 1, meses 2 y 6. Para evaluar la inmunogenicidad se determinaron anticuerpos antes de la primera dosis y en el mes 7. Los títulos de anticuerpos que producía la nonavalente frente a los genotipos 6, 11, 16 y 18 no eran inferiores a los que producía la cuadrivalente. Los valores de anticuerpos contra estos cuatro genotipos fueron más altos en los más jóvenes, 16-17 años, al igual que con el resto de los genotipos incluidos en la nonavalente. Después de tres dosis, el número de anticuerpos frente a los genotipos 31, 33, 45, 52 y 58 fue hasta 15 veces mayor en los incluidos en el grupo de estudio, con tasas de seroconversión de hasta el 100%. El 81.5% de los vacunado con la nonavalente informaron de efectos secundarios, así como el 79.0% en el otro grupo. La 9-valente protege contra los genotipos adicionales, responsables del 15% de los cánceres de pene y del 8% del cáncer anal.⁶⁷

8.4. Protección cruzada.

Por la falta de datos sobre la protección cruzada ante los serotipos no incluidos en las vacunas Cervarix y Gardasil, y que producen una pequeña parte de los cánceres asociados a este virus, se realizó un ensayo aleatorizado con el objetivo de determinar el grado de protección cruzada en hombres VIH en comparación con mujeres seropositivas. Se demostró que ambas vacunas producen anticuerpos y por tanto protección cruzada frente a los serotipos 31, 33 y 45 en los individuos que inicialmente eran negativos para estos tipos de VPH, aunque los títulos para los genotipos 31 y 33 eran mayores en mujeres.⁶⁸

8.5. Efectividad en la patología orofaríngea, anal y de pene.

En un estudio de cohorte observacional con modelos matemáticos sobre la eficacia de inmunizar contra el VPH 16 y reducir la transmisión anogenital de este virus en los Países Bajos, por lo que desarrollaron una variedad de modelos matemáticos para predecir la efectividad de la vacunación dirigida. Obtienen como resultados que inmunizar a los HSH sin límite de edad reduce la tasa de prevalencia respecto a la infección anal por VPH 16 hasta 27.3% y de pene hasta 29.2%, si sólo se inmuniza a menores de 26 años sólo se reduce la infección por este genotipo en el pene del 14.3%



y anal 13.4% en comparación a la prevalencia previa a la inmunización en HSH; los datos mejoran aún más se extiende la vacuna a 40 años (reducción de la infección de pene 27.2% y ano 25.5%). En preadolescentes la disminución de la prevalencia de la infección por VPH 16 se mantuvieron durante más tiempo, reducciones de hasta 64.1% en infecciones de pene y 61.6% en infecciones anales.⁶⁹

En Florida, un estudio transversal a 1.310.334 pacientes que incluía tanto hombres como mujeres, 607.322 y 703.012 respectivamente, de ellos tenían cáncer orofaríngeo 4.308, de ellos 3.013 hombres y 1.367 mujeres, de los sujetos vacunados (23.174) tenían cáncer orofaríngeo 1 varón y 3 mujeres. Así mismo, los que no estaban inmunizados en comparación con los vacunados, tenían un riesgo 19 veces más de padecer este tipo de cáncer.⁷⁰

Un estudio retrospectivo ecológico y longitudinal, evaluó las tasas de incidencias de verrugas anogenitales en población entre los 11 y los 39 años (mujeres y hombres en EE. UU) antes y después de la vacuna contra el VPH. De 277211 hombres, se identificaron 3097 casos de verrugas anogenitales, con mayor incidencia entre los 20 y 24 años. Después de la inmunización, las tasas de incidencia anual fueron más bajas, reduciéndose de 26.9/10.000 a 24.3 por cada 10000 post vacunación. También la tasa de incidencia en el grupo de 15 a 19 años en varones se redujo el 45%, de 11.9 a 6.5 por cada 10000 pacientes.⁷¹

En Australia un estudio en el que describen que durante los años 2004 a 2009 acudieron a un centro de salud sexual 112083 (mujeres y hombres), y el 9% fueron diagnosticados de verrugas anogenitales. La media de edad en hombres era de 32 años. Durante el período de inmunización, el diagnóstico de estas enfermedades disminuyó del 12.3% al 8.9%, y la frecuencia de verrugas anogenitales en los mayores de 26 años no disminuyó significativamente a diferencia de los varones heterosexuales entre los 12 y 26 años.⁷²

Un estudio realizado en EE. UU entre 2016 y 2018 que evaluó la eficacia de la vacuna contra el VPH en HSH y transgénero entre los 18 y 26 años, a través de muestras anales y enjuagues bucales. Compararon la prevalencia de este virus entre los no vacunados y los que sí estaban vacunados. Con un total de 1767 pacientes, el 39.8% habían recibido la vacuna con una media de edad en 18.7 años. Se identificó el virus en el 70.9% de los pacientes en general, (el 69.9% con VPH anal y el 7.5% VPH oral), la prevalencia fue menor en los que habían recibido la vacuna frente a los que no la habían recibido, 22.9% y 31.6% respectivamente. La eficacia en menores de 18 años fue del



59% y en mayores de esta edad del 18%. Por tanto, la vacuna es altamente eficaz en los HSH.⁷³

En los Países Bajos se realizó mediante un estudio de coste- efectividad a través del modelo de Markov para simular una cohorte de 100.000 niños de 12 años donde se compara los efectos de salud y económicos de la vacunación. Como resultados obtienen que vacunar al 30% de estos niños previene la aparición de 25 casos de cáncer de orofaringe, 18 casos de cáncer de ano y 13 casos de cáncer de pene. Por efecto rebaño, 110 casos de cáncer en mujeres serían evitados, por lo que inmunizar a los niños previene un número importante de cáncer tanto en varones como en mujeres.⁷⁴

Otro estudio que evalúa la presencia de anticuerpos frente al VPH en cavidad oral 30 meses después de la vacunación en 150 hombres entre 27 y 45 años de EE. UU y México que se inmunizaron con 3 dosis de la vacuna Gardasil, a los que se le midieron niveles de anticuerpos IgG anti-VPH 16 y 18. Como resultados destacan que todos (100%) produjeron anticuerpos séricos contra estos genotipos y en gárgaras orales a los 7 meses frente al genotipo 16 el 93.2% y el 72.1% frente al tipo 18, aunque a medida que pasaron los meses (18 y 30 meses) los anticuerpos en cavidad oral se identificaron en menos pacientes, en menor medida en suero. A los 18 meses el 39.8% tenían anticuerpos orales VPH-16 y 10.7% VPH-18, respecto a los anticuerpos séricos, mantenían 99.0% frente al VPH-16 y el 90.4% frente al VPH-18. A los 30 meses los anticuerpos en cavidad oral frente al genotipo 16 estaban presentes el 29.6% y para el 18 4.6%, anticuerpos séricos para esta fecha estaban presentes para VPH-16 98.1% y VPH-18 79.6% de los investigados.⁷⁵



9. DISCUSIÓN

En el apartado anterior se detallan los 23 artículos revisados para este trabajo respecto a la eficacia de la vacuna frente al virus del papiloma humano. En su mayoría son ensayos clínicos, metaanálisis, revisiones bibliográficas y estudios matemáticos, con un diseño metodológico aceptable y que cumplen los criterios de inclusión para el desarrollo de este trabajo de investigación.

Contamos con tres vacunas autorizadas para inmunizar a la población contra el VPH: bivalente, tetravalente y nonavalente. Todas inmunizan frente a los genotipos 16 y 18 la tetravalente además los genotipos 6 y 11 y la nonavalente incluye más genotipos. Son eficaces para prevenir las enfermedades que produce este virus. Los estudios revisados evalúan la eficacia tanto de tetravalente y nonavalente. Producen títulos de anticuerpo altos contra los genotipos 6, 11, 16, 18 en varones jóvenes de 16 a 26 años, no siendo inferior la 9-valente en comparación con la tetravalente.⁶⁷ Añadiendo el beneficio adicional de la nonavalente al inmunizar contra más genotipos. Respecto a los efectos no deseados se describen con mayor frecuencia en los segundos en comparación a la tetravalente.⁶⁷ Igualmente, ambas vacunas producen protección cruzada frente a los genotipos 31, 33 y 35 en hombres VIH.⁶⁸

La vacuna cuadrivalente produce anticuerpos VPH 6, 11, 16 y 18 a los siete meses posterior a la inmunización,^{53,55,56} una reducción de la NIA,⁵⁴ eficaz contra la infección persistente,⁵⁶ las patologías genitales externas.^{59-61,63} Su eficacia en HSH es demostrada por la protección que ofrece.⁶²

Por su parte, la vacuna 9-valente produce anticuerpos no inferiores a los títulos en mujeres de la misma edad.⁶⁶

La mayoría de los estudios de esta revisión se ha llevado a cabo en edades tempranas,^{56-61,63,66,67,71} siendo este un factor favorable para la obtención de mayores títulos de anticuerpos y, por tanto, evita el desarrollo de las enfermedades relacionadas con este virus. Incluso es efectiva administrándola antes del inicio de las relaciones sexuales. Las fichas técnicas de estas vacunas indican que está autorizada a partir de los 9 años y no antes,⁵⁰⁻⁵² existen varios esquemas de inmunización relacionados con el número de dosis, el rango de edad y tiempo que transcurre entre la primera y segunda dosis.

No hay dudas de la importancia de la inmunización también en el sexo masculino ya que disminuye la prevalencia del VPH anal,⁶⁹ disminuye la prevalencia del cáncer



orofaringe,⁷⁰ disminuye la tasa de incidencia de verrugas genitales^{71,72} siendo fundamental para la prevención del cáncer orofaríngeo, ano y pene, y también del cáncer en mujeres.⁷⁴

Esquemas de vacunación frente al VPH en hombres que estén incluidos en programas de inmunización oficial sólo lo contemplan algunos países entre los que no está incluido España, aunque algunas comunidades autónomas establecen criterios para incluir a ciertos grupos de riesgo que se benefician de la protección que ofrece esta vacuna. Son varios los estudios que publican resultados muy beneficiosos para los hombres que también sufren de las consecuencias de este virus y no sólo aquellos grupos más vulnerables, por lo que sería recomendable revalorar el tema de incluir de forma oficial en el calendario de vacunación las vacunas contra el VPH, aunque somos conscientes que no es meramente un resultado de eficacia lo que impera para establecerlo como oficial, sino también otros datos de coste-efectividad que no se valora en este trabajo y que creemos que pudieran ser objeto de estudio en otras futuras líneas de investigación, es sin dudas un tema muy amplio y lleno de matices por investigar y resolver.



10. CONCLUSIONES

El virus del papiloma humano es responsable de muchas enfermedades oncogénicas y no oncogénicas ya sea en orofaringe, ano o en genitales externos que pueden llegar a ser mortales. La promoción y prevención para evitar esta infección es de vital importancia, por ello existen protocolos de inmunización establecidos en el calendario vacunal en mujeres y en hombres en algunos países, en España, en general no está incluida, excepto en algunas comunidades autónomas y para ciertos grupos de riesgo. La revisión de la literatura y los principales artículos publicados sobre el estudio de la efectividad de la inmunización en hombres destaca que es altamente eficaz, previene las enfermedades producidas por este virus, pero además previene el cáncer orofaríngeo, anal y de pene, la vacunación del hombre puede ser un factor protector en las mujeres reduciendo el contagio de este virus por la inmunización de rebaño. Vacunar desde edades tempranas es una alternativa eficaz antes del inicio de las relaciones sexuales, pero también es efectiva después del inicio de estas. Recomendamos reevaluar la introducción en el calendario oficial de inmunización en España la vacuna contra el VPH.



11. BIBLIOGRAFÍA

1. Centers for Disease Control and Prevention. CDC. Human Papillomavirus (HPV) Vaccination & Cancer Prevention [Internet]. 2020. [Consultado 20 Octubre 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/index.html>
2. Organización Mundial de la salud. OMS. Papilomavirus humanos (PVH) y cáncer cervicouterino [Internet]. 2020. [Consultado 20 Octubre 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer)
3. Broutet N, O'Neal Eckert L, Ullrich A, Bloem P. Control integral del cáncer cervicouterino: guía de prácticas esenciales. 2.ed. Washington, DC: OPS [Internet]. 2016. [Consultado 21 Octubre 2020]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/28512/9789275318799_spa.pdf?ua=1
4. Cara Rodríguez R, Avilés Sáez Z. Enfermería y apoyo social como estrategias de afrontamiento del cáncer de cérvix. Ocronos [Internet]. 2020. [Consultado 21 Octubre 2020]. Disponible en: <https://revistamedica.com/enfermeria-apoyo-social-cancer-de-cervix/>
5. Krzowska-Firyck J, Lucas G, Lucas C, Lucas N, Pietrzyk L. An overview of Human Papillomavirus (HPV) as an etiological factor of the anal cancer. J Infect Public Health [Internet]. 2019 [Consultado 09 Febrero 2021]; 12(1):1-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29980478/>
6. Lieblong BJ, Montgomery B, Su LJ, Nakagawa M. Natural history of human papillomavirus and vaccinations in men: A literature review. Health science reports [Internet]. 2019 [Consultado 10 Febrero 2021]; 2(5), e118. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hsr2.118>
7. Rodríguez-Álvarez MI, Gómez-Urquiza JL, Husein-EI Ahmed H, Albendín-García L, Gómez-Salgado J, Cañadas-De la Fuente GA. Prevalence and Risk Factors of Human Papillomavirus in Male Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. International journal of environmental research and public health [Internet]. 2018 [Consultado 10 Febrero 2021]; 15(10): 2210. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/15/10/2210/htm>
8. Gillison ML, Broutian T, Pickard RKL, et al. Prevalence of oral VPH infection in the United States, 2009-2010. JAMA [Internet]. 2012 [Consultado 09 Febrero 2021]; 307(7): 693. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1104983>
9. Kreimer AR, Villa A, Nyitray AG, Abrahamsen M, Papenfuss M, Smith D, Hildesheim A, Villa LL, Lazcano-Ponce E, Giuliano AR. The epidemiology of oral HPV infection among a multinational sample of healthy men. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology [Internet]. 2011 [Consultado 10 Febrero 2021]; 20(1): 172–182. Disponible en: <https://cebp.aacrjournals.org/content/20/1/172>
10. Cheng L, Wang Y, Du J. Human Papillomavirus Vaccines: An Updated Review. Vaccines [Internet]. 2020 [Consultado 11 Febrero 2021]; 8(3): 391. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-393X/8/3/391/htm>
11. Virus del papiloma humano. Manual de vacunas en línea de la EAP. Asociación Española de Pediatría, Comité de Vacunas [Internet]. 2021 [Consultado 11 Febrero 2021]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-42#6>



12. Cantos Montealegre P, Monedero Mira MJ, Carrasco Ibáñez E, Caja Nacher L, Ramos Bagán M. Vacuna del papiloma humano, ¿también en hombres?. FML. 2018; 23(1):4p
13. González-Carpio Paredes O. La vacunación contra el Virus del Papiloma Humano en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres. Ene [Internet]. 2015 [Consultado 11 Febrero 2021]; 9(3). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1988-348X2015000300005&lng=en&nrm=iso&tlng=en
14. Mateos-Lindemann ML, Pérez-Castro S, Rodríguez- Iglesias M, Pérez-Gracia MT. Diagnóstico microbiológico de la infección por virus del papiloma humano. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Elsevier [Internet]. 2017. [Consultado 21 Febrero 2021]; 35(9): 593-602. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-diagnostico-microbiologico-infeccion-por-virus-S0213005X16301173#:~:text=El%20VPH%20infecta%20espec%C3%ADficamente%20las,n%C3%BAcleo%20aumentado%20de%20tama%C3%B1o1>
15. Martín Peinador Y, Lupiani MP, Jiménez R. Infección por virus del Papiloma Humano (VPH). Vacunas Profilácticas. Indicaciones. Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria Grupo Patología Infecciosa [Internet] 2019. [Consultado 21 Febrero 2021]. Disponible en: https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/doc_gpi_vph_def_abril_2019.pdf
16. Ochoa FJ. Virus del papiloma humano. Desde su descubrimiento hasta el desarrollo de una vacuna. Parte I/III. Gaceta Mexicana de Oncología [Internet]. 2014. [Consultado 24 Febrero 2021]; 13(5): 308-315. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-virus-del-papiloma-humano-desde-X1665920114805966#:~:text=La%20transmisi%C3%B3n%20sexual%2C%20como%20un,de%20CaCu%2C%20momento%20en%20el>
17. Tipos de papilomavirus humanos y sus asociaciones con otras enfermedades. Elsevier Connect [Internet]. 2019. [Consultado 06 Marzo 2021]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/tipos-de-papilomavirus-humanos-y-sus-asociaciones-con-otras-enfermedades>
18. De la Fuente-Villarreal, D. Guzmán-López S, Barboza-Quintana O, González-Ramírez RA. Biología del Virus del Papiloma Humano y técnicas de diagnóstico. Revista Medicina Universitaria [Internet]. 2010. [Consultado 10 Enero 2021]; 12(49): 231-238. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-medicina-universitaria-304-pdf-X1665579610901659>
19. Ríos-Juil JM, Moreno- López LM, Mercadillo- Pérez P. Relación entre la presencia de hallazgos histológicos sugestivos de infección por virus del papiloma humano y el diagnóstico de neoplasias pre-malignas y malignas del área genital externa. Revista Médica del Hospital General de México [Internet]. 2012. [Consultado 07 Marzo 2021]; 75(3): 155-161. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-del-hospital-general-325-articulo-relacion-entre-presencia-hallazgos-histologicos-X0185106312562494>
20. Virus del Papiloma Humano. Asociación Española de Pediatría [Internet]. 2018. [Consultado 27 Febrero 2021]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/PROFESIONALES/ENFERMEDADES/VIRUS-DEL-PAPILOMA-HUMANO>



21. El ECDC aborda la vacunación frente al VPH en niños varones. Asociación Española de Pediatría, comité asesor de vacunas [Internet]. 2020. [Consultado 08 Abril 2021]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/print/profesionales/noticias/VPH-informe-ECDC-vacunacion-varones-y-otros-temas>
22. Gráfico de casos de cáncer en el año 2020 en España. Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) [Internet]. 2020. [Consultado 04 Marzo 2021]. Disponible en: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjojNDVmNjdlOTQtOTE5Zi00YmJmLWJhMjgtNTgxMGJkM2FjYTE3liwidCI6ImJjYTNjYTJILTYyNGMtNDNhYS05MTgxLWY2N2YxYzI3OTAyOSlsmMiOjh9>.
23. Las cifras del cáncer en España 2020. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) [Internet]. 2020. [Consultado 08 Abril 2021]. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf
24. Gráfico de casos de cáncer en el año 2020 en Cataluña. Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) [Internet]. 2020. [Consultado 04 Marzo 2021]. Disponible en: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjojNDVmNjdlOTQtOTE5Zi00YmJmLWJhMjgtNTgxMGJkM2FjYTE3liwidCI6ImJjYTNjYTJILTYyNGMtNDNhYS05MTgxLWY2N2YxYzI3OTAyOSlsmMiOjh9>.
25. Prevención. Instituto Nacional del Cáncer. [Internet]. [Consultado 01 Marzo 2021] Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/prevencion>
26. Preguntas frecuentes acerca del VPH y la vacuna contra el VPH. Washington Department of Health [Internet]. [Consultado 01 Marzo 2021]. Disponible en: <https://www.doh.wa.gov/YouandYourFamily/IllnessandDisease/HumanPapillomavirusHPV/PreguntasfrecuentesacercadelVPHylavacunacontraelVPH#:~:text=La%20vacuna%20contra%20el%20VPH%20puede%20prevenir%20las%20infecciones%20causadas,c ausan%20c%C3%A1nceres%20y%20verrugas%20genitales>.
27. Programas de vacunación frente al VPH en la Unión Europea/EEE. Fuente adaptado del ECDC, 30 de marzo de 2020. Vacunasaep.org [Internet]. 2020. [Consultado 06 Abril 2021]. Disponible en: https://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/vph-europa-vacunacion-ninos-ninas-ecdc_30mar2020.jpg
28. Vives A, Cosentinoc M, Palou J. Evaluación del virus del papiloma humano en varones: primera revisión exhaustiva de la literatura. Actas Urológicas Españolas [Internet]. 2019. [Consultado 01 Marzo 2021]; 44(2): 86-93. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0210480619301883?via%3Dihub>
29. Barrios L, Benedetti I, Contreras E. p16INK4a como predictor de evolución clínica en pacientes con neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado (NIC-I): serie de casos. Revista chilena de obstetricia y ginecología [Internet]. 2012. [Consultado 01 Marzo 2021]; 77(2): 106 – 110. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262012000200005#:~:text=La%20oncoprote%C3%ADna%20viral%20E7%20mimetiza,sobreexpresadoel%20supresor%20tumoral%20p16INK4a.
30. Holzinger D, Wichmann G, Baboci L, Michel A, Höfler D, Wiesenfarth M. Sensitivity and specificity of antibodies against HPV16 E6 and other early proteins for the detection of HPV16-driven oropharyngeal squamous cell carcinoma. Int J Cancer [Internet]. 2017. [Consultado 01 Marzo 2021]; 140(12): 2748-2757. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.30697>



31. Castro A, Muela D, Soto U, Bologna R. Expresión Inmunohistoquímica de Ki-67 en Lesión Central de Células Gigantes. International Journal of Odontostomatology [Internet]. 2019. [Consultado 01 Marzo 2021]; 13(2). Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2019000200150
32. Watson AJM, Smith BB, Whitehead MR, Sykes PH, Frizelle FA. Malignant progression of anal intra-epithelial neoplasia. Journal of Surgery [Internet]. 2006. [Consultado 01 Marzo 2021]; 76(8): 715-717. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1445-2197.2006.03837.x>
33. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology [Internet]. 2012. [Consultado 01 Marzo 2021]; 16(3). Disponible en: <https://www.asccp.org/Assets/fcd6fdab-0325-466b-a5cd-3c1c06cf0e66/635912171989730000/asccp-guidelines-pdf>.
34. Pecellina L, García Y, González P, Marrero J. Revista Elsevier. COVID-19: Recomendaciones y síntesis de evidencia ante una crisis sanitaria global. Enfermería clínica [Internet] 2020. [Consultado 02 Marzo 2021]; 31(S1): 40-48. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermeria-clinica-35-articulo-recomendaciones-uso-diferentes-tipos-test-S1130862120304952>
35. Chan PK, Picconi MA, Cheung TH, Giovannelli L, Park JS. Laboratory and clinical aspects of human papillomavirus testing. Crit Rev Clin Lab Sci [Internet]. 2012. [Consultado 01 Marzo 2021]; 49(4): 117-136. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10408363.2012.707174>
36. Morris SR. Infección por Papilomavirus Humano (HPV). Manual MSD versión para profesionales [Internet]. 2019. [Consultado 04 Marzo 2021]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/enfermedades-infecciosas/enfermedades-de-transmisi%C3%B3n-sexual/infecci%C3%B3n-por-papilomavirus-humano-hpv?query=verruugas%20genitales>
37. Carifi M, Dall'olio D. Orphanet. Papilomatosis Respiratoria Recurrente ORPHA:6003 [Internet]. 2017. [Consultado 04 Marzo 2021]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=60032
38. Shah UK. Papilomatosis respiratoria recurrente. Manual MSD versión para profesionales [Internet]. 2019. [Consultado 04 Marzo 2021]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/pediatr%C3%ADa/otros-trastornos-otorrinolaringol%C3%B3gicos-en-ni%C3%B1os/papilomatosis-respiratoria-recurrente#:~:text=Tratamiento,-Extirpaci%C3%B3n&text=El%20tratamiento%20de%20la%20papilomatosis,vigilancia%20por%20laringoscopia%20y%20broncoscopia>.
39. Sociedad Americana del Cáncer. VPH y cáncer [Internet]. [Consultado 04 Marzo 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/causas-del-cancer/agentes-infecciosos/vph/vph-cancer.html#:~:text=En%20los%20hombres%2C%20el%20VPH,signos%20del%20c%C3%A1ncer%20de%20pene>.
40. NIH Instituto Nacional del Cáncer. Tratamiento del cáncer de ano (PDQ®)—Versión para pacientes [Internet]. [Consultado 04 Marzo 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/ano/paciente/tratamiento-ano-pdq>



41. AECC Asociación Española Contra el Cáncer. Gráfico de casos de cáncer en el año 2020 en España [Internet]. 2020. [Consultado 04 Marzo 2021]. Disponible en: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjojNDVmNjdlOTQtOTE5Zi00YmJmLWJhMjgtNTg4MGJkM2FiYTE3IiwidCI6ImJjYTNjYjJILTYyNGMtNDNhYS05MTgxLWY2N2YxYzI3OTAyOSIsImMiOjh9>
42. NIH Instituto Nacional del Cáncer. Tratamiento del cáncer de pene (PDQ®)—Versión para pacientes [Internet]. [Consultado 05 Marzo 2021]. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/tipos/pene/paciente/tratamiento-pene-pdq#_48
43. NIH Instituto Nacional del Cáncer. Cáncer de cabeza y cuello—Versión para pacientes [Internet]. [Consultado 05 Marzo 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cabeza-cuello>
44. American Cancer Society. Pruebas para diagnosticar los tipos de cáncer de orofaringe y de cavidad oral [Internet]. [Consultado 05 Marzo 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-orofaringe-y-de-cavidad-oral/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/como-se-diagnostica.html>
45. American Cancer Society. ¿Es posible detectar los tipos de cáncer de orofaringe y de cavidad oral en sus comienzos? [Internet]. [Consultado 05 Marzo 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-orofaringe-y-de-cavidad-oral/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/deteccion.html>
46. American Cancer Society. Cirugía para el cáncer de orofaringe y de cavidad oral [Internet]. [Consultado 05 Marzo 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-orofaringe-y-de-cavidad-oral/tratamiento/cirugia.html>
47. American Cancer Society. Radioterapia para el cáncer de orofaringe y de cavidad oral [Internet]. [Consultado 05 Marzo 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-orofaringe-y-de-cavidad-oral/tratamiento/radioterapia.html>
48. American Cancer Society. Quimioterapia para el cáncer de orofaringe y de cavidad oral [Internet]. [Consultado 05 Marzo 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-orofaringe-y-de-cavidad-oral/tratamiento/quimioterapia.html>
49. Planificació i Avaluació. Plans Estratègics d'Ordenació de Servei. Cartera de Serveis de les unitats d'Atenció a la Salut Sexual i Reproductiva de Suport a l'Atenció Primària. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. 2007.
50. Ficha técnica o resumen de las características del producto Cervarix. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios [Internet]. 2012. [Consultado 01 Abril 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/07419006/FT_07419006.pdf
51. Ficha técnica o resumen de las características del producto Gardasil. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios [Internet]. 2011. [Consultado 01 Abril 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/06357007/FT_06357007.pdf
52. Ficha técnica Gardasil 9 suspensión inyectable en jeringa precargada. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios [Internet]. 2015. [Consultado 01 Abril 2021]. Disponible en:



https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151007002/FT_1151007002.html#10-fecha-de-la-revisi-n-del-texto

53. Hidalgo-Tenorio C, Ramírez-Taboada J, Gil-Anguita C, Esquivias J, Omar-Mohamed-Balgahata M, SamPedro A, 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* [Internet]. 2017 [Consultado 26 Febrero 2021]; 14(1), 34. Disponible en: <https://aidsrestherapy.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12981-017-0160-0>
54. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED, Jr Aranda C, Jessen H, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2011 [Consultado 26 Febrero 2021]; 365(17), 1576–1585. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1010971>
55. Hillman RJ, Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Jr Vardas E, et al. Immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus (type 6/11/16/18) vaccine in males 16 to 26 years old. *Clinical and vaccine immunology* [Internet]. 2012 [Consultado 05 Marzo 2021]; 19(2): 261–267. Disponible en: <https://cvi.asm.org/content/19/2/261>
56. Mikamo H, Yamagishi Y, Murata S, Yokokawa R, Han SR, Wakana A, Sawata M, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of a quadrivalent HPV vaccine in Japanese men: A randomized, Phase 3, placebo-controlled study. *Vaccine* [Internet]. 2019 [Consultado 06 Marzo 2021]; 37(12): 1651–1658. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X19301549?via%3Dihub>
57. Lukács A, Máté Z, Farkas N, Mikó A, Tenk J, Hegyi P, et al. The quadrivalent HPV vaccine is protective against genital warts: a meta-analysis. *BMC public health* [Internet]. 2020 [Consultado 06 Marzo 2021]; 20(1): 691. Disponible en: <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-020-08753-y>
58. Murata S, Takeuchi Y, Yamanaka K, Hayakawa J, Yoshida M, Yokokawa R, et al. Safety and Immunogenicity of the Quadrivalent HPV Vaccine in Japanese Boys: a Phase 3, Open-Label Study. *Japanese journal of infectious diseases* [Internet]. 2019 [Consultado 07 Marzo 2021]; 72(5): 299–305. Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/yoken/72/5/72_JJID.2018.448/pdf/-char/en
59. Galdos Kajatt O. Vacunas contra el virus papiloma humano. *Rev Peru Ginecol Obstet* [Internet]. 2018 [Consultado 07 Marzo 2021]; 64(3): 437-443. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6679509>
60. Molina Arias M, González de Dios J. ¿Tendría sentido ampliar a varones la vacunación frente al virus del papiloma humano? *Evid Pediatr* [Internet]. 2011 [Consultado 07 Marzo 2021]; 7:4. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5614103>
61. Bergman H, Buckley BS, Villanueva G, Petkovic J, Garritty C, Lutje V, et al. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2019 [Consultado 07 Marzo 2021]; 11. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013479/epdf/full>
62. Goldstone SE, Jessen H, Palefsky JM, Giuliano AR, Moreira ED, Vardas E, et al. Quadrivalent HPV vaccine efficacy against disease related to vaccine and non-vaccine HPV types in males. *Vaccine*. [Internet]. 2013. [Consultado 31 Marzo 2021]; 31(37):



3849-3855. Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.sabidi.urv.cat/science/article/pii/S0264410X13008499?via%3Dihub>

63. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Penny ME, Aranda C, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *New England journal of medicine*. [Internet]. 2011. [Consultado 31 Marzo 2021]; 364:401-411. Disponible en: <https://www-nejm-org.sabidi.urv.cat/doi/full/10.1056/NEJMoa0909537>

64. Lehtinen T, Söderlund-Strand A, Petäjä T, Eriksson T, Jokiranta S, Natunen K, et al. Human Papillomavirus (HPV) Prevalence in Male Adolescents 4 Years After HPV-16/18 Vaccination. *J Infect Dis* [Internet]. 2017. [Consultado 09 Abril 2021]; 216(8): 966-968. Disponible en: <https://academic-oup-com.sabidi.urv.cat/jid/article/216/8/966/4093091>

65. Giuliano AR, Isaacs-Soriano K, Torres BN, Abrahamsen M, Ingles DJ, Sirak BA, et al. Immunogenicity and safety of Gardasil among mid-adult aged men (27-45 years)--The MAM Study. *Vaccine* [Internet]. 2015. [Consultado 10 Abril 2021]; 33(42): 5640-5646. Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.sabidi.urv.cat/science/article/pii/S0264410X15012128?via%3Dihub>

66. Castellsagué X, Giuliano AR, Goldstone S, Guevara A, Mogensen O, Palefsky JM, et al. Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men. *Vaccine* [Internet]. 2015. [Consultado 31 Marzo 2021]; 33(48): 6892-6901. Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.sabidi.urv.cat/science/article/pii/S0264410X15009032?via%3Dihub>

67. Van Damme P, Meijer C, Kieninger D, Schuyleman A, Thomas S, Luxembourg A, et al. A phase III clinical study to compare the immunogenicity and safety of the 9-valent and quadrivalent HPV vaccines in men. *Vaccine* [Internet]. 2016 [Consultado 07 Marzo 2021]; 34(35): 4205-4212. Disponible en: <https://www-sciencedirect-com/science/article/pii/S0264410X16304807?via%3Dihub>

68. Toft L, Tolstrup M, Müller M, Sehr P, Bonde J, Storgaard M, et al. Comparison of the immunogenicity of Cervarix® and Gardasil® human papillomavirus vaccines for oncogenic non-vaccine serotypes HPV-31, HPV-33, and HPV-45 in HIV-infected adults. *Human vaccines & immunotherapeutics* [Internet]. 2014 [Consultado 06 Marzo 2021]; 10(5): 1147-1154. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.4161/hv.27925>

69. Bogaards JA, Mooij SH, Xiridou M, Schim van der Loeff MF. Potential effectiveness of prophylactic HPV immunization for men who have sex with men in the Netherlands: A multi-model approach. *PLoS Medicine* [Internet]. 2019. [Consultado 31 Marzo 2021]; 16(3): 1-22. Disponible en: <http://search.ebscohost.com.sabidi.urv.cat/login.aspx?direct=true&db=c8h&AN=135048604&site=ehost-live&scope=site>

70. Katz J. The impact of HPV vaccination on the prevalence of oropharyngeal cancer (OPC) in a hospital-based population: A cross-sectional study of patient's registry. *J Oral Pathol Med* [Internet]. 2021. [Consultado 09 Abril 2021]; 50(1): 47-51. Disponible en: <https://onlinelibrary-wiley-com.sabidi.urv.cat/doi/10.1111/jop.13091>

71. Naleway A L, Crane B, Smith N, Francisco M, Weinmann S, Markowitz LE. Temporal Trends in the Incidence of Anogenital Warts: Impact of Human Papillomavirus Vaccination. *Sex Transm Dis* [Internet]. 2020. [Consultado 09 Abril 2021]; 47(3): 179-186. Disponible en: https://journals-lww-com.sabidi.urv.cat/stdjournal/Fulltext/2020/03000/Temporal_Trends_in_the_Incidence_of_Anogenital.8.aspx



72. Donovan B, Franklin N, Guy R, Grulich AE, Regan DG, Ali H. et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2011. [Consultado 09 Abril 2021]; 11(1): 39-44. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com.sabidi.urv.cat/science/article/pii/S1473309910702255?via%3Dihub>
73. Meites E, Winer RL, Newcomb ME, Gorbach PM, Querec TD, Rudd J, et al. Vaccine Effectiveness Against Prevalent Anal and Oral Human Papillomavirus Infection Among Men Who Have Sex With Men—United States, 2016–2018. *The Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2020. [Consultado 10 Abril 2021]; 222(12): 2052–2060. Disponible en: <https://academic-oup-com.sabidi.urv.cat/jid/article/222/12/2052/5854104>
74. Simons JJM, Vida N, Westra TA, Postma MJ. Cost-effectiveness analysis of a gender-neutral human papillomavirus vaccination program in the Netherlands. *Vaccine* [Internet]. 2020. [Consultado 10 Abril 2021]; 38(30): 4687-4694. Disponible en: <https://www.sciencedirect-com.sabidi.urv.cat/science/article/pii/S0264410X20306617?via%3Dihub>
75. Parker KH, Kemp TJ, Isaacs-Soriano K, Abrahamsen M, Pan Y, Lazcano-Ponce E, et al. HPV-specific antibodies at the oral cavity up to 30 months after the start of vaccination with the quadrivalent HPV vaccine among mid-adult aged men. *Vaccine* [Internet]. 2019. [Consultado 10 Abril 2021]; 37(21): 2864-2869. Disponible en: <https://www.sciencedirect-com.sabidi.urv.cat/science/article/pii/S0264410X1930413X?via%3Dihub>



12. ANEXOS

Anexo 1: Proceso de la búsqueda de la información.

