

¿La vacuna contra el VPH prevendrá el cáncer de cuello uterino?

[Claire Rees](#) ____, [Petra Brhlikova](#) y [Allyson M Pollock](#) ____, [Ver todos los autores y afiliaciones](#)

[Volumen 113](#) , [Número 2](#)

<https://doi.org/10.1177/0141076819899308>

- Contenido
 - [Resumen](#)
 - [Fondo](#)
 - [Apuntar](#)
 - [Métodos y análisis.](#)
 - [¿La vacuna contra el VPH previene el cáncer de cuello uterino?](#)
 - [¿La vacuna contra el VPH previene las lesiones precancerosas?](#)
 - [¿Cuál es la evidencia de que la vacunación previene la infección por VPH clínicamente significativa?](#)
 - [¿Cuánta información hay sobre los resultados a largo plazo y cuánto dura la protección?](#)
 - [¿Qué tan similares eran las mujeres en los ensayos con los grupos de vacunación objetivo?](#)
 - [¿Cuál es el riesgo de la sustitución oncogénica del tipo VPH?](#)
 - [Factores metodológicos de los ensayos que pueden afectar la interpretación de los resultados.](#)
 - [¿Es probable que la investigación en curso resuelva las incertidumbres?](#)
 - [¿Qué debemos hacer ante la incertidumbre?](#)
 - [Conclusión](#)
 - [Agradecimientos](#)
 - [Aprobación de ética](#)
 - [Conflicto de intereses](#)
 - [Fondos](#)
 - [ID ORCID](#)
 - [Declaraciones](#)
 - [Referencias](#)
 - [Material suplementario](#)
- PDF/ePub
 - - Citar artículo
 - Compartir opciones
 - Información, derechos y permisos

- Métricas y citas
- figuras y tablas

Resumen

Realizamos una evaluación crítica de los ensayos de eficacia de fase 2 y 3 publicados en relación con la prevención del cáncer de cuello uterino en mujeres. Nuestro análisis muestra que los propios ensayos generaron incertidumbres significativas que socavaron las afirmaciones de eficacia de estos datos. Hubo 12 ensayos controlados aleatorios (ECA) de Cervarix y Gardasil. Las poblaciones del ensayo no reflejaron los grupos objetivo de vacunación debido a diferencias en edad y criterios de inclusión restrictivos en el ensayo. El uso de resultados sustitutos compuestos y a distancia hace imposible determinar los efectos sobre los resultados clínicamente significativos. Aún no está claro si la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) previene el cáncer de cuello uterino, ya que los ensayos no fueron diseñados para detectar este resultado, que tarda décadas en desarrollarse. Aunque existe evidencia de que la vacunación previene la neoplasia intraepitelial cervical de grado 1 (NIC1), este no es un resultado clínicamente importante (no se administra ningún tratamiento). Los ensayos utilizaron resultados sustitutos compuestos que incluían NIC1. Una alta eficacia contra NIC1+ (NIC1, 2, 3 y adenocarcinoma in situ (AIS)) no significa necesariamente una alta eficacia contra NIC3+ (CIN3 y AIS), que ocurre con mucha menos frecuencia. Hay muy pocos datos para concluir claramente que la vacuna contra el VPH previene la NIC3+. Es probable que la NIC en general haya sido sobrediagnosticada en los ensayos porque la citología cervical se realizó a intervalos de 6 a 12 meses en lugar del intervalo de detección normal de 36 meses. Esto significa que es posible que los ensayos hayan sobreestimado la eficacia de la vacuna, ya que algunas de las lesiones habrían regresado espontáneamente. Muchos ensayos diagnosticaron infección persistente basándose en pruebas frecuentes a intervalos cortos, es decir, menos de seis meses. Existe incertidumbre sobre si las infecciones detectadas desaparecerán o persistirán y provocarán cambios cervicales.

El programa de vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH) tiene como objetivo prevenir el cáncer de cuello uterino. A nivel mundial, alrededor de 13,1 por 100.000 mujeres son diagnosticadas con cáncer de cuello uterino cada año. ² Por lo general, la vacuna se ofrece a niñas de 9 a 13 años de edad antes de su inicio sexual y que no han padecido la infección por VPH. [El Cuadro 1](#) ofrece una descripción general de las licencias y las indicaciones en Europa y Estados Unidos.

Cuadro 1 . Licencias y directrices.

Licencia

- Las vacunas Gardasil, Gardasil-9 y Cervarix han sido aprobadas para su comercialización y utilizadas en mujeres y hombres a partir de los 9 años de edad en todo el mundo para prevenir el cáncer de cuello uterino.

- La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobaron la comercialización de Gardasil en 2006 y de Cervarix en 2007 y 2009, respectivamente.

- Gardasil-9 fue aprobado en 2014 por la FDA y en 2015 por la EMA, pero actualmente no se utiliza en el Reino Unido.

- La EMA ha autorizado las tres vacunas para mujeres y hombres sin límite de edad superior. La FDA ha autorizado Gardasil hasta los 26 años y Gardasil-9 hasta los 45 años para mujeres y hombres, y Cervarix solo para mujeres hasta los 25 años.

Pautas

- Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE. UU. recomiendan la 'vacunación de rutina a los 11 o 12 años. (La vacunación puede iniciarse a los 9 años.) El Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización también recomienda la vacunación de mujeres de 13 a 26 años que no hayan sido vacunadas adecuadamente anteriormente. ³

- El Reino Unido utiliza Gardasil. Public Health England recomienda que las niñas se vacunen entre los 12 y los 18 años. Vacunación Escocia ofrece la vacuna a niñas de entre 11 y 13 años. Está previsto implementarlo para niños de 12 y 13 años en Inglaterra y Escocia.

OPEN IN VIEWER

Las agencias de salud pública promueven la posición de que se ha demostrado que la vacuna previene el cáncer de cuello uterino (ver Suplemento 1). No todos enfatizan rutinariamente las limitaciones de la evidencia o las incertidumbres que discutiremos.

Fondo

Una cuestión clave para el diseño de ensayos y estudios de eficacia es la complejidad de la epidemiología de los subtipos de VPH y las lesiones utilizadas como criterios de valoración sustitutos para el cáncer de cuello uterino, cada uno con sus propias historias naturales, prevalencia e incidencia y fuerza de asociación con el cáncer. Estas medidas, especialmente si se combinan como criterios de valoración sustitutos compuestos en los ensayos, generan nuevas incertidumbres.

i) infección por VPH

Hay más de 100 tipos de VPH: 12 de los cuales son cancerígenos para los humanos, según la Asociación Internacional de Investigación del Cáncer (IARC). ⁴ Los tipos varían en prevalencia, al igual que su asociación con el cáncer de cuello uterino. Las vacunas contra el VPH están autorizadas para su uso contra los tipos oncogénicos de VPH 16 y 18 y ahora 31, 33, 45, 52, 58 en Gardasil-9. Gardasil y Gardasil-9 también están autorizados contra los tipos no oncogénicos 6 y 11 relacionados con las verrugas genitales.

El riesgo de sufrir un incidente de infección por VPH a lo largo de la vida es del 79%; ⁵ la mayoría de las infecciones por VPH son transitorias y el 67% desaparecen en un año. ⁶ Alrededor del 10% de las mujeres sin NIC tienen infección por VPH en algún momento. ⁷ El mecanismo de progresión de la infección por VPH al cáncer de cuello uterino y sus precursores no se comprende bien. ^{4, 8-11}

ii) Cáncer de cuello uterino y lesiones precancerosas como criterios de valoración sustitutos

En la [Figura 1](#) se presentan las tasas estimadas de regresión y progresión para CIN1, 2 y 3. ¹² Sin embargo, persisten incertidumbres debido a cuestiones metodológicas en los estudios epidemiológicos de los que se originan estos hallazgos. ¹²

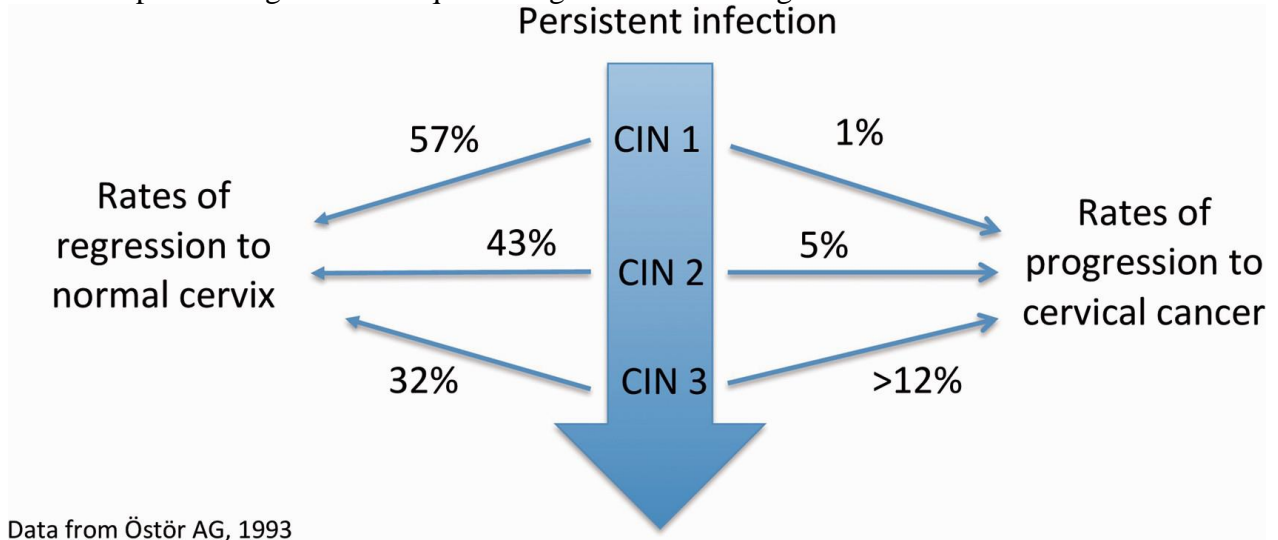


Figura 1 . Historia natural de la NIC. [OPEN IN VIEWER](#)

La IARC ha reconocido que los criterios de valoración compuestos en los estudios de intervención que involucran NIC2 son subóptimos ¹³ ya que la NIC2 a menudo se clasifica erróneamente debido a que su diagnóstico tiene menor reproducibilidad y validez. ¹⁴ A las mujeres con NIC2 actualmente se les ofrece tratamiento, lo que complica la investigación sobre la progresión a NIC3.

La NIC3 puede desarrollarse mediante la progresión de la NIC1 y la NIC2 o directamente como resultado de la infección por VPH, por lo que la NIC1 y la NIC2 pueden no ser buenos predictores de la progresión. Es probable que la tasa de progresión de NIC3 a cáncer invasivo sea mayor que la estimación de Ostor de >12%. ¹² El riesgo de por vida puede ser de hasta el 40% sin detección ni tratamiento cervical. ¹⁵

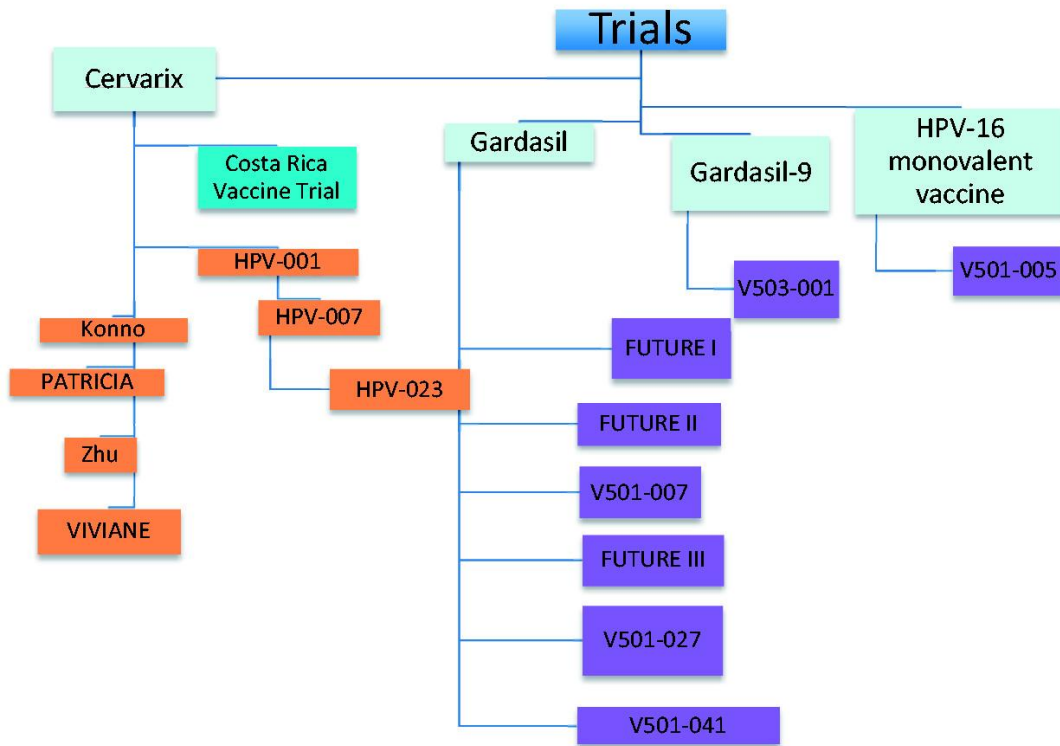
Apuntar

Describir las incertidumbres generadas por el diseño de los ensayos de eficacia de Fase 2 y 3 para la prevención del cáncer de cuello uterino y sus precursores y cómo afectan la interpretación de los datos de eficacia.

Métodos y análisis.

Se buscaron en Embase y Medline artículos relacionados con ensayos controlados ciegos de la vacunación contra el VPH en mujeres que consideraran la eficacia contra el cáncer de cuello uterino y sus precursores. Consulte el Suplemento 2 para conocer la estrategia de búsqueda. Ningún ensayo ha probado las vacunas Gardasil y Cervarix cara a cara utilizando resultados clínicos (en lugar de resultados inmunológicos). Revisamos

35 artículos publicados relacionados con 12 ensayos de fase 2 y 3, aleatorizados, ciegos y controlados con la vacuna contra el VPH, de Gardasil y Cervarix, realizados entre 2001 y 2016, que evaluaron la eficacia contra el cáncer de cuello uterino y sus precursores ([Tabla 1](#) y [Figura 2](#)). A lo largo de este artículo, nos referimos a los ensayos por el nombre de su protocolo, como se presenta en [negrita](#) en la [Tabla 1](#) . Pero para los ensayos 104798 y 107638, utilizamos el nombre de sus primeros autores, Konno y Zhu, respectivamente.



Legend: Trial sponsor

 GSK

 NCI & GSK

The study was sponsored and funded by NCI, but it was done under an FDA investigational new drug application (IND), for which the manufacturer has to function as sponsor.

 Merck

Figura 2 . Ensayos controlados aleatorios de fase 2 y 3 sobre la eficacia de la

vacunación contra el VPH. [OPEN IN VIEWER](#)

Tabla 1 . Todos los ensayos de fase 2 y 3 por vacuna y control, patrocinador, país, fechas de inicio y finalización, número y edad de los participantes y duración del seguimiento.

Vacuna y control	Nombre del ensayo, número de NCT (y patrocinador)	Trabajos de investigación	Fase	País	Fecha inicio
Cervarix versus control que contiene hidróxido de aluminio	VPH-001 /580299 NCT00689741 (GSK)	Harper y cols. 20	2	Estados Unidos (incluido Puerto Rico), Brasil, Canadá	Ene-01
Cervarix versus control con placebo que contiene hidróxido de aluminio	VPH-007 ; estudio de seguimiento de HPV-001 NCT00120848 (GSK)	Harper et al., 21 Romanowski et al. 22	2	Estados Unidos, Brasil, Canadá	03-nov
Cervarix versus control que contiene hidróxido de aluminio	VPH-023 /109616; estudio de seguimiento de HPV-001 y HPV-007 NCT00518336 (GSK)	De Carvalho et al., 23 Roteli-Martins et al., 24 Naud et al. 25	2	Brasil	noviem 07
Cervarix versus vacuna contra la hepatitis A	104798 (Konno) NCT00316693 (GSK)	Konno et al. 26 . 27	2	Japón	Abr-06
Cervarix versus vacuna contra la hepatitis A	PATRICIA /VPH-008 NCT00122681 (GSK)	Paavonen et al., 28 . 29 Lehtinen et al., 30 Wheeler et al., 31 Palmroth et al., 32 Szarewski et al., 33 Apter et al., 34 Struyf et al. 35	3	Estados Unidos, Australia, Bélgica, Brasil, Canadá, Finlandia, Alemania, Italia, México, Filipinas, España, Taiwán, Tailandia, Reino Unido	mayo-0
Cervarix versus vacuna contra la hepatitis A	Ensayo de vacuna en Costa Rica/ CVT /HPV-009 NCT00128661 (NCI y GSK)	Herrero et al., 36 Kreimer et al., 37 Rodríguez et al., 38 Hildesheim et al., 39 . 40 Beachler et al. 41	3	Costa Rica	Jun-04 (inicio juicio)
Cervarix versus control que contiene	VIVIANE /HPV-015/104820 NCT00294047 (GSK)	Skinner et al., 42 Wheeler et al. 43	3	Australia, Canadá, México, Países Bajos, Perú,	febrero

Vacuna y control	Nombre del ensayo, número de NCT (y patrocinador)	Trabajos de investigación	Fase	País	Fecha inicio
hidróxido de aluminio				Filipinas, Portugal, Rusia, Singapur, Tailandia, Reino Unido, Estados Unidos	
Cervarix versus control que contiene hidróxido de aluminio	107638/ Zhu NCT00779766 (GSK)	Zhu et al. 44 , 45	3	Porcelana	Oct-08
Gardasil versus control con adyuvante de sulfato de hidroxifosfato de aluminio	V501-007 NCT00365716 (Merck)	Villa et al. 46 , 47	2	Brasil, Finlandia, Suecia, Noruega, Estados Unidos	mayo-0
Gardasil versus control con adyuvante de sulfato de hidroxifosfato de aluminio	FUTURO I /V501-013 NCT00092521 (Merck)	Guirnalda y col. 48	3	Australia, Austria, Brasil, Canadá, Colombia, República Checa, Alemania, Hong Kong, Italia, México, Nueva Zelanda, Rusia, Tailandia, Reino Unido, Estados Unidos (incluido Puerto Rico)	Dic-01
Gardasil versus control con adyuvante de sulfato de hidroxifosfato de aluminio	FUTURO II / V501-015 NCT00092534 (Merck)	Grupo de Estudio 49 del Futuro II	3	Brasil, Colombia, Dinamarca, Finlandia, Islandia, México, Noruega, Perú, Polonia, Singapur, Suecia, Reino Unido, Estados Unidos (incluido Puerto Rico)	junio-0
Gardasil versus control con adyuvante de sulfato de	FUTURO III /V501-019 NCT00090220 (Merck)	Muñoz et al. 50 Castellsague et al. 51	3	Colombia, Francia, Alemania, Filipinas,	junio-0

Vacuna y control	Nombre del ensayo, número de NCT (y patrocinador)	Trabajos de investigación	Fase	País	Fecha inicio
hidroxifosfato de aluminio				Tailandia, Estados Unidos, España	
Gardasil versus control con adyuvante de sulfato de hidroxifosfato de aluminio	V501-027 NCT00378560 (Merck)	Yoshikawa et al. ⁵²	2	Japón	junio-0
Gardasil versus control con adyuvante de sulfato de hidroxifosfato de aluminio	V501-041 NCT00834106 (Merck)	Wei y col. ⁵³	3	Porcelana	

OPEN IN VIEWER

Mensajes clave .

• No sabemos qué tan bien protegerá la vacuna contra el VPH contra el cáncer de cuello uterino. Los ensayos no se han centrado en el resultado del cáncer de cuello uterino porque tuvieron muy pocos participantes y no les hicieron un seguimiento durante el tiempo suficiente: el cáncer de cuello uterino puede tardar décadas en desarrollarse.

• Las cifras publicadas de ensayos controlados aleatorios pueden exagerar la eficacia porque: (a) las pruebas se realizaron con demasiada frecuencia en los ensayos cuando, en entornos del mundo real, las lesiones pueden retroceder espontáneamente; (b) los ensayos utilizaron resultados sustitutos compuestos, algunos de los cuales, como la infección por VPH y NIC1, ocurren con más frecuencia que otros y es muy poco probable que progresen a cáncer; y (c) los subgrupos se sobreanalizaron.

• Las poblaciones de los ensayos tienen relevancia y validez limitadas para entornos del mundo real: por ejemplo, las mujeres en los ensayos eran mayores que la población objetivo; No tenemos suficientes datos sobre los beneficios en mujeres que pueden haber estado expuestas al VPH antes de ser vacunadas y que no conocen su estado serológico respecto del VPH.

• No tenemos suficientes datos sobre el impacto de la vacuna en CIN3, que tiene más probabilidades que CIN1 y 2 de progresar a cáncer de cuello uterino. También tenemos menos datos sobre el impacto en la enfermedad cervical debida a cualquier tipo de VPH que solo a las lesiones debidas a los VPH 16 y 18.

• Las mujeres aún deben someterse a exámenes de detección cervical regulares porque la eficacia en la prevención de los precursores cervicales es <100% y hay más tipos oncogénicos que los cubiertos por las vacunas. Tenemos buena evidencia de que el cribado cervical reduce significativamente el riesgo de cáncer de cuello uterino en las mujeres, independientemente de si han sido vacunadas o no. El número de nuevos cánceres y muertes ha disminuido notablemente, de modo que el cáncer de cuello uterino ahora

representa solo el 1% de las muertes por cáncer en mujeres en el Reino Unido (854 muertes en 2016). ¹

- La información de los ensayos puede decirnos qué sucede entre cinco y nueve años después de la vacunación, pero no sabemos si la protección disminuye después de este tiempo.

- Un estudio observacional reciente proporciona cierta evidencia de eficacia contra CIN3+ en niñas vacunadas antes del inicio sexual. Los estudios observacionales en curso pueden informarnos sobre el efecto a largo plazo sobre las tasas de cáncer de cuello uterino, pero pasarán muchos años antes de que tengamos la evidencia.

OPEN IN VIEWER

Se excluyeron los ensayos de la vacuna monovalente contra el VPH 16 (ya que no estaba autorizada y los datos sugieren que tenía una farmacodinamia diferente a la de Gardasil y Cervarix ¹⁶) y el único ensayo de eficacia de Gardasil-9 (ya que el control era Gardasil, no un placebo). ¹⁷ Todos los estudios de eficacia utilizaron una vacuna activa (Hepatitis A) como control, o un control que contenía un adyuvante de aluminio, en lugar de un verdadero placebo; Esto en sí mismo ha generado preocupación. ¹¹ Elegimos centrarnos en ensayos controlados aleatorios porque ofrecen el nivel más alto de evidencia y es la evidencia utilizada para las decisiones de los organismos reguladores y las decisiones sobre el inicio de programas de vacunación.

También encontramos 39 metanálisis y revisiones sistemáticas sobre la eficacia de la vacuna contra el VPH; de ellos, muchos se limitan a análisis post hoc de subgrupos y han combinado de manera inapropiada ensayos en el mismo análisis, por ejemplo, para diferentes vacunas (ver Suplemento 3). La revisión Cochrane de 2018 ¹⁸ ha sido criticada por no incluir todos los ensayos relevantes, ignorar la evidencia de daños y utilizar criterios de valoración compuestos con diferentes historias naturales. ¹⁹

Se compararon los criterios de elegibilidad, los métodos de prueba para el VPH y las lesiones cervicales, las medidas de resultado, la duración del seguimiento, las definiciones de grupo objetivo y subgrupo utilizadas en los diferentes ensayos. Nos centramos en la evidencia de eficacia para CIN3+ y la infección persistente durante 12 meses, que se consideran las medidas de resultado más estrictas.

¿La vacuna contra el VPH previene el cáncer de cuello uterino?

Ninguno de los ensayos fue diseñado para determinar la eficacia o efectividad contra el cáncer de cuello uterino. No se informaron casos de cáncer de cuello uterino en ningún ensayo; se informó un caso de carcinoma de vulva en el grupo vacunado de FUTURE ^{1,48}

El tiempo entre la primera exposición al VPH y el desarrollo máximo de CIN3 es de 7 a 10 años. ¹³ Según los estudios de historia natural, se necesitan unos 10 años más para que se desarrolle el cáncer de cuello uterino. ¹³ Todos los ensayos tuvieron una duración

media de seguimiento de seis años o menos, excepto la extensión HPV-023 con un seguimiento medio de 8,9 años.

¿La vacuna contra el VPH previene las lesiones precancerosas?

Se utilizaron ocho resultados estadísticos relacionados con la enfermedad cervical en los ensayos, todos los cuales fueron sustitutos o resultados sustitutos compuestos ([Tabla 2](#)). Los resultados sustitutos son biomarcadores que se utilizan como sustitutos de los criterios de valoración clínicos y se utilizan para predecir los beneficios de una intervención. Los principales ensayos previos a la comercialización evaluaron el efecto de las vacunas contra el VPH contra las lesiones precancerosas, criterios de valoración que las autoridades aceptaron como sustitutos del cáncer de cuello uterino. Existen limitaciones para los resultados sustitutos en general, [54](#) y para el VPH y el cáncer de cuello uterino. El uso de resultados sustitutos compuestos (combinar dos o más resultados sustitutos juntos) es problemático debido a las diferencias en la epidemiología y su historia natural y manejo; consulte la sección "Antecedentes" y la [Figura 1](#) . Cinco de los 12 ensayos (VIVIANE, V01-007, FUTURE III, V501-027, V501-041) obtuvieron resultados compuestos que combinaron enfermedad cervical e infección persistente por VPH. [43](#), [47](#), [51](#)–[53](#) Cuatro ensayos combinaron enfermedad cervical y verrugas genitales en el mismo resultado primario (FUTURE III, V501-007 y V501-027, V501-041), inflando así las medidas de eficacia. [47](#), [51](#)–[53](#)

Tabla 2 . Puntos finales potenciados en todas las pruebas.

Punto final alimentado	Número de ensayos que utilizan el criterio de valoración	Vacuna: ensayos que utilizan el criterio de valoración
Infección incidente por VPH 16/18	1	Cervarix: VPH-001/007/023
VPH 16/18 Infección persistente de 12 meses	1	Cervarix: CVT
VPH 16/18 Infección persistente de 6 meses	1	Cervarix: Konno
VPH 6/11/16/18 NIC1+	1	Gardasil: FUTURO I
VPH 16/18 CIN2+	5	Cervarix: CVT, PATRICIA, Zhu Gardasil: FUTURO II, V501-041
VPH 16/18 Infección persistente de 6 meses o NIC1+	2	Cervarix: VIVIANE, Zhu
VPH 16/18 Infección persistente de 6 meses o lesiones genitales externas o NIC1+	1	Gardasil: FUTURO III
VPH 11/06/16/18 Infección persistente de 6 meses o lesiones genitales externas o NIC1+	4	Gardasil: V501-007, FUTURO III, V501-027, V501-041

OPEN IN VIEWER

NIC1+

Los resultados del ensayo incluyeron sustitutos CIN1 y CIN2, que son más comunes que CIN3/AIS y el cáncer de cuello uterino, pero que a menudo regresan y son de preocupación clínica limitada (consulte la sección "Antecedentes" y la [Figura 1](#)). Por ejemplo, no se recomienda la intervención para CIN1. Siete ensayos (FUTURE I, VIVIANE, V01-007, FUTURE III, V501-027, Zhu, V501-041) incluyeron CIN1 con CIN2, CIN3 y AIS en el mismo resultado primario (generando un resultado compuesto), lo que potencialmente infla la eficacia de la vacuna como Hay muchos más casos de NIC1 que de NIC2+. [43](#), [45](#), [47](#), [48](#), [51](#)–[53](#)

NIC2+

La incidencia (tasa de detección) de CIN2, CIN3 y AIS en los ensayos fue baja, por lo que, aunque muchos ensayos mostraron una alta eficacia de la vacuna, esto fue en el contexto de muy pocos casos de CIN2+. Por ejemplo, el ensayo HPV-023 mostró una alta eficacia de la vacuna (100% contra CIN2 y CIN3 durante nueve años de seguimiento) con una incidencia muy baja (solo tres casos, todos en el grupo de control, de 212 participantes). [25](#) Los ensayos fueron potenciados para el número mínimo de eventos necesarios para obtener un resultado estadísticamente significativo, y muchos ensayos fueron diseñados para detenerse una vez que se hubiera alcanzado este número. Pero los resultados estadísticos a menudo incluían NIC1, lo que significa que esos ensayos no tenían el poder estadístico suficiente para alcanzar un número mínimo de casos de NIC de grado superior. En lugar de múltiples ensayos de corta duración, este problema de poder podría haberse superado si se hubiera realizado un ensayo grande de mayor duración en cada país.

NIC3+

En general, se acepta que CIN3 es el mejor marcador de riesgo de cáncer de cuello uterino, con tasas de progresión de al menos el 12%. [12](#) Nueva evidencia sugiere que es mejor reservar la intervención clínica después de la detección en el cribado para mujeres con NIC3. [55](#) Sólo tres de los 12 ensayos (FUTURE I, FUTURE II, PATRICIA) informaron CIN3+ o AIS en subgrupos que representaban la población objetivo de mujeres sin experiencia previa con el VPH (ver Suplemento 4). [30](#), [49](#), [56](#) La incidencia de AIS en los ensayos es muy baja y solo tres ensayos (FUTURE I, FUTURE II, PATRICIA) publicaron resultados solo para AIS. [30](#), [49](#), [56](#)

En estos tres ensayos, la eficacia de la vacuna contra CIN3 y AIS debido al VPH 16/18 fue del 100% (ver Suplemento 4), pero hubo números pequeños e intervalos de confianza amplios, que a veces no mostraron significancia (donde el intervalo de confianza cruza cero). [49](#), [56](#) La eficacia de la vacuna contra CIN3 y AIS debido a cualquier tipo de VPH varió sustancialmente entre las vacunas. [30](#), [56](#)

¿Cuál es la evidencia de que la vacunación previene la infección por VPH clínicamente significativa?

Es posible diagnosticar nuevas infecciones por VPH (incidente) e infección en curso (persistente). Los estudios han demostrado que la duración media de la infección por VPH 16 es de 8,5 a 19,4 meses y la del VPH 18, de 7,8 a 12 meses. [13](#)

El ensayo HPV001/007/023 utilizó la infección incidente del VPH 16/18 como resultado primario. [20](#), [22](#), [25](#) Los resultados no son relevantes para la toma de decisiones políticas, ya que el consenso actual informado por la OMS es que la infección incidente por VPH no es un resultado sustituto adecuado porque rara vez progresa a enfermedad cervical. [57](#)

No hay acuerdo sobre qué período de tiempo define la infección persistente, [13](#) y los ensayos pueden haber sobreestimado la eficacia de la vacuna al seleccionar períodos de tiempo más cortos que la duración de la mayoría de las infecciones autolimitadas, por ejemplo, seis meses. En algunos ensayos, el intervalo de prueba para diagnosticar una infección persistente de seis meses fue de cuatro meses [36](#), [47](#), [52](#) o cinco meses. [44](#), [51](#), [53](#)

Sólo un ensayo de Gardasil, V501-041, utilizó como resultado una infección persistente durante 12 meses; sin embargo, los autores del estudio solo presentaron datos para el VPH combinado 6/11/16/18, no para 16/18 ni para ningún tipo oncogénico. [53](#) En los ensayos de Cervarix, la eficacia de la vacuna contra la infección persistente contra el VPH 16/18 durante 12 meses varió del 85,3 al 100 % (consulte el Suplemento 5). [25](#), [27](#), [29](#), [33](#), [45](#) La eficacia de la vacuna para la infección persistente de 12 meses por cualquier tipo de VPH oncogénico osciló entre 10,4% y 50,1% en los ensayos con amplios intervalos de confianza para la mayoría de los ensayos. [25](#), [27](#), [29](#), [33](#), [45](#) Los resultados no fueron estadísticamente significativos para el ensayo HPV-023 y Zhu (ver Suplemento 5). [25](#), [45](#)

No todos los ensayos analizaron los tipos de VPH 16 y 18 por separado. La incidencia de la infección por VPH varía según el tipo de VPH. [30](#) El VPH 18 era mucho menos común que el VPH 16. La combinación de sus resultados hace que la eficacia contra el VPH 18 parezca más sólida. En algunos ensayos, los resultados del VPH 18 por sí solos no fueron estadísticamente significativos y solo fueron significativos cuando se combinaron con los resultados del VPH 16. Por ejemplo, en el subgrupo de población por protocolo de V501-027, la infección persistente de seis meses o la infección genital. (el resultado primario del ensayo) la eficacia de la vacuna fue del 100% (59,7, 100) para el VPH 16, del 86,0% (-8,9, 99,7) para el VPH 18 y del 94,5% (65,2, 99,9) para el VPH 16/18. [52](#) En el subgrupo de cohorte de eficacia según el protocolo (ATP-E) del ensayo PATRICIA, la eficacia de la vacuna CIN3+ para el VPH 16 fue del 90,2 % (59,7, 98,9), el VPH 18: 100 % (-8,2, 100) y el VPH 16/18: 91,7% (66,6, 99,1), respectivamente. [30](#) Esto significa que es posible que la vacuna no proteja tan bien contra el cáncer de cuello uterino relacionado con el VPH 18. La proporción de cánceres de cuello uterino relacionados con el VPH 18 oscila entre el 13% en América del Sur y Central y el 22% en América del Norte. [58](#)

¿Cuánta información hay sobre los resultados a largo plazo y cuánto dura la protección?

Todos los ensayos tuvieron una duración de seis años o menos, aparte del estudio de extensión HPV-023 con un seguimiento medio de 8,9 años (que mantuvo el cegamiento y mantuvo un grupo de control), solo incluyó a 437 de los 1113 participantes originales

en HPV-001. ²⁵ El estudio más largo de Gardasil fue el V501-041, que se extendió de 30 a 78 meses con 2601 de los 3006 participantes iniciales. ⁵³

Las características de los ensayos pueden sesgar los hallazgos al sobreestimar la eficacia a largo plazo. Por ejemplo, la NIC3 relacionada con el VPH 16/18 se presenta antes que la NIC3 de tipo no vacunal, por lo que los ensayos de eficacia más cortos estarán sesgados a favor de encontrar NIC3 relacionadas con el VPH 16/18. ⁵⁹

Aunque la incidencia y la progresión de la enfermedad difieren con el tiempo y la edad, V501-007 combinó los resultados de los participantes del ensayo original con aquellos que completaron una extensión adicional de dos años. ⁴⁷ En HPV-007 y HPV-023, los resultados de los participantes de los ensayos anteriores se consideraron juntos. ^{22, 25}

¿Qué tan similares eran las mujeres en los ensayos con los grupos de vacunación objetivo?

Las mujeres que participan en los ensayos suelen ser mayores que las que participan en programas de vacunas de la vida real y no está claro si sus resultados son similares. No conocemos tasas de eficacia en niñas de entre 9 y 13 años.

Los participantes más jóvenes del ensayo tenían 15 años y los ensayos no restringieron el reclutamiento a niñas antes del debut sexual. Por lo tanto, es probable que algunas niñas hayan estado expuestas previamente al VPH. Se utilizaron subgrupos por protocolo con muchos menos participantes para analizar aquellos sin evidencia de exposición previa al VPH pero, como se mostró anteriormente, la mayoría de los ensayos no presentaron datos para los resultados de NIC3+ en estos subgrupos.

La eficacia en niñas de 9 a 13 años se ha estimado mediante ensayos de inmunopuente (donde se miden los niveles de respuesta inmunitaria) en lugar de utilizar resultados clínicos. ⁶⁰ No sabemos qué nivel de títulos de anticuerpos definen un nivel sustituto de protección contra el cáncer de cuello uterino o sus precursores y cuánto tiempo durará la protección (los títulos de Gardasil anti-VPH 18 no son diferentes de la infección natural tan pronto como 24 meses después de la vacunación). ⁶⁰ Por lo tanto, es posible que la protección disminuya en el momento de máxima exposición cuando se vacuna a una edad más temprana.

Tres ensayos reclutaron mujeres mayores (FUTURE III (de 24 a 45 años), VIVIANE (de 26 años o más) y V501-041 (de 20 a 45 años)). ^{42, 50, 53} En VIVIANE se incluyó un subconjunto de hasta el 15% de mujeres con antecedentes de infección o enfermedad asociada al VPH (definida como dos o más frotis anormales en secuencia, colposcopia o biopsia anormal o tratamiento del cuello uterino después de frotis anormal o hallazgos de colposcopia), pero esto significa que la cohorte total de vacunación puede no reflejar la proporción de mujeres con antecedentes de enfermedad asociada al VPH en la población en general. ⁴² Luego hubo restricciones basadas en el ADN del VPH y el estado serológico para la inclusión en los subgrupos de eficacia según el protocolo y en la cohorte de vacuna total para los subgrupos de eficacia. En FUTURE III, se excluyeron las mujeres con antecedentes de verrugas genitales o enfermedad cervical pasadas o presentes; Las principales pruebas de eficacia se realizaron en los análisis de eficacia por protocolo (PPE) específicos del tipo de VPH, que requerían que las mujeres fueran seronegativas para el tipo relevante el día 1 y que la PCR fuera negativa para ese tipo en hisopos cervicovaginales o muestras de biopsia, o ambas, de día 1 hasta el mes 7. ⁵⁰ V501-041 excluyó a las mujeres con más de cuatro parejas sexuales anteriores y

aquellas con antecedentes de verrugas genitales o "enfermedad cervical significativa"; los autores del estudio no especificaron qué significaba esto. [53](#)

Siete ensayos excluyeron a mujeres con más de cuatro a seis parejas sexuales anteriores. [20](#), [28](#), [46](#), [48](#), [52](#), [53](#), [61](#) Cinco excluyeron a mujeres con frotis cervicales anormales previos [20](#), [46](#), [48](#), [52](#), [61](#) y tres adicionales excluyeron a mujeres con antecedentes de colposcopia previa. [26](#), [28](#), [44](#) CVT fue el único ensayo sin restricciones basadas en verrugas genitales o antecedentes cervicales o sexuales. [36](#) Estas restricciones pueden hacer que la vacuna parezca más eficaz en la población por intención de tratar (ITT) que en la población general de mujeres de la misma edad. En CVT, la eficacia en el grupo ITT para la infección persistente de 12 meses con cualquier tipo de VPH oncogénico fue del 11 % (IC del 95 %: 2,2; 19,5); no dieron eficacia contra CIN3+ en el grupo ITT. [36](#)

También existe una variación global en la epidemiología del VPH, lo que significa que los hallazgos del ensayo pueden ser poco generalizables a algunos entornos, incluida África, por lo que es importante saber si los resultados difieren según la región del estudio. Ninguno de los ensayos que consideraron los resultados de eficacia se realizó en África (solo conocemos un ensayo de seguridad e inmunogenicidad en África [62](#)) a pesar de ser esta la región del mundo con, con diferencia, la mayor incidencia de cáncer de cuello uterino. [2](#) La revisión Cochrane reconoce que "las diferencias en la prevalencia poblacional del VPH en los sitios del ensayo, o las diferencias en los protocolos de estudio y los ensayos utilizados, pueden explicar el contraste en la eficacia" entre Cervarix y Gardasil. [18](#)

¿Cuál es el riesgo de la sustitución oncogénica del tipo VPH?

Las vacunas pueden proteger contra los tipos de VPH que no están incluidos en la vacuna. Hubo cierta evidencia de protección cruzada contra tres tipos de VPH de alto riesgo (31, 33 y 45) para Cervarix (ver Suplemento 6). [31](#), [36](#), [43](#), [45](#) Hubo protección cruzada contra un tipo de VPH no vacunal con Gardasil [31](#) (ver Suplemento 6). [63](#) Pero hubo evidencia de un aumento estadísticamente significativo del riesgo de VPH tipo 51 y 58 en los ensayos de Cervarix, en comparación con la vacuna de control. [31](#), [36](#) Se desconoce si la vacuna dirigida conducirá a la sustitución por otros tipos oncogénicos, como ocurre con la vacunación neumocócica. [64](#)

Factores metodológicos de los ensayos que pueden afectar la interpretación de los resultados.

Múltiples análisis con poca potencia

Todos los ensayos realizaron análisis de subgrupos múltiples, lo que aumenta la probabilidad de resultados estadísticos positivos en ausencia de un efecto verdadero. Las definiciones de los subgrupos variaron entre los ensayos, por lo que los resultados no se pueden comparar entre los ensayos. No se proporcionaron resultados para todos los subgrupos ni se desglosaron por país, por sitio de estudio o para cada resultado. Esto es importante dada la diferente epidemiología del VPH en diferentes áreas del mundo. Es posible que se haya informado de esta manera porque la incidencia

era baja. Hemos incluido una tabla que muestra las diferentes definiciones de subgrupos en el Suplemento 7.

Problemas con la presentación de informes de los resultados de los ensayos.

Los ensayos informan la eficacia de la vacuna como resultado primario, lo que muestra una reducción relativa del riesgo. Esto puede poner demasiado énfasis en la eficacia en comparación con la reducción absoluta del riesgo, como el número de personas necesarias para vacunar, que es más útil para los médicos, los pacientes y los responsables políticos. Ninguno de los ensayos proporcionó las cifras necesarias para vacunar. CVT es el único ensayo que presentó resultados en términos de reducción absoluta del riesgo. ^{36, 38, 39} La reducción del riesgo absoluto para el ensayo PATRICIA de NIC3+ debido a cualquier tipo de VPH oncogénico (ver Suplemento 4) (nuestro cálculo) es del 0,75 %, lo que da un número necesario para vacunar de 133.

Frecuencia del cribado cervical

Todos los ensayos realizaron citología de Papanicolaou a intervalos de 6 a 12 meses. En Inglaterra se recomienda realizar pruebas de detección del cáncer de cuello uterino cada tres años, entre los 25 y los 49 años. ⁶⁵ Una mayor frecuencia de detección puede llevar a un sobrediagnóstico y un sobretratamiento de anomalías citológicas que normalmente se resolverían y no se detectarían. ⁶⁶ Aumentar la frecuencia de las pruebas favorece la finalización temprana de los ensayos, pero puede sobreestimar la eficacia de la vacuna.

Métodos de prueba para el VPH

Las pruebas de positividad del ADN para un tipo particular de VPH (que indica una infección en curso) y de seropositividad (que indica una infección previa) tienen una especificidad y sensibilidad limitadas. ⁶⁷ Ésta es otra razón por la que la infección por VPH tiene limitaciones como sustituto del cáncer de cuello uterino. Sólo entre el 50% y el 70% de las infecciones por VPH producen respuestas anti-VPH detectables, ⁵¹ y el estado seropositivo inicial puede volver a ser negativo. ⁶⁸ Por lo tanto, los subgrupos de mujeres consideradas ingenuas al VPH pueden haber tenido exposición previa. Además, la infección latente puede ser indetectable con las pruebas actuales. La IARC ha observado que "no se sabe con qué frecuencia ocurre esta [infección latente] en individuos inmunocompetentes, cuánto dura, qué causa la reaparición a un estado detectable o qué fracción de los cánceres surge después de un período de latencia". ¹³ Esto también plantea la cuestión de si los subgrupos que no han padecido el VPH pueden representar de manera confiable a las niñas antes del debut sexual, y si la infección por el VPH es un resultado sustituto válido.

Metanálisis de valor limitado debido a la heterogeneidad de los ensayos

Las diferencias en los criterios de valoración y los subgrupos de los ensayos limitan la capacidad de comparar y agregar datos de los ensayos. Esto se ve agravado por la falta de estandarización entre los estudios para una variedad de medidas: pruebas de exposición previa al VPH, ensayos serológicos para detectar la infección por VPH y métodos de muestreo, incluida la frecuencia de las pruebas. ⁶⁷

No existen criterios acordados para definir el tipo causal de VPH para las lesiones clínicas, y diferentes ensayos utilizaron criterios diferentes (ver Suplemento 8). No existía un enfoque estándar para evaluar la eficacia contra enfermedades e infecciones debidas a tipos de VPH que no se encuentran en la vacuna, por ejemplo, si consideraban tipos oncogénicos no vacunales o todos los tipos de VPH no vacunados (ver Suplemento 9). Dado que Merck y GSK participaron en todos los ensayos, no está claro por qué no hubo coherencia en los métodos y pruebas entre los ensayos.

¿Es probable que la investigación en curso resuelva las incertidumbres?

El enfoque de este artículo son los ensayos controlados aleatorios, pero también hemos analizado si los estudios observacionales pueden responder algunas de las incertidumbres, reconociendo que este es un nivel más bajo de evidencia pero prácticamente la fuente más probable de información futura en ausencia de estudios de larga data. ensayos controlados aleatorios a plazo. Identificamos 19 estudios de seguimiento de fase 4, observacionales y no ciegos (incluido un metanálisis de estudios ecológicos) que son potencialmente relevantes para las incertidumbres discutidas en este artículo (ver Suplemento 10). Ninguno de estos estudios es ideal. Muchos son pequeños, de corta duración o no alcanzan CIN3+. Un estudio observacional (n.º 5) mostró una reducción del riesgo relativo de NIC3 entre los vacunados de 0,45. ⁶⁹ Es probable que el seguimiento del ensayo PATRICIA (n.º 3), el único ensayo planificado para 20 años después de la vacunación, y el ensayo mexicano FASTER (n.º 18) proporcionen más datos de eficacia a largo plazo sobre los criterios de valoración de eficacia más relevantes desde el punto de vista clínico.

El estudio observacional publicado recientemente y realizado en Escocia por Palmer et al. ⁷⁰ proporciona nueva evidencia sobre la reducción de CIN3+ independientemente del tipo de VPH. Los autores señalan las siguientes limitaciones que pueden haber inflado las medidas de eficacia: el estudio recopiló datos solo sobre la primera ronda de detección cervical a la edad de 20 años (ahora cambiada a la edad de 25 años en línea con Inglaterra) con una representación insuficiente del grupo no vacunado (23 % de asistencia al cribado versus 51% en el grupo vacunado a los 20 o 21 años); y un tiempo de seguimiento más corto para las mujeres nacidas en 1995 y 1996 necesariamente afecta la solidez de la estimación de la eficacia de la vacuna para las mujeres más jóvenes. Además, el fundamento de la afirmación de protección colectiva no está bien explicado para las mujeres no vacunadas en la cohorte 1995-1996, en comparación con las mujeres no vacunadas en 1988-1990. Los autores tampoco consideran cómo los cambios en la actividad sexual pueden haber contribuido a la disminución observada en la prevalencia de NIC independientemente de la vacuna: entre 2002 y 2014 (el último período para el que hay datos) la proporción de jóvenes de 15 años en Escocia que alguna vez han reducido sus relaciones sexuales, aunque persisten desigualdades socioeconómicas en cuanto a la iniciación sexual y el uso de condones. ⁷¹ La aceptación de las pruebas de detección también varía según el nivel socioeconómico. ⁷²

¿Qué debemos hacer ante la incertidumbre?

Política

Pedimos a los responsables políticos que:

1.

Establecer datos epidemiológicos de referencia nacionales sobre la incidencia del cáncer, la mortalidad y la prevalencia del subtipo del VPH para respaldar decisiones basadas en evidencia sobre si las vacunas actualmente disponibles probablemente sean rentables y deberían ser una prioridad.

2.

Garantizar que existan registros y vigilancia del cáncer antes de implementar cualquier programa de vacunación para que se puedan estudiar los cambios en la incidencia del cáncer de cuello uterino y sus precursores.

3.

Iniciar estudios nacionales de eficacia y efectividad a largo plazo que no cuenten con financiación de la industria, centrarse en resultados clínicamente significativos e inscribir y analizar las poblaciones objetivo de la vacuna.

Investigación

En el Reino Unido, se estima que el cribado cervical previene más del 80% de los cánceres de cuello uterino. ¹⁵ Un análisis de rentabilidad realizado en Australia sugirió que la inmunización no es rentable en entornos donde se ha establecido el cribado cervical. ²³ Todavía no sabemos cuántos casos de enfermedad cervical prevenidos mediante vacunación se habrían detectado mediante el cribado cervical. Se necesita más investigación sobre si agregar la vacunación donde existe la detección será rentable. [El Cuadro 2](#) muestra nuestras recomendaciones para futuras investigaciones que aborden las incertidumbres. También pedimos que se realicen más investigaciones sobre el VPH sin financiación de la industria.

Cuadro 2 . Recomendación para ensayos futuros para abordar las incertidumbres.

- Vacunar antes del inicio de la actividad sexual y comenzar la evaluación de los criterios de valoración a la edad del examen cervical habitual una vez sexualmente activo.
- Poner a disposición del público todos los informes de los estudios clínicos, incluidos los datos anonimizados de pacientes individuales.
- Ensayos separados para evaluar el beneficio en mujeres ya expuestas al VPH, sin restricciones basadas en factores de riesgo
- Analizar datos por país y sitio de estudio.
- Asegúrese de que el intervalo de prueba esté en línea con los protocolos habituales de detección cervical.
- Continuar el seguimiento durante un mínimo de 20 años desde el momento del inicio sexual
- Ensayos de potencia para el resultado primario compuesto CIN3/AIS/cáncer de cuello uterino debido a tipos de VPH oncogénicos
- Definir el resultado secundario de infección persistente por VPH 16/18 durante un mínimo de 12 meses.
- Utilice métodos de prueba estandarizados para la detección del VPH.

- Llevar a cabo un ensayo de eficacia controlado con placebo de solución salina de Gardasil-9 en participantes no vacunados previamente, ya que es difícil sacar conclusiones sobre la eficacia y el riesgo de daños basándose en el ensayo que compara Gardasil-9 con Gardasil.

OPEN IN VIEWER

Conclusión

Esta revisión ha revelado muchos problemas metodológicos con los ensayos de eficacia de fase 2 y 3 de la vacunación contra el VPH, lo que genera incertidumbre con respecto a la comprensión de su eficacia.

1.

Cáncer de cuello uterino : no se sabe si la vacuna contra el VPH previene el cáncer de cuello uterino. Los ensayos no fueron diseñados para detectar este resultado, que tarda décadas en desarrollarse. Para la mayoría de los resultados, existen datos de seguimiento para un promedio de sólo cuatro o cinco años.

2.

CIN – Existe evidencia de que la vacunación previene la CIN1; sin embargo, este no es un resultado clínicamente importante (no se administra ningún tratamiento). Los ensayos utilizaron resultados sustitutos compuestos que incluían NIC1, pero una alta eficacia contra NIC1+ (CIN1, 2, 3 y AIS) no significa necesariamente una alta eficacia contra NIC3+ (CIN3 y AIS), que ocurrió con mucha menos frecuencia. Hay muy pocos datos para concluir claramente que la vacuna contra el VPH previene la NIC3+. Es probable que la NIC en general haya sido sobrediagnosticada en los ensayos porque la mayoría realizó la citología cervical a intervalos de 6 a 12 meses en lugar del intervalo de detección normal de 36 meses. Esto significa que es posible que los ensayos hayan sobreestimado la eficacia de la vacuna, ya que algunas de las lesiones habrían regresado espontáneamente.

3.

Infección persistente por VPH : los resultados de la infección por VPH son difíciles de interpretar. Muchos ensayos diagnosticaron infección persistente basándose en pruebas frecuentes a intervalos cortos, es decir, menos de seis meses. Esto deja incertidumbre sobre si las infecciones detectadas desaparecerán o persistirán y provocarán cambios cervicales. En el actual programa de detección cervical de Public Health England, las pacientes con VPH positivo pero con citología negativa no se vuelven a realizar la prueba durante 12 meses. ⁷⁴

4.

Diferencias entre las poblaciones del ensayo y del mundo real: la mayoría de las personas en los ensayos eran mayores que los niños de 9 a 13 años a quienes normalmente se les ofrece la vacuna. La eficacia en niñas de 9 a 13 años se ha estimado mediante ensayos de inmunopuente (donde se miden los niveles de respuesta inmunitaria) en lugar de utilizar resultados de eficacia clínica. ⁶⁰ No sabemos qué nivel de títulos de anticuerpos protegen contra el cáncer de cuello uterino y sus precursores, ni cuánto tiempo durará la protección. ⁶⁰ De manera similar, los datos sobre los resultados para mujeres mayores de 24 años son limitados, y todos los ensayos, excepto el Ensayo de Vacunas de Costa Rica (CVT), tuvieron exclusiones de elegibilidad relacionadas con antecedentes sexuales o antecedentes de verrugas genitales o

enfermedad cervical, lo que limita la generalización para detectar aumentar las poblaciones vacunadas.³⁶ La epidemiología del VPH varía a nivel mundial. No se realizaron estudios de eficacia en África.

5.

Protección cruzada y sustitución del tipo de VPH: existe incertidumbre sobre si la vacuna proporcionará protección cruzada contra tipos de VPH oncogénicos a los que no se dirigen las vacunas. También existe el riesgo de sustitución cuando un tipo de VPH oncogénico no vacunado llena el vacío dejado por la reducción de un tipo de VPH al que apuntan las vacunas.

6.

Consideraciones metodológicas : muchos ensayos incluyeron múltiples análisis de subgrupos con poco poder estadístico, lo que aumenta la posibilidad de resultados falsos positivos. Todos los ensayos, excepto CVT, informaron efectos relativos más que absolutos, que tienden a exagerar la eficacia, y ninguno proporcionó las cifras necesarias para vacunar.

Agradecimientos

Agradecemos a Peter Roderick por comentar los borradores y ayudar con la edición, así como a los revisores y al equipo editorial del BMJ. También nos gustaría agradecer al equipo de PPI de la Universidad de Newcastle por sus útiles comentarios.

Aprobación de ética

No aplica.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado.

Fondos

Ninguno declarado.

ID ORCID

Claire Rees___

Declaraciones

Garante

AMPERIO.

Referencias

1. Investigación del cáncer del Reino Unido. *Estadísticas de mortalidad por cáncer de cuello uterino*. Consulte <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/cervical-cancer/mortality> (2019, consultado por última vez el 17 de abril de 2019).

GO TO REFERENCE

[Google Académico](#)

2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Estadísticas mundiales del cáncer 2018: estimaciones GLOBOCAN de incidencia y mortalidad en todo el mundo para 36 cánceres en 185 países. *CA Cáncer J Clin* 2018; 68: 394–424.

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

3. Centros para el Control de Enfermedades. *Recomendaciones de la vacuna contra el*

VPH. Consulte <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/hcp/recommendations.html> (2016, consultado por última vez el 7 de octubre de 2017).

[GO TO REFERENCE](#)

[Google Académico](#)

4. CIIC. *Agentes biológicos – Una revisión de los carcinógenos humanos – Virus del papiloma humano*, Lyon: IARC, 2012.

[Google Académico](#)

5. Syrjanen K, Hakama M, Saarikoski S, Vayrynen M, Yliskoski M, Syrjanen S, et al. Prevalencia, incidencia y riesgo estimado de por vida de infecciones por virus del papiloma humano cervical en una población femenina finlandesa no seleccionada. *Sex Transm Dis* 1990; 17: 15-19.

[GO TO REFERENCE](#)

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[ISI](#)

[Google Académico](#)

6. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, Castle PE, et al. Eliminación rápida del virus del papiloma humano e implicaciones para el enfoque clínico en infecciones persistentes. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 513–517.

[GO TO REFERENCE](#)

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

7. Centro de Información OMS/ICO sobre VPH y Cáncer de Cuello Uterino. VPH y cáncer de cuello uterino en el informe de 2007. *Vacuna* 2007; 25: C1-C230.

[GO TO REFERENCE](#)

[Google Académico](#)

8. Couto E, Saeterdal I, Juvet LK, Klemp M. Vacunación de recuperación del VPH en mujeres jóvenes: una revisión sistemática y un metanálisis. *BMC Salud Pública* 2014; 14: 867–867.

[GO TO REFERENCE](#)

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

9. Di Mario S, Basevi V, Lopalco PL, Balduzzi S, D'Amico R, Magrini N. ¿Son realmente similares las dos vacunas contra el virus del papiloma humano? Una revisión sistemática de la evidencia disponible: eficacia de las dos vacunas contra el VPH. *J Immunol Res* 2015; 2015: 435141–435141.

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

10. Haug CJ. Vacunación contra el virus del papiloma humano: motivos de precaución. *N Engl J Med* 2008; 359: 861–862.

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[ISI](#)

[Google Académico](#)

11. Tomljenovic L, Spinosa JP, Shaw CA. Vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH) como opción para prevenir las neoplasias malignas del cuello uterino: ¿qué tan efectivas y seguras son? *Curr Pharm Des* 2013; 19: 1466–1487.

[PubMed](#)

[ISI](#)

[Google Académico](#)

12. Ostor AG. Historia natural de la neoplasia intraepitelial cervical: una revisión crítica. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 186–192.

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[ISI](#)

[Google Académico](#)

13. CIIC. *Monografías de la IARC sobre la evaluación de riesgos cancerígenos para los seres humanos. Volumen 90. Virus del papiloma humano*, Lyon: IARC, 2007.

[Google Académico](#)

14. Carreón JD, Sherman ME, Guillén D, Solomon D, Herrero R, Jerónimo J, et al. CIN2 es un diagnóstico mucho menos reproducible y menos válido que CIN3: resultados de una revisión histológica de muestras de cuello uterino de población. *Int J Gynecol Pathol* 2007; 26: 441–446.

[GO TO REFERENCE](#)

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[ISI](#)

[Google Académico](#)

15. Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. La epidemia de cáncer de cuello uterino que los exámenes de detección han evitado en el Reino Unido. *Lanceta* 2004; 364: 249–256.

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[ISI](#)

[Google Académico](#)

16. EMA. *Gardasil: EPAR – Discusión científica*. Véase http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000703/WC500021140.pdf (2006, consultado por última vez el 28 de octubre de 2017).

[GO TO REFERENCE](#)

[Google Académico](#)

17. Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, de Andrade RP, Ault KA, et al. Análisis finales de eficacia, inmunogenicidad y seguridad de una vacuna novavalente contra el virus del papiloma humano en mujeres de 16 a 26 años: un ensayo aleatorizado, doble ciego. *Lanceta* 2017; 390(10108): 2143–2159.

[GO TO REFERENCE](#)

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

18. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP. Vacunación profiláctica contra el virus del papiloma humano para prevenir el cáncer de cuello uterino y sus precursores. *Sistema de base de datos Cochrane Rev* 2018; 5: CD009069–CD009069.

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

19. Jorgensen L, Gotzsche PC, Jefferson T. La revisión Cochrane de la vacuna contra el VPH fue incompleta e ignoró evidencia importante de sesgo. *BMJ Evid Based Med* 2018; 23: 165–168.

[GO TO REFERENCE](#)

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

20. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al. Eficacia de una vacuna bivalente de partículas similares al virus L1 en la prevención de la infección por el virus del papiloma humano tipos 16 y 18 en mujeres jóvenes: un ensayo controlado aleatorio. *Lanceta* 2004; 364: 1757-1765.

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[ISI](#)

[Google Académico](#)

21. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Eficacia sostenida hasta 4,5 años de una vacuna bivalente de partículas similares al virus L1 contra los tipos 16 y 18 del virus del papiloma humano: seguimiento de un ensayo de control aleatorio. *Lancet* 2006; 367: 1247-1255.

[GO TO REFERENCE](#)

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[ISI](#)

[Google Académico](#)

22. Romanowski B, de Borba PC, Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, Teixeira JC, et al. Eficacia sostenida e inmunogenicidad de la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) -16/18 AS04 con adyuvante: análisis de un ensayo aleatorizado controlado con placebo de hasta 6,4 años. *Lanceta* 2009; 374: 1975–1985.

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[ISI](#)

[Google Académico](#)

23. De Carvalho N, Teixeira J, Roteli-Martins CM, Naud P, De Borba P, Zahaf T, et al. Eficacia e inmunogenicidad sostenidas de la vacuna con adyuvante AS04 contra el VPH-16/18 hasta 7,3 años en mujeres adultas jóvenes. *Vacuna* 2010; 28: 6247–6255.

[GO TO REFERENCE](#)

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

24. Roteli-Martins CM, Naud P, De Borba P, Teixeira JC, De Carvalho NS, Zahaf T, et al. Inmunogenicidad y eficacia sostenidas de la vacuna con adyuvante AS04 contra el VPH-16/18: hasta 8,4 años de seguimiento. *Hum Vaccin Immunother* 2012; 8: 390–397.

[GO TO REFERENCE](#)

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

25. Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, Teixeira JC, de Borba PC, Sanchez N, et al. Eficacia sostenida, inmunogenicidad y seguridad de la vacuna con adyuvante HPV-16/18 AS04: análisis final de un estudio de seguimiento a largo plazo hasta 9,4 años después de la vacunación. *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10: 2147–2162.

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[ISI](#)

[Google Académico](#)

26. Konno R, Tamura S, Dobbelaere K, Yoshikawa H. Eficacia de la vacuna con adyuvante AS04 contra el virus del papiloma humano 16/18 en mujeres japonesas de 20 a 25 años: análisis intermedio de un ensayo controlado, aleatorizado, doble ciego de fase 2. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 404–410.

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

27. Konno R, Tamura S, Dobbelaere K, Yoshikawa H. Eficacia de la vacuna con adyuvante AS04 contra el virus del papiloma humano tipo 16/18 en mujeres japonesas de 20 a 25 años: análisis final de un ensayo controlado aleatorio, doble ciego, de fase 2. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 847–855.

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

28. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, et al. Eficacia de una vacuna profiláctica con adyuvante bivalente de partículas similares al virus L1 contra la infección por el virus del papiloma humano tipos 16 y 18 en mujeres jóvenes: un análisis provisional de un ensayo controlado aleatorio, doble ciego, de fase III. *Lanceta* 2007; 369: 2161–2170.

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[ISI](#)

[Google Académico](#)

29. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al. Eficacia de la vacuna con adyuvante contra el virus del papiloma humano (VPH)-16/18 AS04 contra la infección cervical y el cáncer precanceroso causado por tipos oncogénicos de VPH (PATRICIA): análisis final de un estudio aleatorizado, doble ciego en mujeres jóvenes. *Lanceta* 2009; 374: 301–314.

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[ISI](#)

[Google Académico](#)

30. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsague X, et al. Eficacia general de la vacuna con adyuvante HPV-16/18 AS04 contra la neoplasia intraepitelial cervical de grado 3 o superior: análisis de final de estudio de 4 años del ensayo PATRICIA, aleatorizado y doble ciego. *Lancet Oncol* 2012; 13: 89–99.

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[ISI](#)

[Google Académico](#)

31. Wheeler CM, Castellsague X, Garland SM, Szarewski A, Paavonen J, Naud P, et al. Eficacia de protección cruzada de la vacuna con adyuvante HPV-16/18 AS04 contra la infección cervical y el cáncer precanceroso causado por tipos de VPH oncogénicos no vacunales: análisis de final de estudio de 4 años del ensayo PATRICIA, aleatorizado y doble ciego. *Lancet Oncol* 2012; 13: 100–110.

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

32. Palmroth J, Merikukka M, Paavonen J, Apter D, Eriksson T, Natunen K, et al. Aparición de tipos de virus del papiloma humano vacunados y no vacunados en mujeres adolescentes finlandesas 4 años después de la vacunación. *Int J Cáncer* 2012; 131: 2832–2838.

[GO TO REFERENCE](#)

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

33. Szarewski A, Poppe WAJ, Skinner SR, Wheeler CM, Paavonen J, Naud P, et al. Eficacia de la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) -16/18 AS04 con adyuvante en mujeres de 15 a 25 años con y sin evidencia serológica de exposición previa al VPH-16/18. *Int J Cáncer* 2012; 131: 106–116.

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

34. Apter D, Wheeler CM, Paavonen J, Castellsague X, Garland SM, Skinner SR, et al. Eficacia de la vacuna AS04 con adyuvante contra el virus del papiloma humano 16 y 18 (VPH-16/18) contra la infección y el cáncer de cuello uterino en mujeres jóvenes: análisis final basado en eventos del ensayo PATRICIA, aleatorizado y doble ciego. *Clin Vaccine Immunol* 2015; 22: 361–373.

[GO TO REFERENCE](#)

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

35. Struyf F, Colau B, Wheeler CM, Naud P, Garland S, Quint W, et al. Análisis post hoc del ensayo aleatorizado PATRICIA sobre la eficacia de la vacuna con adyuvante AS04 contra el virus del papiloma humano tipo 16 (VPH-16)/VPH-18 contra la infección incidente y persistente con tipos de VPH oncogénicos no vacunales utilizando un ensayo de PCR alternativo de tipo múltiplex específico para el VPH ADN. *Clin Vaccine Immunol* 2015; 22: 235–244.

[GO TO REFERENCE](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

36. Herrero R, Wacholder S, Rodríguez AC, Solomon D, González P, Kreimer AR, et al. Prevención de la infección persistente por el virus del papiloma humano mediante una vacuna contra el VPH 16/18: un ensayo clínico aleatorizado comunitario en Guanacaste, Costa Rica. *Cáncer Discov* 2011; 1: 408–419.

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

37. Kreimer AR, Rodríguez AC, Hildesheim A, Herrero R, Porras C, Schiffman M, et al. Evaluación de prueba de principio de la eficacia de menos de tres dosis de una vacuna bivalente contra el VPH 16/18. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1444-1451.

[GO TO REFERENCE](#)

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

38. Rodríguez AC, Solomon D, Herrero R, Hildesheim A, González P, Wacholder S, et al. Impacto de la vacunación contra el virus del papiloma humano en el cribado, la colposcopia y el tratamiento de la citología cervical. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 752–760.

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

39. Hildesheim A, Wacholder S, Catteau G, Struyf F, Dubin G, Herrero R, et al. Eficacia de la vacuna VPH-16/18: final según los resultados del protocolo de la fase ciega del ensayo aleatorizado de la vacuna VPH-16/18 en Costa Rica. *Vacuna* 2014; 32: 5087–5097.

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

40. Hildesheim A, González P, Kreimer AR, Wacholder S, Schussler J, Rodríguez AC, et al. Impacto de la vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH) 16 y 18 en las infecciones prevalentes y las tasas de lesiones cervicales después del tratamiento por escisión. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 212.e1–15.

[GO TO REFERENCE](#)

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

41. Beachler DC, Kreimer AR, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Rodríguez AC, et al. Eficacia de la vacuna multisitio HPV16/18 contra la infección por VPH cervical, anal y oral. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108: 1: djv302–djv302.

[GO TO REFERENCE](#)

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

42. Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B, Garland SM, Lazcano-Ponce E, Salmerón J, et al. Eficacia, seguridad e inmunogenicidad de la vacuna contra el virus del papiloma humano 16/18 AS04 con adyuvante en mujeres mayores de 25 años: seguimiento intermedio de 4 años del estudio VIVIANE, controlado, aleatorizado, doble ciego y de fase 3. *Lanceta* 2014; 384: 2213–2227.

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

43. Wheeler CM, Skinner SR, Del Rosario-Raymundo MR, Garland SM, Chatterjee A, Lazcano-Ponce E, et al. Eficacia, seguridad e inmunogenicidad de la vacuna contra el virus del papiloma humano 16/18 AS04 con adyuvante en mujeres mayores de 25 años: seguimiento de 7 años del estudio de fase 3, doble ciego, aleatorizado y controlado VIVIANE. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 1154-1168.

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

44. Zhu FC, Chen W, Hu YM, Hong Y, Li J, Zhang X, et al. Eficacia, inmunogenicidad y seguridad de la vacuna con adyuvante HPV-16/18 AS04 en mujeres chinas sanas de entre 18 y 25 años: resultados de un ensayo controlado aleatorio. *Int J Cáncer* 2014; 135: 2612-2622.

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

45. Zhu FC, Hu SY, Hong Y, Hu YM, Zhang X, Zhang YJ, et al. Eficacia, inmunogenicidad y seguridad de la vacuna con adyuvante HPV-16/18 AS04 en mujeres chinas de 18 a 25 años: análisis desencadenado por eventos de un ensayo controlado aleatorio. *Cáncer Med* 2017; 6: 12-25.

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

46. Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Vacuna profiláctica tetravalente contra el virus del papiloma humano (tipos 6, 11, 16 y 18) L1 de partículas similares al virus en mujeres jóvenes: un ensayo de eficacia de fase II multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. *Lancet Oncol* 2005; 6: 271-278.

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[ISI](#)

[Google Académico](#)

47. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, et al. Alta eficacia sostenida de una vacuna profiláctica tetravalente contra el virus del papiloma humano tipos 6/11/16/18 L1 de partículas similares al virus durante 5 años de seguimiento. *Hno. J Cáncer* 2006; 95: 1459-1466.

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[ISI](#)

[Google Académico](#)

48. Garland SM, Hernández-Ávila M, Wheeler CM, Pérez G, Harper DM, Leodolter S, et al. La vacuna cuadrivalente contra el virus del papiloma humano para prevenir enfermedades anogenitales. *N Engl J Med* 2007; 356: 1928-1943.

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[ISI](#)

[Google Académico](#)

49. Grupo de Estudio Futuro II. Eficacia profiláctica de una vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano (VPH) en mujeres con evidencia virológica de infección por VPH. *J Infect Dis* 2007; 196: 1438-1446.

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

50. Muñoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonogo J, Ault K, et al. Seguridad, inmunogenicidad y eficacia de la vacuna recombinante tetravalente contra el virus del papiloma humano (tipos 6, 11, 16, 18) en mujeres de 24 a 45 años: un ensayo aleatorizado, doble ciego. *Lanceta* 2009; 373: 1949-1957.

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[ISI](#)

[Google Académico](#)

51. Castellsague X, Muñoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonogo J, Ault K, et al. Seguridad, inmunogenicidad y eficacia al final del estudio de la vacuna recombinante tetravalente contra el VPH (tipos 6, 11, 16, 18) en mujeres adultas de 24 a 45 años. *Hno. J Cáncer* 2011; 105: 28-37.

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

52. Yoshikawa H, Ebihara K, Tanaka Y, Noda K. Eficacia de la vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano (tipos 6, 11, 16 y 18) (GARDASIL) en mujeres japonesas de 18 a 26 años. *Ciencia del cáncer* 2013; 104: 465-472.

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

53. Wei L, Xie X, Liu J, Zhao Y, Chen W, Zhao C, et al. Eficacia de la vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano contra la infección persistente y la enfermedad genital en mujeres chinas: un ensayo aleatorizado, controlado con placebo con un seguimiento de 78 meses. *Vacuna* 2019; 37(27): 3617-3624.

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

54. Yudkin JS, Lipska KJ, Montori VM. La idolatría de la madre sustituta. *BMJ* 2011; 343: d7995-d7995.

[GO TO REFERENCE](#)

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

55. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, Aaltonen R, Cárdenas J, Hernandez, et al. Curso clínico de neoplasia intraepitelial cervical grado 2 no tratada bajo vigilancia activa: revisión sistemática y metanálisis. *BMJ* 2018; 360: k499-k499.

[GO TO REFERENCE](#)

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

56. Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernández-Ávila M, Wheeler CM, et al. Impacto de la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) - 11/06/16/18 en todas las enfermedades genitales asociadas al VPH en mujeres jóvenes. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 325–339.

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

57. Pagliusi SR, Aguado MT. Eficacia y otros hitos para la introducción de la vacuna contra el virus del papiloma humano. *Vacuna* 2004; 23: 569–578.

[GO TO REFERENCE](#)

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[ISI](#)

[Google Académico](#)

58. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Distribución del tipo de virus del papiloma humano en el cáncer de cuello uterino invasivo y lesiones cervicales de alto grado: una actualización del metanálisis. *Int J Cáncer* 2007; 121: 621–632.

[GO TO REFERENCE](#)

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[ISI](#)

[Google Académico](#)

59. Kjaer SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Riesgo absoluto a largo plazo de neoplasia intraepitelial cervical de grado 3 o peor después de la infección por el virus del papiloma humano: papel de la persistencia. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 1478-1488.

[GO TO REFERENCE](#)

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

60. Harper DM, DeMars LR. Vacunas contra el VPH: una revisión de la primera década. *Gynecol Oncol* 2017; 146: 196–204.

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

61. Grupo de Estudio Futuro II. Vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano para prevenir lesiones cervicales de alto grado. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915-1927.

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[ISI](#)

[Google Académico](#)

62. Sow PS, Watson-Jones D, Kiviat N, Changalucha J, Mbaye KD, Brown J, et al. Seguridad e inmunogenicidad de la vacuna con adyuvante AS04 contra el virus del papiloma humano 16/18: un ensayo aleatorizado en niñas y mujeres jóvenes africanas seronegativas al VIH de 10 a 25 años. *J Infect Dis* 2013; 207: 1753-1763.

[GO TO REFERENCE](#)

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

63. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernández-Ávila M, Wheeler CM, et al. El impacto de la vacuna de partículas similares al virus L1 tetravalente contra el virus del papiloma humano (VPH; tipos 6, 11, 16 y 18) sobre la infección y la enfermedad debida a tipos de VPH oncogénicos no vacunales en mujeres de entre 16 y 26 años que generalmente no han recibido VPH. *J Infect Dis* 2009; 199: 926–935.

[GO TO REFERENCE](#)

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[ISI](#)

[Google Académico](#)

64. Weinberger DM, Malley R, Lipsitch M. Reemplazo de serotipo en la enfermedad después de la vacunación neumocócica. *Lanceta* 2011; 378: 1962-1973.

[GO TO REFERENCE](#)

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[ISI](#)

[Google Académico](#)

65. Salud pública de Inglaterra. *Detección cervical: descripción general del programa*. Consulte <https://www.gov.uk/guidance/cervical-screening-programme-overview> (2015, consultado por última vez el 28 de octubre de 2017).

[GO TO REFERENCE](#)

[Google Académico](#)

66. Forzar USPST. *Detección del cáncer de cuello uterino del Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE. UU. Recomendación final archivada*. Consulte <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/cervical-cancer-screening#consider> (2013, consultado por última vez el 26 de mayo de 2019).

[GO TO REFERENCE](#)

[Google Académico](#)

67. Eklund C, Forslund O, Wallin KL, Zhou T, Dillner J. Network WHOHPL. El estudio global de competencia de 2010 sobre el genotipado del virus del papiloma humano en vacunología. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 2289–2298.

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

68. Dillner J. La respuesta serológica a los virus del papiloma. *Semin Cáncer Biol* 1999; 9: 423–430.

[GO TO REFERENCE](#)

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[ISI](#)

[Google Académico](#)

69. Pollock KG, Kavanagh K, Potts A, Love J, Cuschieri K, Cubie H, et al. Reducción de anomalías cervicales de bajo y alto grado asociadas con una alta aceptación de la vacuna bivalente contra el VPH en Escocia. *Hno. J Cáncer* 2014; 111: 1824–1830.

[IR A REFERENCIA](#)

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

70. Palmer T, Wallace L, Pollock KG, Cuschieri K, Robertson C, Kavanagh K, et al. Prevalencia de la enfermedad cervical a los 20 años después de la inmunización con la vacuna bivalente contra el VPH a los 12-13 años en Escocia: estudio poblacional retrospectivo. *BMJ* 2019; 365: 11161–11161.

[IR A REFERENCIA](#)

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

71. Neville FG, McEachran J, Alemán-Díaz A, Whitehead R, Cosma A, Currie D, et al. Tendencias en el comportamiento sexual de los jóvenes de 15 años en Escocia: 2002-2014. *Eur J Salud Pública* 2017; 27: 835–839.

[IR A REFERENCIA](#)

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

72. Estadísticas Nacionales. Estadísticas del programa escocés de detección cervical 2017/18. Consulte <https://www.isdscotland.org/Health-Topics/Cancer/Publications/2018-09-04/2018-09-04-Cervical-Screening-Report.pdf> (2018, consultado por última vez el 22 de abril de 2019).

[IR A REFERENCIA](#)

[Google Académico](#)

73. Wilyman J. Los programas de vacunación contra el VPH no han demostrado ser rentables en países con pruebas de Papanicolaou y cirugía integrales. *Cáncer por agente infectante* 2013; 8: 21–21.

[IR A REFERENCIA](#)

[referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

74. Salud pública de Inglaterra. *Detección cervical: guía de implementación para la detección primaria del VPH*. Consulte <https://www.gov.uk/government/publications/cervical-screening-primary-hpv-screening-implementation/cervical-screening-implementation-guide-for-primary-hpv-screening> (2019, consultado por última vez el 29 de marzo de 2019).).

[IR A REFERENCIA](#)

[Google Académico](#)

Material suplementario

Revista de la Real Sociedad de Medicina

Archivos de material complementario

Encuentre el siguiente material complementario visualizado y disponible para descargar a través de Figshare en el cuadro de visualización a continuación. Cuando hay más de un elemento, puede desplazarse por cada pestaña para ver cada elemento por separado.

Tenga en cuenta que todo el material complementario tiene la misma licencia que el artículo al que está asociado aquí.