

Módulo 3: Vacunas contra el VPH:

Estado actual de la ciencia

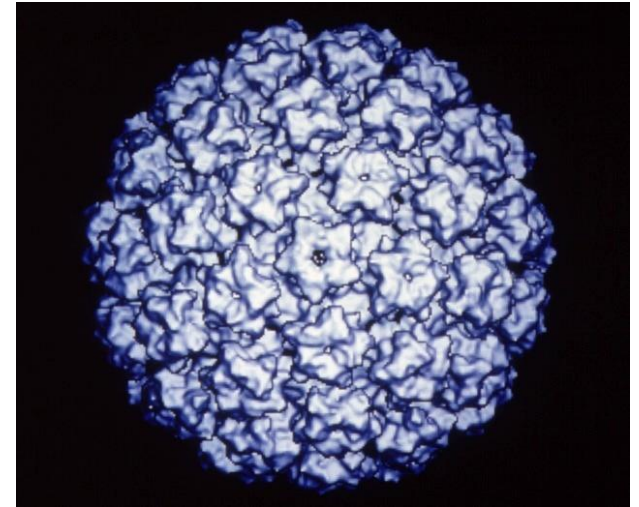


Prevencion primaria del VPH: Pautas para docentes

Francisco García, MD, MPH
Director & Chief Medical Officer

¿Qué es el VPH?

- Es un virus que infecta la piel y tejidos mucosos
- Se transmite fácilmente mediante contacto
- Está clasificado como un carcinógeno
- La mayoría de personas serán infectados por lo menos por un tipo de VPH durante sus vidas



VPH

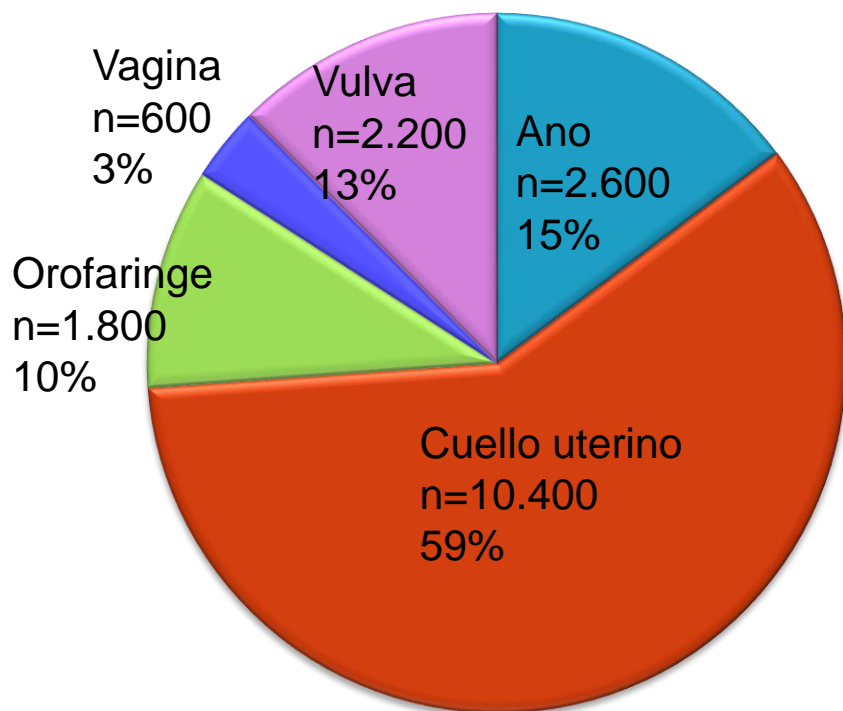
Alcance de la enfermedad

Alcance del VPH, EE.UU., 2013¹

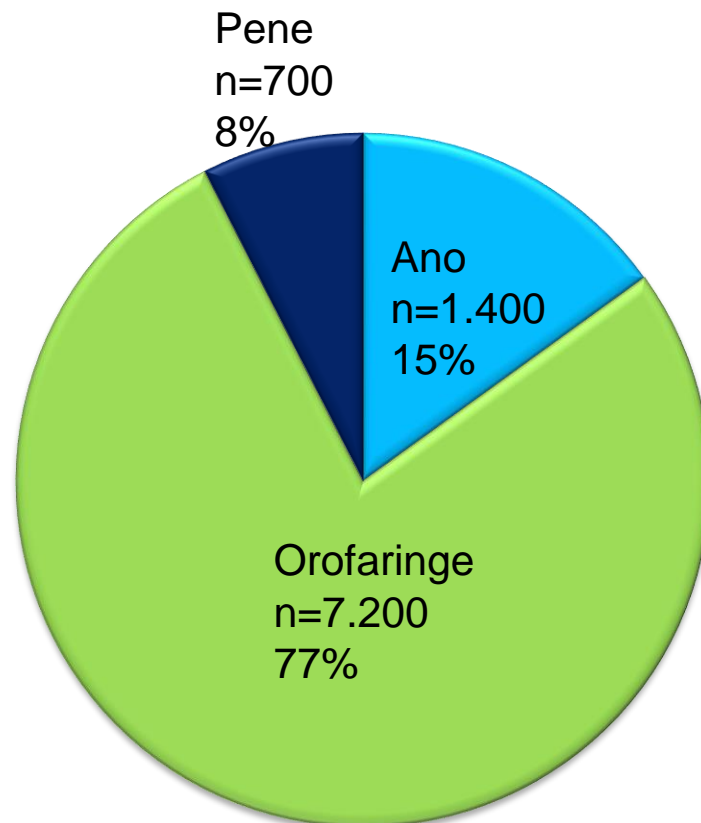
- 79 millones de estadounidenses infectados con VPH
- 14 millones de infecciones de VPH nuevas al año
- Cerca del 40% de las mujeres entre las edades de 20 y 24 años han sido infectadas con algún tipo de VPH de alto riesgo (hrHPV)

Cánceres asociados con VPH por tipo²

Número promedio de nuevos cánceres asociados con VPH, por sexo, EE.UU., 2006-2010



Mujeres (n = 17.600)



Hombres (n = 9.300)

Cánceres en mujeres en los EE.UU., 2015⁴

| Cáncer | Casos | Muertes |
|--------------------|---------|---------|
| Pulmón y bronquios | 105.590 | 71.660 |
| Mama | 231.840 | 40.290 |
| Colon | 47.200 | 23.600 |
| Ovario | 21.290 | 14.180 |
| Páncreas | 24.120 | 19.850 |
| Cuello uterino | 12.900 | 4.100 |

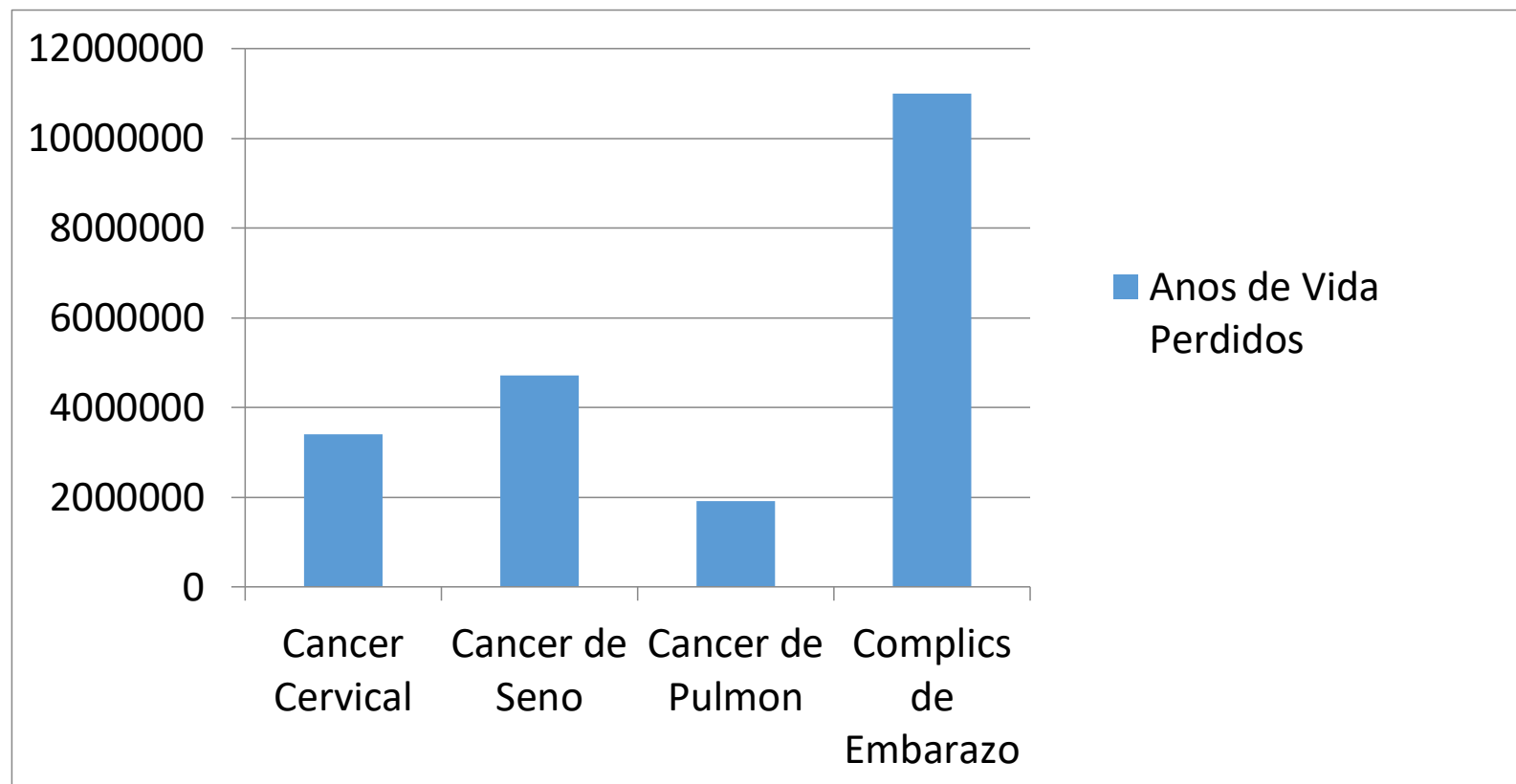
Cáncer invasor del cuello uterino

Impacto global, 2012⁶

- Cáncer de cuello uterino: 4^{to} tipo de cáncer más común en mujeres
- Causa principal de muertes por cáncer en muchos países en desarrollo
- Cantidad estimada de casos de cáncer de cuello uterino = 527.600
- Cantidad estimada de muertes por cáncer de cuello uterino = 265.700

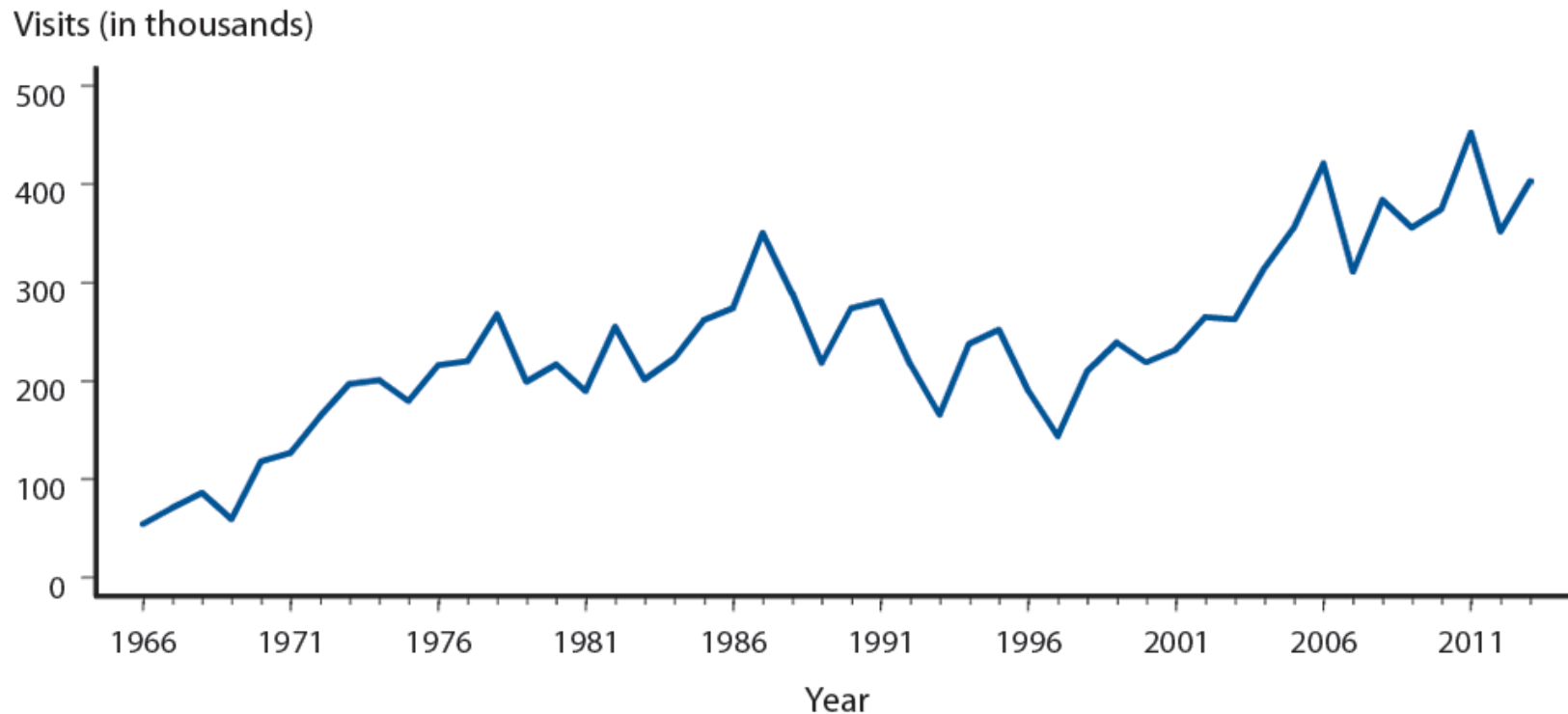
Años de vida perdidos en mujeres

Impacto global, 2000⁷



Condiloma genital

Visitas de consulta médica, 1966-2013⁸



Riesgos del VPH en hombres

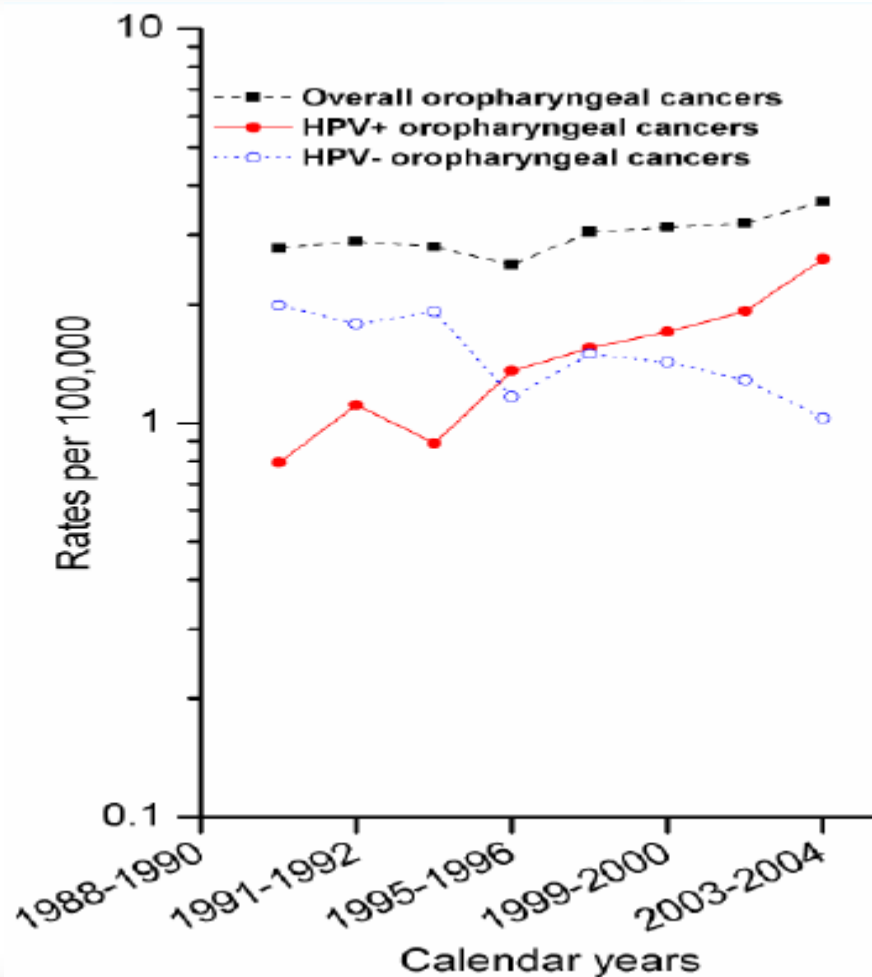
¿Por qué queremos proteger a los niños del VPH?

- Cáncer orofarínge
- Cáncer anal
- Cáncer de pene
- Condiloma genital

Incidencia de cáncer orofaríngeo¹⁰

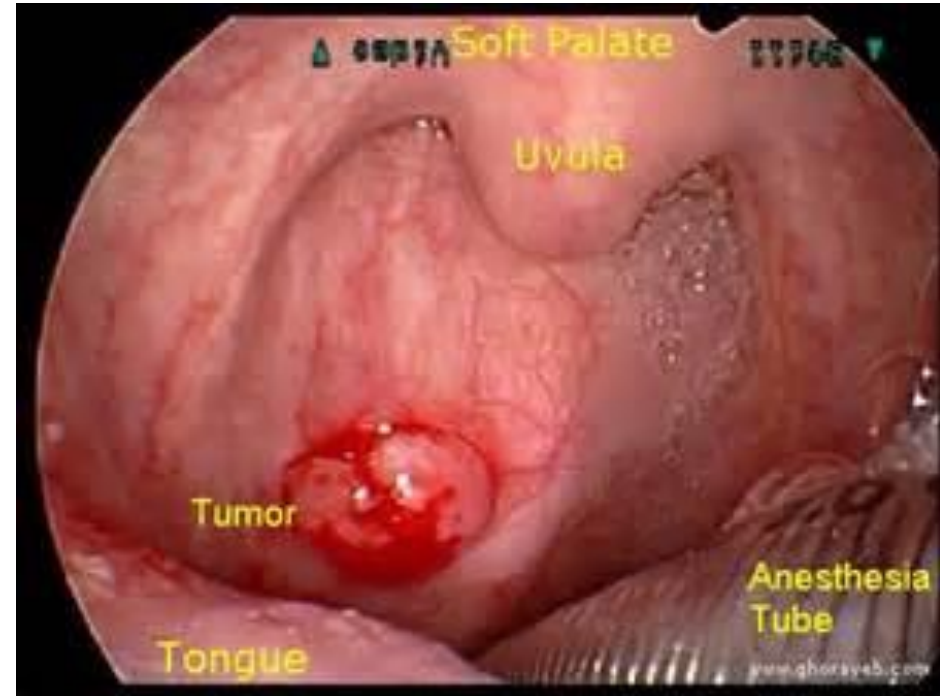
En los últimos 20 años:

- Los cánceres relacionados con fumar y beber alcohol disminuyeron por 50%
- Los cánceres asociados con el VPH aumentaron por 225%



Cáncer orofaríngeo¹⁰

- 11.000 casos al año;
7.000 casos en hombres
- Será más común que el cáncer de cuello uterino para el 2020
- Aumento en incidencia y cambios demográficos de pacientes debido al VPH



Cortesía de Bechara Ghorayeb, MD
<http://www.ghorayeb.com/OropharyngealCarcinoma.html>

Transmisión y adquisición del VPH

Transmisión y adquisición del VPH

- Casi todo el mundo estará expuesto al VPH.
- La mayoría de estas infecciones se resuelven espontáneamente.
- Otras infecciones persisten.
- Algunas se reactivan décadas después de la infección inicial.

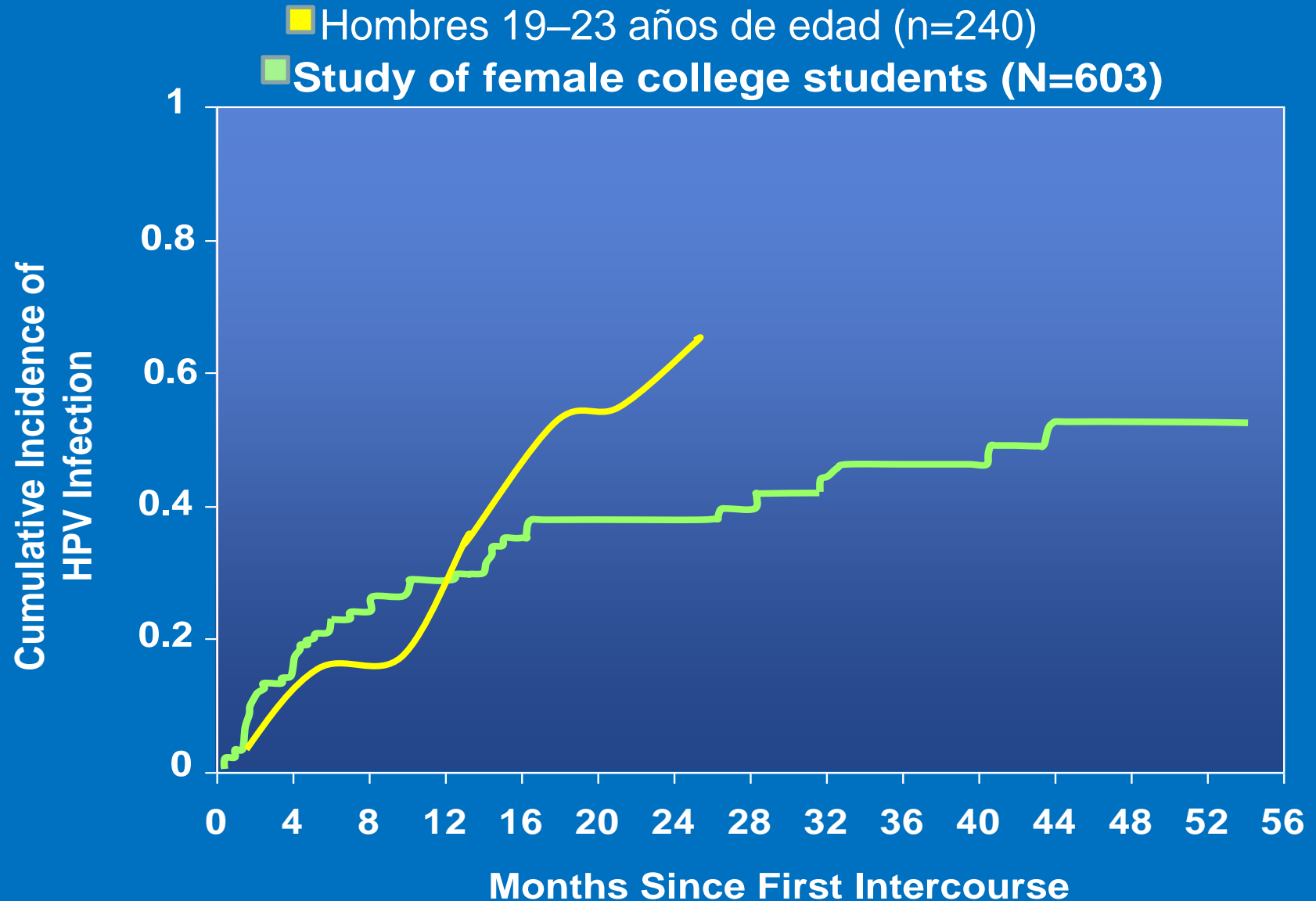
Riesgo vitalicio estimado de infección de VPH¹¹

- Hombres: 70-98%
- Mujeres: 54-95%
- Consistente con los datos serológicos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés)

El VPH puede transmitirse sin "tener sexo"¹⁴

- Se ha detectado VPH en mujeres antes de tener su primera relación vaginal; los índices varían entre 9% y 46%, según el estudio.
- 70% de estas mujeres reportaron contacto sexual sin coito que podría explicar la transmisión genital.

Adquisición rápida de VPH tras la iniciación de actividad sexual^{15, 16}



From Winer RL, Lee S-K, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol.* 2003;157:218–226. Reprinted with the permission of Oxford University Press.

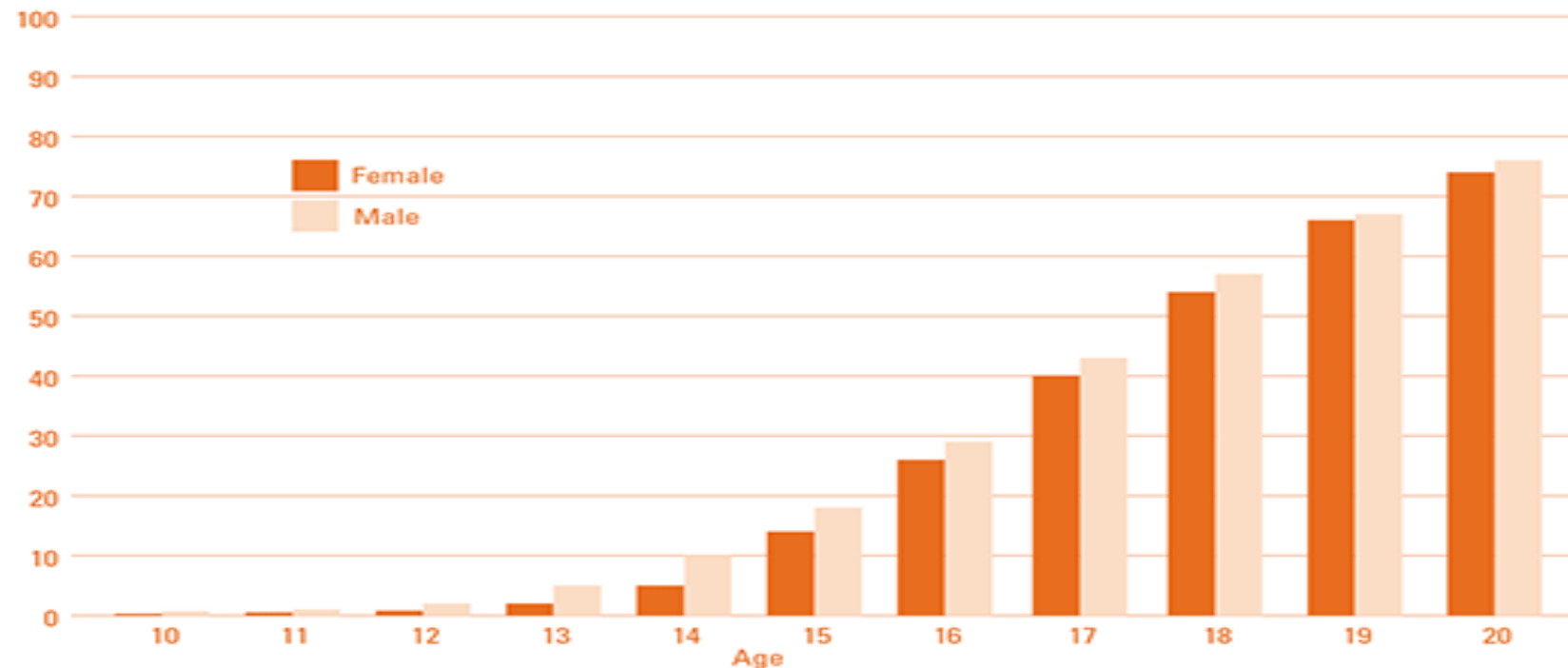
Fundamentos para la vacunación temprana

Protección antes de exposición al VPH¹⁷

Teen Sexual Activity

Adolescence is a time of rapid change.

% of adolescents who have had sex by each age



www.guttmacher.org

Es posible que el VPH nunca desaparezca¹⁸⁻²⁴

- 700 mujeres, edades 35-60 años
- Solo 13% de las infecciones incidentes se atribuyen a nuevas parejas sexuales
- 85% de las infecciones incidentes ocurrieron durante periodos de abstinencia o monogamia

La vacunación temprana puede evitar la infección iniciales.

Recomendaciones, seguridad, efecto y tasas de vacunación

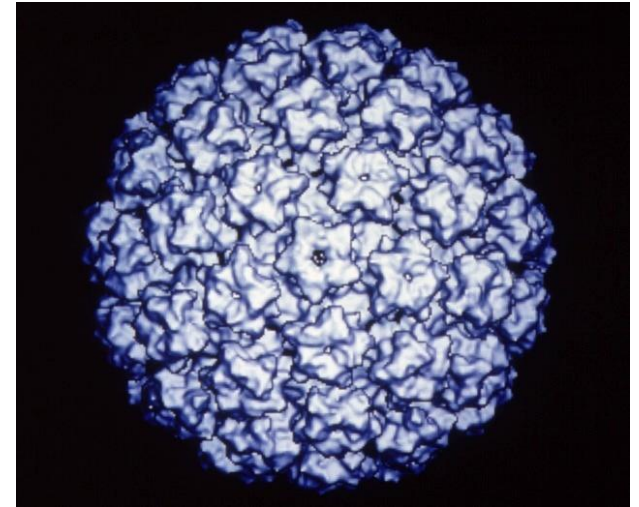
Datos actuales sobre las vacunas contra el VPH

Objetivos

- Cambios generales
- Recomendaciones del 2015
- Resultados de estudios bivalentes, tetravalentes, nonavalentes, y en hombres
- Eficacia "en el mundo real" en estudios poblacionales
- Seguridad
- Duración de inmunidad
- Costo efectividad

Vacunas profilácticas contra el VPH

- Proteínas cápside L1 recombinantes que forman partículas parecidas al virus (VLP)
- No infecciosas, no oncogénicas
- Producen niveles más altos de anticuerpos neutralizantes que las infecciones naturales



VLP de VPH

Vacunas contra VPH disponibles, EEUU, 2015^{25, 26}

| | Bivalentes (2v) | Tetravalentes (4v) | Nonavalentes (9v) |
|---|---|---|---|
| Fabricante | GlaxoSmithKline | Merck | Merck |
| Tipos de VLP L1 | 16, 18 | 6, 11, 16, 18 | 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 |
| Adyuvante | AS04 500 µg hidróxido de aluminio 50 µg 3-O-desacyl-4'- lípidido de monofosforil A | AAHS 225 µg sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo | AAHS 500 µg sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo |
| Grupos de edades aprobados (año) | Mujeres 9-25 años (2009) | Mujeres 9-26 años (2006) Varones 9-26 años (2009) | Mujeres 9-26 años (2014) Varones 9-26 años (2015) |

Recomendaciones para vacunas contra el VPH del Comité Asesor de Prácticas de Inmunización (ACIP), 2015²⁷

- Vacunación recomendada para niños y niñas de 11 o 12 años de edad. (Vacunas puede iniciarse a los 9 años de edad).
- No previamente vacunados se apoya hasta los 26 años en mujeres y hasta los 21 años en varones.
- Considere vacunar hasta los 26 años en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y aquellos que están inmunocomprometidos (incluidos aquellos infectados con VIH).

| Fórmula indicada por sexo | | | |
|---------------------------|-------|-------|-------|
| | 9vHPV | 4vHPV | 2vHPV |
| Mujeres | ✓ | ✓ | ✓ |
| Varones | ✓ | ✓ | |

Estudios clínicos finalizados

- Estudios de fase III de 2vHPV y 4vHPV finalizados:
 - 2vHPV: PATRICIA
 - 4vHPV: FUTURE I, II
 - 4vHPV en varones
- Resultados preliminares de 9vHPV fase III reportados en 2015

Diseños de estudios clínicos fase III

2vHPV, 4vHPV y 9vHPV28²⁸

- Extensos estudios clínicos prospectivos cegados y aleatorios.
- Usualmente con sujetos al final de la adolescencia hasta mediados de sus 20 años
- Criterios de evaluación: infección incidente, infección persistente o enfermedad clínica
- Prevención del cáncer invasor no es un criterio de valoración viable
- Población sin infección previa por VPH asemeja la vacunación en población de adolescencia temprana

Resultados de estudios clínicos fase III: 2vHPV²⁹

- Aproximadamente 18.000 mujeres observadas por 4 años
- En población sin evidencias de infección previa,
 - Previene 100% del NIC 3 causado por VPH-16 o 18
 - Alto nivel de eficacia contra NIC de menor grado causado por VPH-16 o 18

Estudios clínicos fase III: 4vHPV³⁰

- Aproximadamente 17.000 mujeres observadas (2 estudios clínicos diferentes)
- En población sin evidencias de infección previa,
 - Previene 100% del NIC 3 causado por VPH-16 o 18
 - Previene 96,4% de condiloma genital causado por VPH-6 o 11

Estudios clínicos fase III en varones: 4vHPV

- 4.000 hombres observados³¹
 - Evaluando enfermedad genital externa
 - En población sin evidencias de infección previa
 - Efectividad de 90,4% contra enfermedad causadas por VPH-16, 18, 6 o 11
- En hombres que tienen sexo con hombres³²
 - Previene 74,9% de casos de neoplasia anal intraepitelial 2/3

Eficacia preliminar de 9vHPV³⁹

- El estudio clínico comparó la 9vHPV y la 4vHPV
- No fue controlado por placebo
- Aproximadamente 18.000 mujeres
- Efectividad de 96,7% VPH-31, 33, 45, 52 y 58
- No hay evidencia de inferioridad en respuesta inmunológica a VPH 16, 18, 6, 11 entre las dos vacunas

Seguridad de la vacuna contra el VPH

Seguridad de la vacuna contra el VPH⁴⁰

- Los efectos adversos más comunes son leves
- Entre los eventos adversos graves reportados no hay un patrón que sugiriera problemas relacionados específicamente con la vacuna contra el VPH
- 75 millones de dosis de vacuna contra el VPH distribuidas en EEUU desde 2006; la gran mayoría con 4vHPV

Datos de seguridad a largo plazo para la vacuna contra el VPH⁴¹

No aumenta el riesgo de:

- Reacciones alérgicas, anafilaxia, síndrome de Guillain-Barré, derrame cerebral, coágulos, apendicitis, o convulsiones (comparado con personas sin vacunar u otros que recibieron otras vacunas, 2011)
- Coágulos o eventos adversos relacionados con el sistema inmune o sistema nervioso central (casi 1 millón de niñas, 2013)
- Tromboembolio venosa o coágulos (>1 millón de mujeres, 2014)
- Trastornos autoinmunes (2 estudios, 2012, 2014)
- Esclerosis múltiple u otras enfermedades desmielinizantes (2015)
- Síndrome de taquicardia ortostática postural o síndrome de dolor regional complejo (2015)

Posibles asociaciones:

- Infecciones cutáneas en el área de inyección y desmayos (2012)

Estudios de monitoreo de seguridad

Trastornos autoinmunes

Sin aumento en el riesgo de trastornos autoinmunes

| Estudio | Sujetos | Trastornos autoinmunes (núm.) |
|--|---------------------------------------|-------------------------------|
| EEUU⁴² | 189.629 mujeres vacunadas | 16 |
| Dinamarca y Suecia⁴³ | 296.826 mujeres vacunadas | 23* |
| Francia⁴⁴ | 1.365 (269 casos, 1.096 controles) | 6 |

*Se identificaron cinco trastornos neurológicos.

Estudios de monitoreo de seguridad

*Embarazo y enfermedades neurológicas*⁴⁵⁻⁴⁷

- No hubo riesgos con la administración no intencional durante el embarazo.
- No hubo aumento en el riesgo de trastornos neurológicos (esclerosis múltiple, enfermedades desmielinizantes) en 789.082 mujeres vacunadas en Dinamarca.

Seguridad y tolerabilidad de la vacuna 9vHPV

Niños y niñas, edades 9-15 años⁴⁸

- La vacuna 9vHPV fue generalmente bien tolerada en mujeres de edades 16-26 años, niños y niñas de edades 9-15 años
- Los eventos adversos de la vacuna se atribuyen a molestias en el área de inyección
 - La mayoría de estas molestias fueron de intensidad leve o moderada
 - Las experiencias o resultados adversos relacionados con la vacuna son poco frecuentes

Seguridad y tolerabilidad de la vacuna 9vHPV

Niños y niñas, edades 9-15 años (continuación)⁴⁸

- El perfil de eventos adversos es generalmente comparable a la vacuna 4vHPV
 - Incidencia mayor de experiencias adversas en el área de inyección en los días 1-15 (90,8%) comparado con la 4vHPV (85,1%)
 - Eventos adversos de la 9vHPV comparable entre niñas (83,9%), niños (75,5%) y mujeres (87,1%)

Posible impacto de la vacuna 9vHPV

Tipos de VPHag asociados con NIC de alto grado*³⁴

| Tipo de VPH | NIC2 | NIC 3/AIS |
|-------------------------|-------|-----------|
| VPH-16 y 18 | 37,7% | 63,5% |
| VPH-31, 33, 45, 52 y 58 | 27,6% | 22,7% |

*N=aproximadamente 8.500 mujeres de EEUU

AIS, adenocarcinoma in situ

Tipos de VPH de alto riesgo (VPHar) asociados con citologías normales, lesiones de bajo grado del cuello uterino*³³

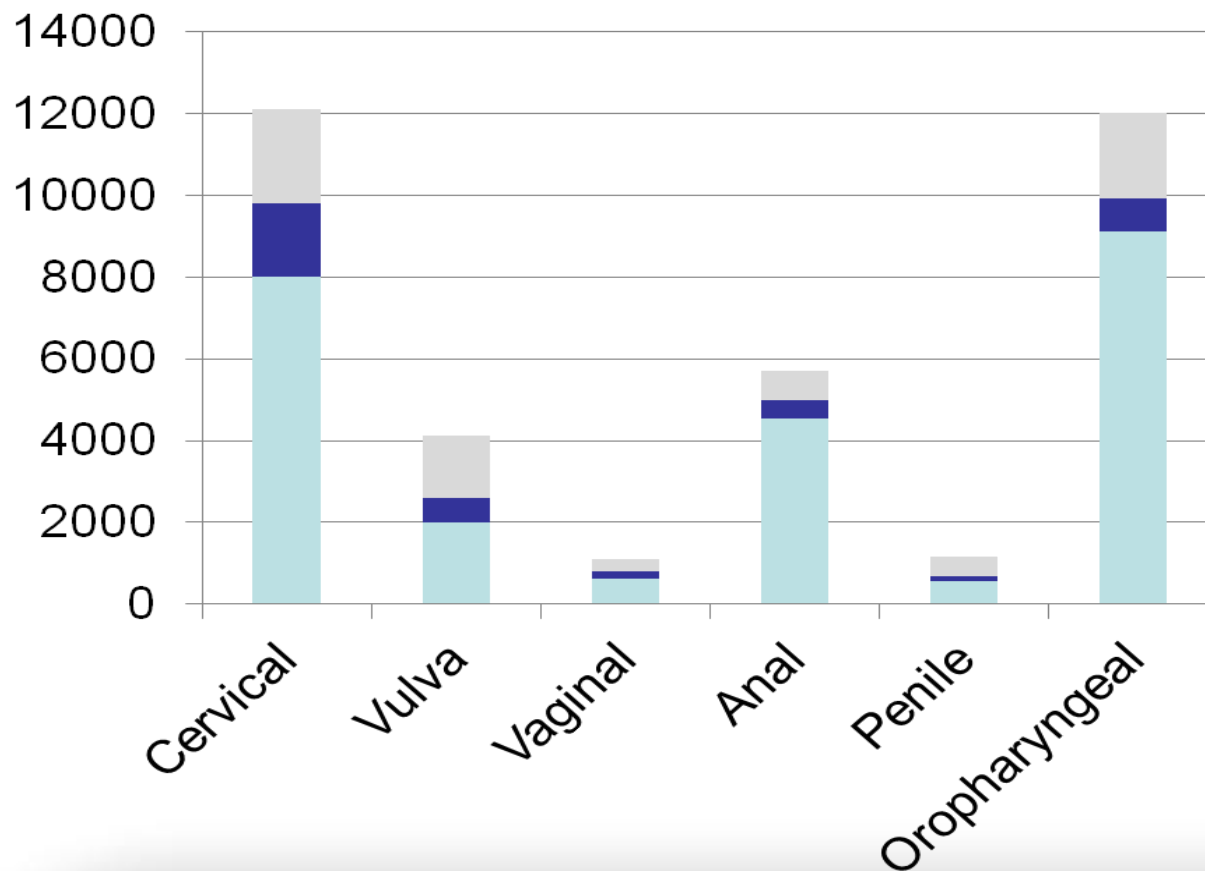
| Tipo de VPH | Citología normal/ VPH+ | "Bajo grado" (Citología ASC-US o LSIL, NIC 1) |
|-------------------------|---------------------------|---|
| VPH-16 y 18 | 35,8% | 34,2% |
| VPH-31, 33, 45, 52 y 58 | 28,1% | 37,0% |

*Estudios con N=54, aproximadamente 29.000 mujeres norteamericanas

ASC-US = células escamosas atípicas de importancia no determinada

LSIL = neoplasia intraepitelial escamosa de bajo grado

Posible impacto de la vacuna 9vHPV, por tipo de cáncer, EE.UU., 2015³⁵



9vHPV aumenta la prevención de cáncer por 14% en mujeres y 4% en hombres.

■ other
■ HPV 31/33/45/52/58
■ HPV 16/18

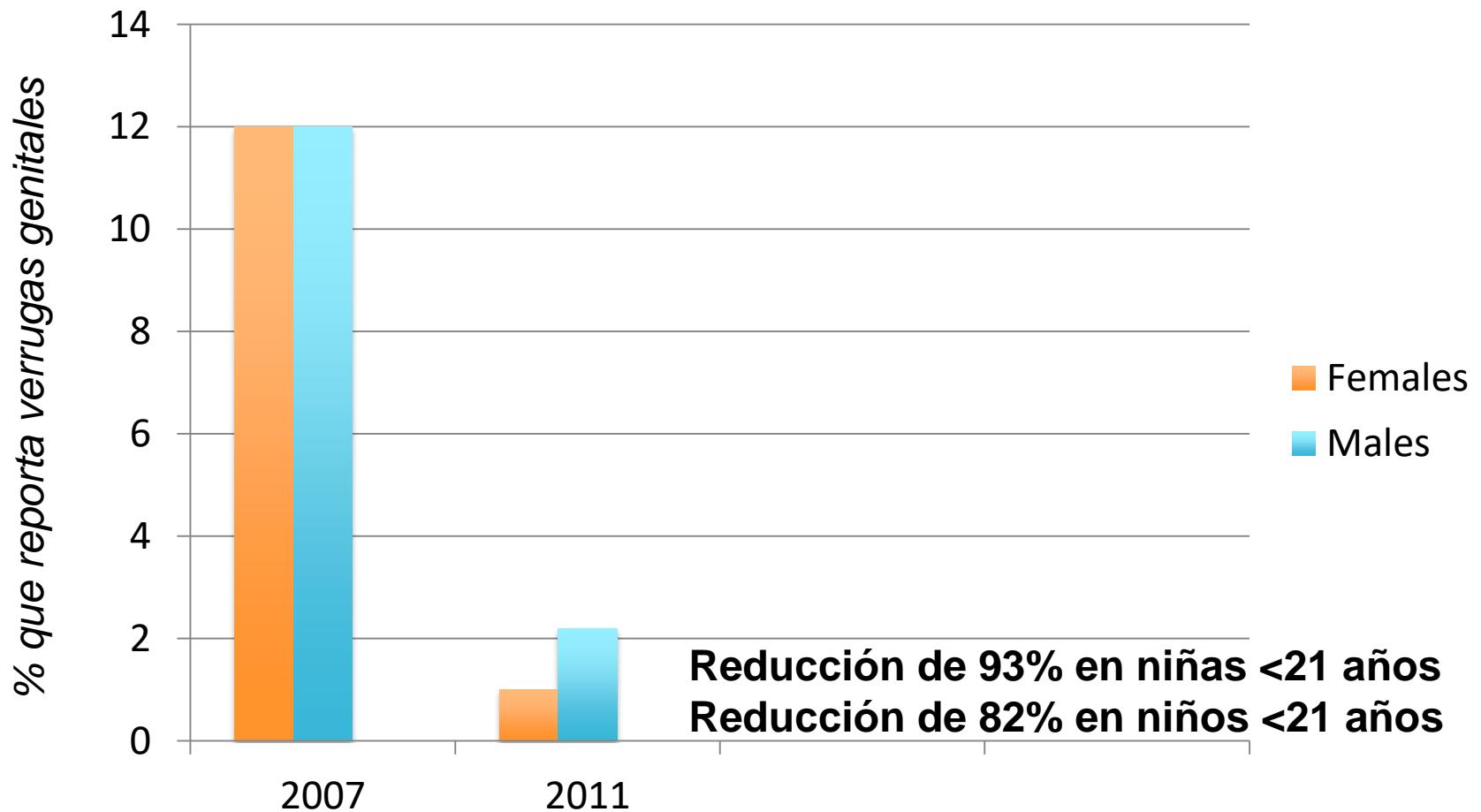
Efecto poblacional, duración de inmunidad, y otros temas

Estudios poblacionales estimando el efecto de la vacuna contra el VPH

- 7 años tras iniciar el programa de vacunas en Australia, los condilomas genitales en mujeres jóvenes son “infrecuentes”.⁴⁹
- Estudio danés muestra reducción de 15-42% en NIC 2+ en un registro poblacional.⁵⁰
- 4 años después del inicio, hay reducción de 56% en la prevalencia del VPH-16, 18, 6 y 11 en mujeres adolescentes en EEUU.⁵¹

Condiloma genital casi desaparece en Australia luego de introducir la vacuna contra el VPH

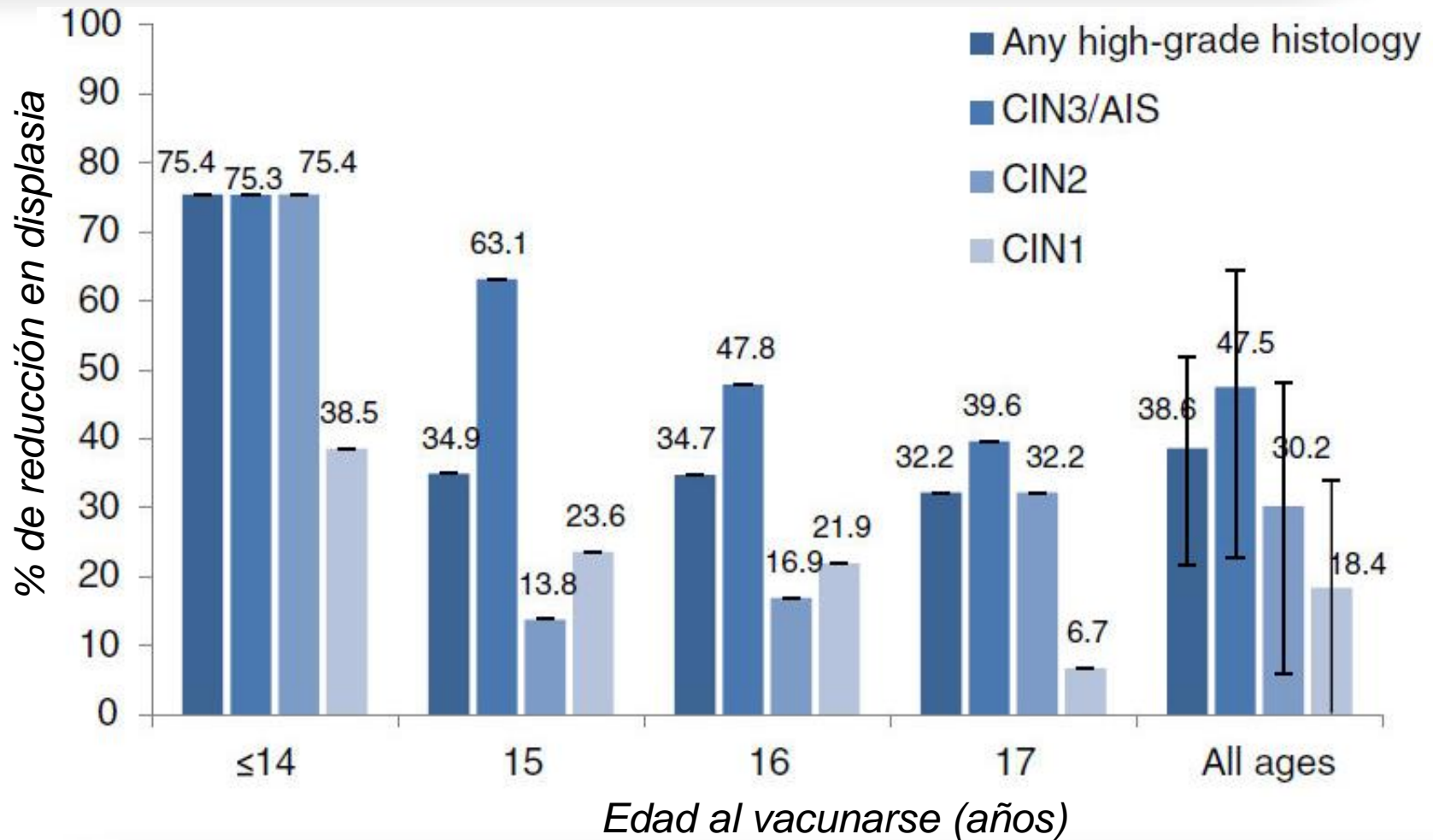
Tasa de vacunación de 70% en mujeres ⁵²



©2013 by British Medical Journal Publishing Group

Efectividad aumenta en los grupos vacunados a más temprana edad⁵³

Reducción en displasia cervical, por edad al vacunarse



AIS = adenocarcinoma in situ

Sin vacunas, alcance anual de enfermedad genital relacionada con el VPH en mujeres de EEUU^{4, 56-59}

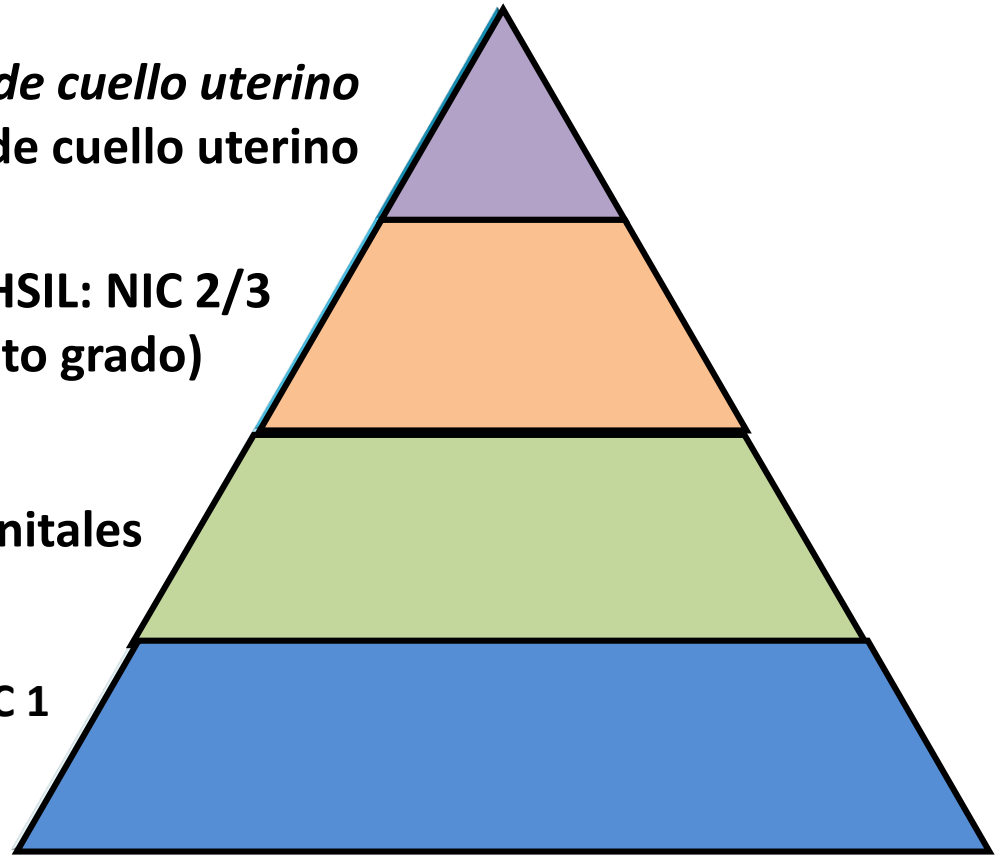
4.100 muertes por cáncer de cuello uterino

12.900 casos nuevos de cáncer de cuello uterino

**330.000 casos nuevos de HSIL: NIC 2/3
(displasia cervical de alto grado)**

1 millón casos nuevos de verrugas genitales

**1,4 millones de casos nuevos de LSIL: NIC 1
(displasia cervical de bajo grado)**



3 millones de casos, \$8,000 millones

Alcance y costos proyectados con vacunación generalizada contra el VPH ^{53,55}

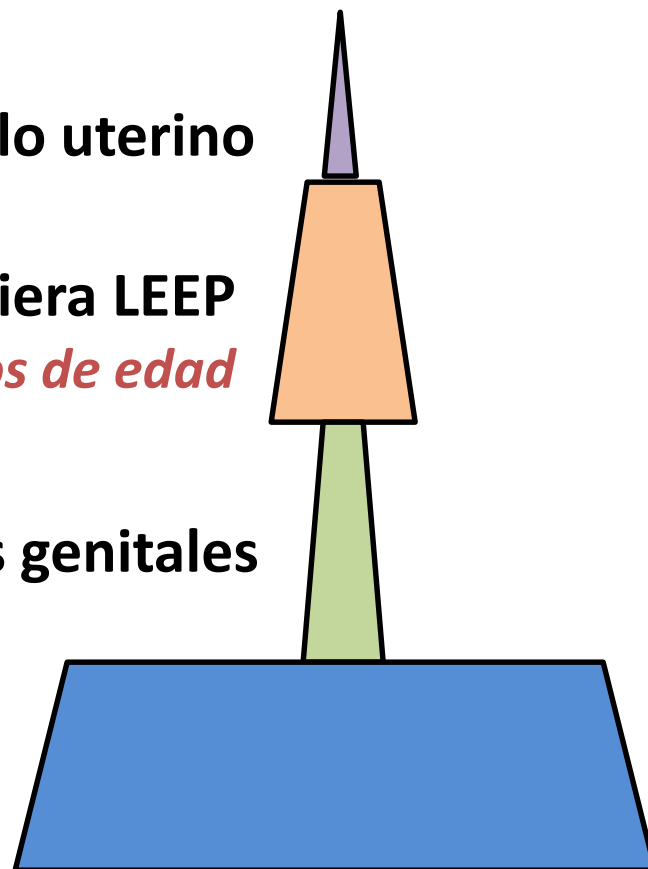
Cáncer de cuello uterino

Reducción de 46% en NIC 2/3 que requiera LEEP

75% si se vacuna antes de los 14 años de edad

Reducción de 93% en verrugas genitales

Reducción de 35% en NIC 1



Duración de inmunidad tras la vacuna contra el VPH

*Respuesta inmune del huesped*⁶²⁻⁶⁴

- La vacunación contra VPH induce células B de memoria y anticuerpos neutralizantes.
- En un estudio comparativo, las 2vHPV tenían niveles más altos de anticuerpos y células B de memoria que las 4vHPV.
- En 2 estudios de 4vHPV, se observó una respuesta anamnésica a la reexposición con VLP de VPH; este mecanismo probablemente es memoria inmunitaria.

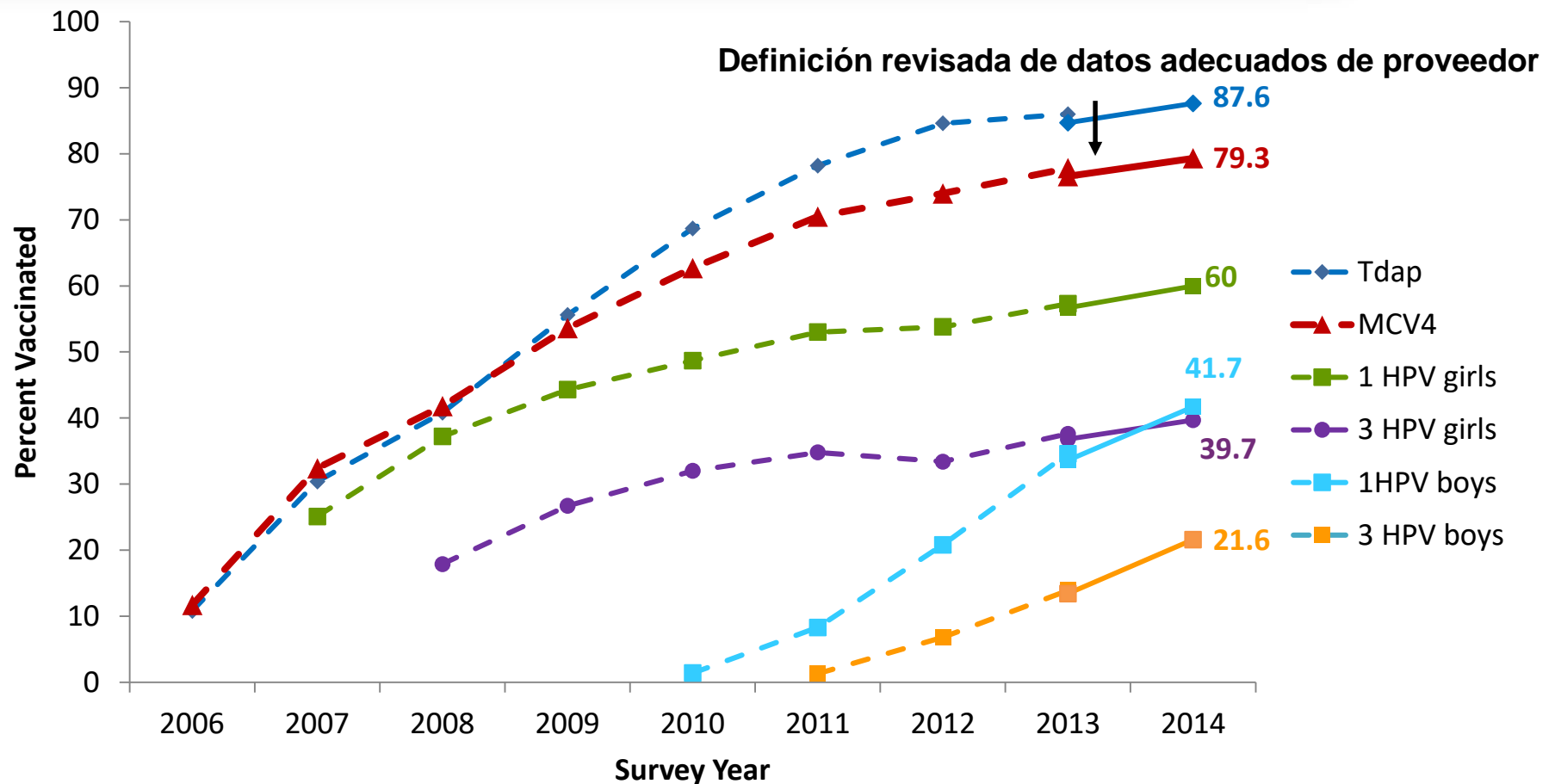
Vacuna contra el VPH

- El VPH es ubicuo.
- El VPH causa varios tipos de cáncer.
- Las vacunas contra el VPH son seguras.
- La vacunación contra el VPH es efectiva.

¿Por qué no se ha vacunado todo el mundo aún?

Cobertura de vacunación en adolescentes

EE.UU., 2006-2014⁶⁷



MCV = vacuna antimeningocócica, Tdap = vacuna contra tétano, difteria y tos ferina

Referencias

1. Dunne EF, Markowitz LE, Saraiya M, et al. CDC grand rounds: reducing the burden of HPV-associated cancer and disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63(4):69–72.
2. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [erratum in *MMWR Recomm Rep*. 2014;63(49):1182]. *MMWR Recomm Rep*. 2014;63(RR-05):1–30.
3. Centers for Disease Control and Prevention. *HPV-associated cervical cancer rates by state*. CDC Web site. <http://www.cdc.gov/cancer/hpv/statistics/state/cervical.htm>. Updated March 27, 2014. Accessed March 3, 2016.
4. American Cancer Society. *Cancer facts & figures 2015*. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2015.
5. Centers for Disease Control and Prevention. *HPV-associated cervical cancer rates by race and ethnicity*. CDC Web site. <http://www.cdc.gov/cancer/hpv/statistics/cervical.htm>. Updated June 5, 2014. Accessed March 3, 2016.
6. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. *GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012*. IARC/WHO Web site. <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/cervix-new.asp>. Accessed March 3, 2016.
7. Yang BH, Bray FI, Parkin DM, Sellors JW, Zhang ZF. Cervical cancer as a priority for prevention in different world regions: an evaluation using years of life lost. *Int J Cancer*. 2004;109(3):418–424.
8. Centers for Disease Control and Prevention. *2013 Sexually transmitted diseases surveillance*. CDC Web site. <http://www.cdc.gov/std/stats13/figures/49.htm>. Accessed March 3, 2016.

Referencias (continuación)

9. Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, Watson M, Lowry DR, Markowitz LE. Estimates of the annual direct medical costs of the prevention and treatment of disease associated with human papillomavirus in the United States. *Vaccine*. 2012;30(42):6016–6019. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.07.056.
10. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol*. 2011;29:4294–4301.
11. Chesson HW, Dunne EF, Hariri S, Markowitz LE. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States. *Sex Transm Dis*. 2014;41(11):660–664. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000193.
12. Jemal A, Simard EP, Dorell C, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus (HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(3):175–201. doi: 10.1093/jnci/djs491.
13. Smelov V, Eklund C, Arroyo Mühr LS, Hultin E, Dillner J. Are human papillomavirus DNA prevalences providing high-flying estimates of infection? An international survey of HPV detection on environmental surfaces. *Sex Transm Infect*. 2013;89(8):627. doi: 10.1136/sextrans-2013-051280.
14. Shew ML, Weaver B, Tu W, Tong Y, Fortenberry JD, Brown DR. High frequency of human papillomavirus detection in the vagina before first vaginal intercourse among females enrolled in a longitudinal cohort study. *J Infect Dis*. 2013;207(6):1012–1015.
15. Winer RL, Lee S-K, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol*. 2003;157:218–216.

Referencias (continuación)

16. Partridge JM, Hughes JP, Feng Q, et al. Genital human papillomavirus infection in men: incidence and risk factors in a cohort of university students. *J Infect Dis.* 2007;196(8):1128–1136.
17. Guttmacher Institute. Fact sheet: American teens' sexual and reproductive health. Guttmacher Institute Web site. <http://www.guttmacher.org/pubs/FB-ATSRH.html>. May 2014. Accessed March 2, 2016.
18. Rositch AF, Burke AE, Viscidi RP, Silver MI, Chang K, Gravitt PE. Contributions of recent and past sexual partnerships on incident human papillomavirus detection: acquisition and reactivation in older women. *Cancer Res.* 2012;72(23):6183–6190. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2635.
19. Brotherton JM, Condon JR, McIntyre PB, Tabrizi SN, Malloy M, Garland SM. Human papillomavirus prevalence to age 60 years among Australian women prevaccination [published online ahead of print June 1, 2015]. *Sex Health.* doi: 10.1071/SH15035.
20. Fu TC, Fu Xi L, Hulbert A, et al. Short-term natural history of high-risk human papillomavirus infection in mid-adult women sampled monthly. *Int J Cancer.* 2015;137(10):2432–2442. doi: 10.1002/ijc.29602.
21. Korostil IA, Regan DG. The potential impact of HPV-16 reactivation on prevalence in older Australians. *BMC Infect Dis.* 2014;14:312. doi: 10.1186/1471-2334-14-312.
22. Brogaard KA, Munk C, Iftner T, Frederiksen K, Kjaer SK. Detection of oncogenic genital human papillomavirus (HPV) among HPV negative older and younger women after 7 years of follow-up. *J Med Virol.* 2014;86(6):975–982. doi: 10.1002/jmv.23914.
23. Roehr B. Presence of HPV in later life may represent reactivation, not reinfection. *BMJ.* 2012;345:e8517. doi: 10.1136/bmj.e8517.

Referencias (continuación)

24. Shew ML, Ermel AC, Tong Y, Tu W, Qadadri B, Brown DR. Episodic detection of human papillomavirus within a longitudinal cohort of young women. *J Med Virol*. 2015;87(12):2122–2129. doi: 10.1002/jmv.24284.
25. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Advisory Committee on Immunization Practices. *Summary report: February 26, 2015*. CDC Web site. <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/min-archive/min-2015-02.pdf>. Accessed March 2, 2016.
26. US Food and Drug Administration. *Gardasil 9*. FDA Web site. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm426445.htm>. December 21, 2015. Accessed March 2, 2016.
27. Petrosky E, Bocchini JA Jr, Hariri S, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(11):300–304.
28. Schiller JT, Castellague X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine*. 2012;30(suppl 5):F123–F138. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.04.108.

Referencias (continuación)

29. Apter D, Wheeler CM, Paavonen J, et al. Efficacy of human papillomavirus 16 and 18 (HPV-16/18) AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer in young women: final event-driven analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial. *Clin Vaccine Immunol*. 2015;22(4):361–373.
30. FUTURE I/II Study Group, Dillner J, Kjaer SK, et al. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;341:c3493. doi: 10.1136/bmj.c3493.
31. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med*. 2011;364(5):401–411. doi: 10.1056/NEJMoa0909537.
32. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*. 2011;365(17):1576–1585. doi: 10.1056/NEJMoa1010971.
33. Guan P, Howell-Jones R, Li N, et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int J Cancer*. 2012;131(10):2349–2359. doi: 10.1002/ijc.27485.

Referencias (continuación)

34. Hariri S, Unger ER, Schafer S, et al. HPV type attribution in high-grade cervical lesions: assessing the potential benefits of vaccines in a population-based evaluation in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(2):393–399. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0649.
35. Saraiya M, Unger ER, Thompson TD, et al. US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(6):djv086. doi: 10.1093/jnci/djv086.
36. Hernandez BY, Goodman MT, Unger ER, et al. Human papillomavirus genotype prevalence in invasive penile cancers from a registry-based United States population. *Front Oncol.* 2014;4:9. doi: 10.3389/fonc.2014.00009.
37. Steinau M, Saraiya M, Goodman MT, et al. Human papillomavirus prevalence in oropharyngeal cancer before vaccine introduction, United States. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(5):822–828. doi: 10.3201/eid2005.131311.
38. de Sanjose S, Bruni L, Alemany L. HPV in genital cancers (at the exception of cervical cancer) and anal cancers. *Presse Med.* 2014;43(12P2):e423–e428. doi: 10.1016/j.lpm.2014.10.001.
39. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med.* 2015;372(8):711–723. doi: 10.1056/NEJMoa1405044.
40. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA.* 2009;302(7):750–757. doi: 10.1001/jama.2009.1201.

Referencias (continuación)

41. Vichnin M, Bonanni P, Klein NP, et al. An overview of quadrivalent human papillomavirus vaccine safety: 2006 to 2015. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(9):983–991. doi: 10.1097/INF.0000000000000793.
42. Chao C, Klein NP, Velicer CM, et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med*. 2012;271:193–203. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02467.x
43. Arnheim-Dahlstrom, Pasternak B, Svanström H, Sparén P, Hviid A. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study *BMJ*. 2013;347: f5906.
44. Grimaldi-Bensouda L, Guillemot D, Godeau B, et al. Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects. *J Intern Med*. 2014;275: 398–408.
45. Descamps D, Hardt K, Spiessens B, et al. Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention: a pooled analysis of 11 clinical trials. *Hum Vaccin*. 2009;5(5):332–340.
46. Moro PL, Zheteyeva Y, Lewis P, et al. Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine (Gardasil) in pregnancy: adverse events among non-manufacturer reports in the Vaccine Adverse Event Reporting System, 2006-2013. *Vaccine*. 2015;33(4):519–522. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.11.047.
47. Scheller NM, Svanstrom H, Pasternak B, et al. Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. *JAMA*. 2015;313(1):54–61.

Referencias (continuación)

48. Van Damme P, Olsson SE, Block S, et al. Immunogenicity and safety of a 9-valent HPV vaccine. *Pediatrics*. 2015;136(1):e28–e39. doi: 10.1542/peds.2014-3745.
49. Chow EP, Danielewski JA, Fehler G, et al. Human papillomavirus in young women with *Chlamydia trachomatis* infection 7 years after the Australian human papillomavirus vaccination programme: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(11):1314–1323. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00055-9.
50. Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Junge J, Munk C, Kjaer SK. Incidence of cervical lesions in Danish women before and after implementation of a national HPV vaccination program. *Cancer Causes Control*. 2014;25(7):915–922. doi: 10.1007/s10552-014-0392-4.
51. Markowitz LE, Hariri S, Lin C, et al. Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003–2010. *J Infect Dis*. 2013;208(3):385–393. doi: 10.1093/infdis/jit192.
52. Ali H, Donovan B, Wand H, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ*. 2013;346:bmj.f2032.
53. Gertig DM, Brotherton JM, Budd AC, Drennan K, Chappell G, Saville AM. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med*. 2013;11:227. doi: 10.1186/1741-7015-11-227.
54. Dobson SR, McNeil S, Dionne M, et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(17):1793–1802. doi: 10.1001/jama.2013.1625.

Referencias (continuación)

55. Drolet M, Benard E, Boily MC, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(5):565–580. doi: 10.1016/S1473-3099(14)71073-4.
56. Schiffman M, Solomon D. Findings to date from the ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS). *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127:946–949.
57. Fleischer AB, Parrish CA, Glenn R, et al. Condylomata acuminata (genital warts): Patient demographics and treating physicians. *Sex Transm Dis.* 2001;28:643–647.
58. Koshiol JE, Laurent SA, Pimenta JM. Rate and predictors of new genital warts claims and genital warts-related healthcare utilization among privately insured patients in the United States. *Sex Transm Dis.* 2004; 31(12):748–752.
59. Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH. Assessing the annual economic burden of preventing and treating anogenital human papillomavirus-related disease in the US: analytic framework and review of the literature. [*PharmacoEconomics*](#), 2005;23(11)1107–1122.
60. Rana MM, Huhtala H, Apter D, et al., Understanding long-term protection of human papillomavirus vaccination against cervical carcinoma: Cancer registry-based follow-up. *Int J Cancer.* 2013;132(12):2833–2838. doi: 10.1002/ijc.27971.
61. DeVincenzo R, Conte C, Ricci C, Scambia G, Capelli G. Long-term efficacy and safety of human papillomavirus vaccination. *Int J Womens Health.* 2014;6:999–1010.
62. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin.* 2009;5(10):705–719.

Referencias (continuación)

63. Rowhani-Rahbar A, Alvarez FB, Bryan JT, et al. Evidence of immune memory 8.5 years following administration of a prophylactic human papillomavirus type 16 vaccine. *J Clin Virol*. 2012;53(3):239–243. doi: 10.1016/j.jcv.2011.12.009.
64. Olsson SE, Villa LL, Cost RL, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine*. 2007;25(26):4931–4939.
65. Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, Markowitz LE. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in the United States. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(2):244–251. doi: 10.3201/eid1402.070499.
66. Drolet M, Laprise JF, Boily MC, Franco EL, Brisson M. Potential cost-effectiveness of the nonavalent human papillomavirus (HPV) vaccine. *Int J Cancer*. 2014;134(9):2264–2268. doi: 10.1002/ijc.28541.
67. Reagan-Steiner R, Yankey D, Jeyarajah J, et al. National, regional, state, and selected local area vaccination coverage among adolescents aged 13–17 years—United States, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(29):784–792.
68. Stokley S, Jeyarajah J, Yankey D, et al. Human papillomavirus vaccination coverage among adolescents, 2007–2013, and postlicensure vaccine safety monitoring, 2006–2014—United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63(29):620–624.
69. Gilkey MB, Malo TL, Shah PD, Hall ME, Brewer NT. Quality of physician communication about human papillomavirus vaccine: findings from a national survey. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(11):1673–1679. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0326.
70. Opel DJ, Heritage J, Taylor JA, et al. The architecture of provider-parent vaccine discussions at health supervision visits. *Pediatrics*. 2013;132(6):1037–1046.

Referencias (continuación)

71. Healy CM, Montesinos DP, Middleman AB. Parent and provider perspectives on immunization: are providers overestimating parental concerns? *Vaccine*. 2014;32(5):579–584. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.11.076.
72. Letts SM. Massachusetts HPV Vaccination Initiative: where are we now and what lies ahead. Presentation at Massachusetts HPV Vaccination Initiative: 2014 in Review; What's ahead in 2015 [webinar]. January 15, 2015. American Academy of Pediatrics, Massachusetts Chapter, Web site. <http://mcaap.org/wp2013/wp-content/uploads/MCAAP-II-Webinar-1-15-15-Lett-presentation.pdf>. Accessed March 3, 2016.
73. Smulian EA, Mitchell KR, Stokley S. Interventions to increase HPV vaccination coverage: a systematic review [published online ahead of print February 2, 2016]. *Hum Vaccin Immunother*. 2016. doi: 10.1080/21645515.2015.1125055.
74. American Academy of Pediatrics. *Sample standing orders PDSA cycle*. AAP Web site. https://www.aap.org/en-us/Documents/hpvtoolkit_standingorders_hpv_psa_may.pdf April 2015. Accessed March 4, 2016