



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO:
VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO**

Autor: Marta Rebollo Hernández

Fecha: Julio 2020

Tutor: Manuel Caamaño Somoza

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
1.1. <i>ABSTRACT</i>	3
2. INTRODUCCIÓN	4
2.1. <i>AGENTE ETIOLÓGICO</i>	4
2.2. <i>EPIDEMIOLOGÍA.....</i>	4
2.3. <i>CLÍNICA</i>	5
2.4. <i>PATOGÉNESIS.....</i>	6
2.5. <i>DETECCIÓN, DIAGNÓSTICO Y EXÁMENES</i>	7
3. OBJETIVOS	8
4. MATERIALES Y MÉTODOS	8
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	8
5.1. <i>CÁNCER CERVICOUTERINO</i>	8
5.2. <i>PREVENCIÓN DEL VPH</i>	11
5.2.1. <i>VACUNAS CONTRA EL VPH.....</i>	11
5.2.2. <i>EFICACIA DE LAS VACUNAS</i>	14
5.3. <i>PAPEL DEL HOMBRE EN EL VPH</i>	17
5.4. <i>PERSPECTIVAS FUTURAS.....</i>	18
6. CONCLUSIONES.....	18
7. BIBLIOGRAFÍA	20

1. RESUMEN

El virus del papiloma humano (VPH) es un virus con ADN bicatenario cerrado perteneciente a la familia *Papillomaviridae*, que causa verrugas genitales, cáncer de cuello del útero, de ano, de vulva, de vagina, de pene y de orofaringe.

El VPH afecta a un número muy elevado de la población mundial, especialmente a mujeres menores de 25 años. Es un virus que se transmite por vía sexual y generalmente es asintomático y pasa desapercibido, pero cuando el sistema inmune no puede eliminarlo da lugar a una gran variedad de enfermedades, como cáncer y verrugas genitales. Para detectar una infección por VPH existen una gran diversidad de pruebas que se basan en la detección del genoma del virus, entre las que destacan la reacción en cadena de la polimerasa y la prueba de Papanicolaou.

El papilomavirus humano se transmite en los primeros años de vida sexual activa, por lo que, gracias a la vacunación antes de la exposición al virus, es decir, antes de la primera relación sexual, se puede prevenir el contagio y las enfermedades asociadas. Además de la vacunación, controlando el VPH en los hombres, que son los principales portadores asintomáticos del virus, podrían disminuir en gran cantidad los casos de infección y de cáncer de cuello del útero en mujeres.

Palabras clave: virus del papiloma humano, cáncer, verrugas genitales, vacuna, vía sexual.

1.1. ABSTRACT

The human papillomavirus (HPV) is closed double stranded DNA virus which belongs to the *Papillomaviridae* family, that causes genital warts, cervical cancer, anal cancer, vulvar cancer, vaginal cancer, penile cancer and oropharyngeal cancer.

HPV affects a large number of the world population, especially women under 25 years old. It is a sexually transmitted virus, generally asymptomatic and going unnoticed; but, when the immune system isn't able to remove it, it leads to a wide variety of diseases, such as cancers and genital warts. Detecting an HPV infection requires a large variety of tests based on the detection of the viral genome. The polymerase chain reaction and the papanicolaou test are among the mostly used tests.

Human papillomavirus is transmitted throughout the first years of someone's sexually active life, thus, a vaccination which takes place before the exposure to the virus, before the first sexual intercourse, can prevent the infection and its associated diseases. In addition to vaccination, the control of HPV in men (who are the main virus'asymptomatic carriers) may greatly reduce cases of papillomavirus infection and cervical cancer in women.

Key words: human papillomavirus, cancer, genital warts, vaccine, sexual transmission.

2. INTRODUCCIÓN

El virus del papiloma humano o papilomavirus es un virus con ADN bicatenario que solo afecta a los seres humanos y que cuenta con más de 100 genotipos que causan verrugas en distintas partes del cuerpo, de los cuales 40 en la zona genital y anal. Es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente y tiene un alto índice de contagio en la población. Puede dar lugar a lesiones benignas (verrugas) y en los casos más graves a distintos tipos de cáncer como el anal, el vaginal, el orofaríngeo y el de cuello uterino, el cual tiene elevada mortalidad.

Las infecciones por el VPH son muy comunes y se transmiten por contacto sexual cuando una de las dos personas presenta el virus.

2.1. AGENTE ETIOLÓGICO

El virus del papiloma humano es un virus con ADN bicatenario perteneciente a la familia *Papillomaviridae*. Son virus pequeños, sin envoltura y con cápside icosaédrica (1).

En la figura 1 se observa la estructura del VPH. Presenta un ADN circular, de doble cadena, cerrado y cuenta con tres regiones: la región E (50% del genoma), que codifica para proteínas estructurales; la región L (40% del genoma), que codifica las proteínas de la cápside, y la región LCR, región reguladora (10% del genoma). Las proteínas E1 y E2 son las que se encargan de la replicación viral y expresión génica (1).

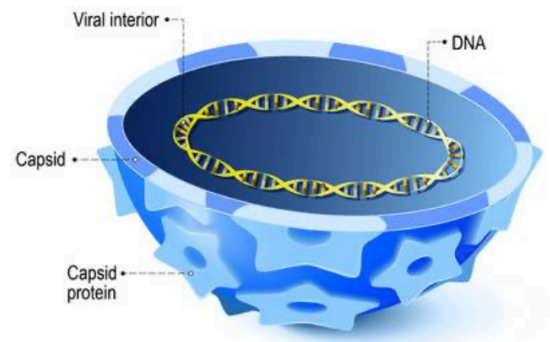


Figura 1. Estructura del VPH

El VPH afecta a la piel y mucosas y actúa infectando las células basales del epitelio escamoso del cuello del útero, donde se replica.

Según la capacidad oncogénica, se puede agrupar en dos subtipos al VPH: los de alto riesgo (VPH-AR) y los de bajo riesgo (VPH-BR). Los de bajo riesgo comprenden los genotipos VPH 6 y 11, son los que dan lugar a las verrugas genitales, condilomas genitales y patologías benignas de la piel y mucosas. Los de alto riesgo están formados por 12 genotipos (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59) que pueden dar lugar a distintos cánceres (1).

2.2. EPIDEMIOLOGÍA

Este virus da lugar a la enfermedad de transmisión sexual más frecuente en el mundo, el papiloma humano, que tiene alto índice de contagio en la población.

La prevalencia global de la infección por VPH es del 11-12%, siendo mayor en África subsahariana (24%), Europa del Este (21%) y América Latina (16%) (1). El 80% de los casos de cáncer de cuello del útero se da en países de bajos ingresos. La incidencia de infección por VPH en personas sexualmente activas es de hasta un 25% y se prevé que más del 50% de las personas se infectará una vez a lo largo de su vida (2).

La mayor incidencia de infecciones por VPH se registra en la población de entre los 16 y 20 años. Se ha observado que la prevalencia es mayor en mujeres menores de 25 años y, según se va aumentando la edad, disminuye. Pero no siempre la prevalencia se relaciona con la edad, como en el caso de China, que es independiente. En nuestro país, la prevalencia es de las más bajas de Europa: en mujeres sexualmente activas es del 14% y a partir de los 40 años la cifra baja hasta el 6% (1).

La principal vía de transmisión del virus es la vía sexual, cuando entra en contacto la piel de la zona genital con mucosas y fluidos biológicos. A parte de la vía sexual, también puede contraerse verticalmente de madre a hijo, por vía transplacentaria o por contacto con la mucosa cervical durante el parto. Menos frecuente es la transmisión horizontal durante la infancia, aunque también es posible (1).

2.3. CLÍNICA

El virus del papiloma humano en la mayoría de los casos es asintomático y pasa desapercibido. Es un virus latente y oportunista, cuya reproducción y transmisión es esporádica (1).

Las manifestaciones clínicas son muy variadas. Como principal síntoma se encuentra la aparición de verrugas tanto en los genitales como en otras partes del cuerpo. Los genotipos 6 (VPH 6) y 11 (VPH 11) son los que están relacionados con la aparición de estas masas suaves en piel y membranas de las mucosas de los genitales. Estos dos genotipos también están implicados en la aparición de papilomatosis respiratoria recurrente, lo que puede dar lugar a la muerte en niños y adolescentes. La papilomatosis respiratoria recurrente es una neoplasia no maligna pero agresiva, es de distribución bimodal y se puede desarrollar en niños menores de 5 años y en personas adultas a partir de los 40 años.

Las verrugas las podemos encontrar en el pene, vulva, uretra, vagina, cuello uterino, ano... propagándose por vía sexual. Se da la posibilidad de que una vez contraído el virus no se vean las verrugas durante semanas o meses.

En mujeres, la localización más común de estas son por dentro o fuera de la vagina o ano y en el cuello uterino, mientras que en los hombres se pueden encontrar en pene, escroto, ingle, muslos y ano. No obstante, también pueden localizarse en boca, labios, lengua y garganta (3).

Otro de los síntomas más característicos es la aparición de cáncer, que puede tardar en aparecer de 2 a 4 décadas desde que la persona se infecta (1). Los VPH de alto riesgo dan lugar a cambios precancerosos en el cuello uterino y hacen que aparezca cáncer cervical, vaginal, anal, de vulva, de garganta y de boca. En mujeres, la infección por el VPH está asociado a cáncer de cuello uterino, cáncer de vagina y vulva.

Por último, entre los síntomas menos frecuentes, encontramos el aumento de flujo vaginal, aumento de la humedad de la zona genital cercana a las verrugas, prurito genital y sangrado vaginal después de las relaciones sexuales (3).

2.4. PATOGÉNESIS

El ciclo de vida del virus del papiloma humano está ligado a la maduración del queratinocito. La infección empieza cuando se produce un microtrauma durante el acto sexual que permite la entrada de viriones en la capa basal cervical (4). Los viriones infectados con el VPH se unen a la célula madre basal a través de tejidos de heparán sulfato proteoglicanos. Cuando ha conseguido entrar en la célula hospedadora, el ADN viral se replica utilizando la maquinaria celular. Al ir diferenciándose la célula, el virus aumenta su replicación y produce las proteínas L1 y L2 de la cápside (4).

Las dos proteínas más importantes del VPH relacionadas con la carcinogénesis son la E6 y E7 (5). El papel oncogénico del papilomavirus humano surgió por primera vez en el año 1976 y más adelante se detectó la presencia de ADN del virus en neoplasias, destacando la capacidad de las proteínas virales E6 y E7. Estas dos proteínas tienen la capacidad de transformar células por la interacción con p53 (interacciona con E6) y retinoblastoma (Rb) (interacciona con E7) (5). Gracias a estudios realizados sobre ratones transgénicos que expresan las proteínas E6 y E7 por separado, se ha podido estudiar su carcinogénesis.

Otras de las proteínas del VPH que participan en la aparición del cáncer son la E1, que regula la replicación del ADN; la E2, que trabaja junto con E1 y regula la transcripción de E6 y E7; la E5, que aumenta la acción de las quinasas y promueve la proliferación celular. Y, por último, la E4, que ayuda al ensamblaje de las proteínas de la cápside (L1 y L2) para formar el virión del VPH. En la figura 2 podemos observar el mecanismo de patogénesis de todas estas proteínas (4).

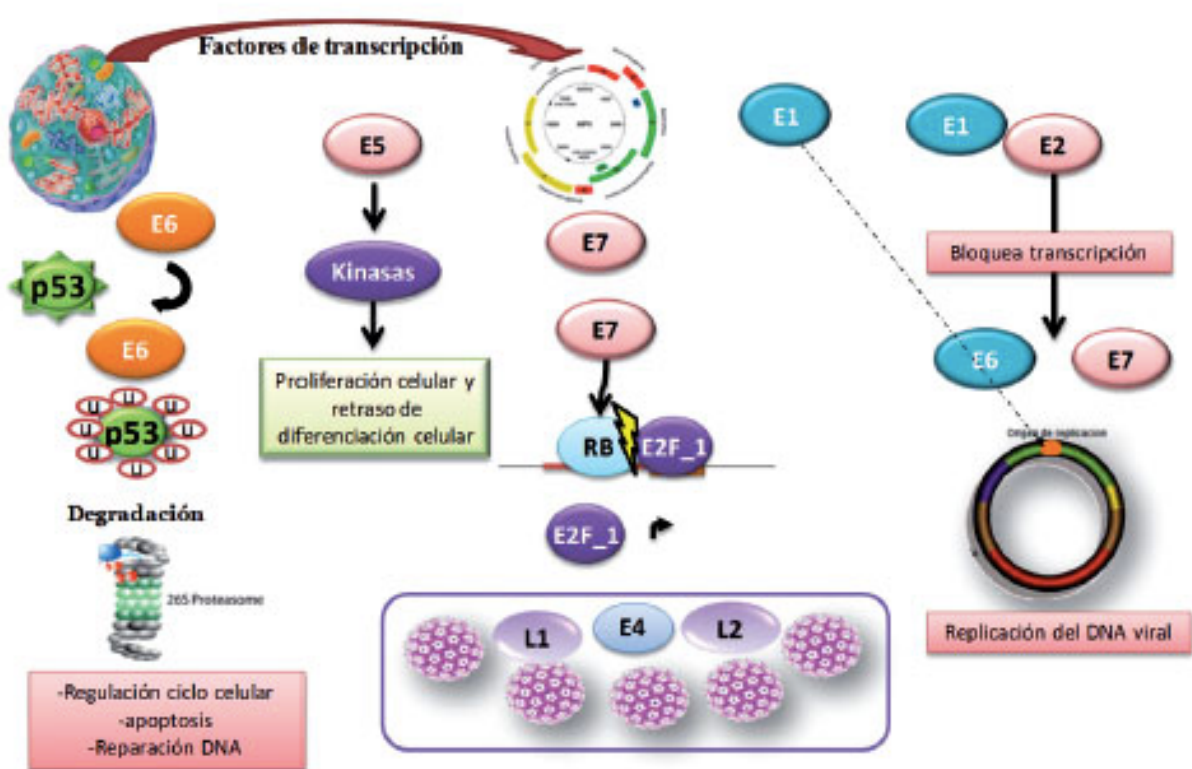


Figura 2. Mecanismo de patogénesis de la infección por VPH (5)

La proteína p53 en su papel normal se encarga de regular el crecimiento celular y el ciclo celular en fase G0/G1 y S y de la supresión de tumores deteniendo el crecimiento celular cuando hay daño cromosómico reparando enzimáticamente el ADN (5).

El problema se presenta cuando la proteína E6 aumenta la afinidad de E6AP (proteína asociada a E6 con función ubiquitina ligasa) por p53, llevando a cabo el ciclo celular sin control y acumulando mutaciones cromosómicas sin que se repare el ADN e inactivando las funciones de p53. Esto lleva a la disminución de la apoptosis y a una inestabilidad cromosómica, dando lugar a procesos cancerígenos (4).

La proteína retinoblastoma se encarga de detener el crecimiento celular en fase G1 e inducir la apoptosis cuando hay daño del ADN. Cuando se une E7 a la forma hipofosforilada de Rb, se rompe el complejo Rb-E2F liberando E2F y permitiendo que la ciclina A quede libre y promueva el ciclo celular sin control, lo que da lugar a inestabilidad genómica y cambios malignos en las células (4).

2.5. DETECCIÓN, DIAGNÓSTICO Y EXÁMENES

Para la detección del virus del papiloma humano existen diversidad de pruebas que consisten en la detección del genoma del virus. Entre ellas, encontramos las pruebas directas, que se basan en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a tiempo real y pruebas de cribado por citología (1). Las pruebas de PCR utilizan cebadores diseñados para detectar tipos concretos del VPH. Destaca la PCR de amplio espectro, muy útil en la detección de la región L1 del virus.

El diagnóstico se basa en pruebas moleculares que detectan ADN vírico, ARNm de proteínas oncogénicas y alteración celular. Entre las pruebas que se realizan para detectar el virus, se encuentran las siguientes:

- ◇ La primera prueba que se realizó fue la búsqueda de ADN de los genotipos de alto riesgo del VPH en las citologías.
- ◇ La prueba de Papanicolaou se recomienda hacer cada 3 años a mujeres de entre 21 y 29 años y consiste en una citología que detecta cambios en el cuello uterino. Esta prueba se recomienda hacer junto con la de búsqueda de ADN del VPH (1).
- ◇ Búsqueda de la expresión de ARN E6 y E7. Consiste en detectar la activación de la expresión de oncogenes del VPH. Proporciona mejor sensibilidad y especificidad que la prueba de ADN del VPH. Gracias a esta prueba, se puede detectar neoplasia intraepitelial cervical grado 2 (CIN2) o más grave (CIN2+) y se disminuye el número de falsos positivos.
- ◇ En países de bajos ingresos que no pueden acceder a las pruebas de laboratorio se realiza la práctica de la inspección visual con ácido acético (IVAA). Consiste en aplicar ácido acético diluido en el cuello uterino observando el tejido anormal, el cual se tiñe de blanco. La ventaja de este método es que tanto el tamizaje como el tratamiento se pueden hacer al mismo tiempo, tratando el tejido anormal con crioterapia (6).
- ◇ Pruebas de tinción de muestras histopatológicas para antígenos del VPH como oncoproteínas de la cápside y proteínas de la región temprana E6 y E7.

Actualmente, hay una nueva estrategia en estudio que consiste en detectar individualmente en los pacientes los genotipos de mayor riesgo. Estos genotipos son el VPH 16 y VPH 18, los cuales se han encontrado en el 70% de las biopsias de cáncer cervical.

3. OBJETIVOS

El principal objetivo de este trabajo bibliográfico es profundizar en el aprendizaje sobre el virus del papiloma humano: cuál es el agente etiológico que causa la enfermedad y cómo actúa en el cuerpo humano, la incidencia que tiene en el mundo, los síntomas que nos pueden ayudar a detectarlo y las medidas preventivas para evitar padecer la enfermedad.

Otros de los objetivos importantes han sido estudiar cómo afecta el virus y ver qué enfermedades puede llegar a producir en los seres humanos, destacando el cáncer cervicouterino, que es una de las principales enfermedades que causa una infección por VPH.

Por último, el objetivo final es concienciar de lo importante que es la administración de la vacuna del VPH para prevenir la enfermedad y del gran papel de los hombres en la transmisión del virus, al igual que las posibles perspectivas que se pueden llevar a cabo en el futuro para disminuir la incidencia del virus en la población.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo de fin de grado se ha realizado una búsqueda bibliográfica en distintos artículos científicos y bases de datos como PubMed, MedlinePlus, SciELO, World Health Organization (OMS), Comité Asesor de Vacunas (CAV) y Asociación Española de Pediatría (AEP). También se han consultado libros a través de la biblioteca virtual de la UCM sobre el papilomavirus y las enfermedades de transmisión sexual.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. CÁNCER CERVICOUTERINO

La mayor parte de las infecciones que produce el VPH son tratadas por el sistema inmune y desaparecen, pero, cuando los mecanismos de defensa de nuestro organismo son ineficaces, las infecciones dan lugar a procesos oncogénicos. El virus del papiloma humano causa el 5% de los casos de cáncer en seres humanos (2).

El cáncer que más se desarrolla por la infección de este virus es el cáncer cervicouterino, de cuello del útero o de cérvix, el cual tiene tratamiento, si se detecta a tiempo. Es el segundo tumor maligno que más afecta a las mujeres. Cada año hay 500.000 casos nuevos y 250.000 muertes aproximadamente en todo el mundo, por lo que es considerado un grave problema de salud pública (7). La incidencia ajustada por edad es de 8.1 casos por cada 100.000 mujeres (2).

El cáncer de cuello uterino es la etapa final de una infección del cérvix no resuelta, en la que se mantiene el ADN del VPH en muestras cervicales (1). Está asociado a los genotipos VPH 16, 18, 31, 33 y 35 y a la acción de las oncoproteínas E6 y E7 (8). Estas oncoproteínas actúan

dañando el material genético y alterando el proceso mitótico, lo que hace que durante el ciclo de infección por el VPH se cree un ambiente permisivo para la replicación viral.

Cuando se produce una infección de alto riesgo por el VPH se da lugar a una alteración en la interleucina 10 (IL-10) y en el factor de crecimiento TGF- β . Estas dos moléculas regulan el sistema de antígenos leucocitarios de clase I (HLAI) lo que, debido a la alteración, produce una proliferación tumoral que interfiere con la inmunoterapia y vacunas frente al cáncer.

Hay estudios que demuestran que el cáncer cervicouterino está relacionado con altas concentraciones de nucleótidos extracelulares en la zona tumoral, donde se observa un desequilibrio en las concentraciones de trifosfato de adenosina (ATP), difosfato de adenosina (ADP), nucleótidos de adenosina monofosfato (AMP) y nucleósido de adenosina. También se produce una baja expresión de los receptores P2 y endonucleasas (8). Todos estos hacen que haya una alteración en la regulación, diferenciación, mediación de la respuesta inmune y apoptosis de las células cancerosas del cuello de útero.

Existen dos tipos de lesiones:

- a. Lesiones precursoras o HSIL: se detecta entre un 70 y 90% de ADN viral (2). En este grupo se incluyen las neoplasias cervicales intraepiteliales CIN2 (displasia moderada) y CIN3 (displasia grave). Dan lugar a lesiones citológicas de naturaleza incierta.
- b. Lesiones anormales en la superficie del cuello uterino o LSIL: se detecta entre un 50 y 70% de ADN viral (2). Este grupo está formado por CIN1 (displasia leve) y cambios histológicos o citológicos característicos de una infección por VPH. Estas dos lesiones no suelen progresar porque lo que las produce son virus con genotipos de bajo riesgo.

Gracias a datos aportados en estudios casos y controles, se sabe que la asociación entre las infecciones por el VPH y el cáncer de cuello uterino es una de las más fuertes en el cáncer humano y es calificada como necesaria e insuficiente (9). No todas las infecciones por VPH progresan a cáncer de cuello del útero. Hay dos factores determinantes para que se dé la progresión a cáncer (2):

- Los factores que dependen del virus como el genotipo, la persistencia a la infección y la carga viral.
- Los factores ambientales, entre los que se encuentran:
 - o El uso de anticonceptivos hormonales orales durante más de 5 años.
 - o El tabaquismo da lugar a mayor riesgo de carcinoma.
 - o La edad de inicio de las relaciones sexuales.
 - o Las coinfecciones con *Chlamydia trachomatis* dan lugar a una inflamación crónica y a la producción de metabolitos mutágenos.
 - o Las deficiencias nutricionales de cada persona.
 - o En el caso del embarazo, a mayor número de embarazos, mayor riesgo de padecer el cáncer.

En la figura 3 se observa la relación entre la edad de las mujeres y la prevalencia de infección por el VPH, lesiones precancerosas y cáncer (7). Como ya se ha mencionado antes, de manera general, las infecciones por el virus ceden espontáneamente, pero algunas pueden

evolucionar hasta lesiones precancerosas y cáncer cervical en los 20 o 30 años posteriores. Los cambios precancerosos en el cuello uterino durante la infección por VPH se pueden detectar con prevención primaria, detección precoz, tratamiento y atención paliativa. Es muy importante hacer una detección precoz para prevenir el cáncer.

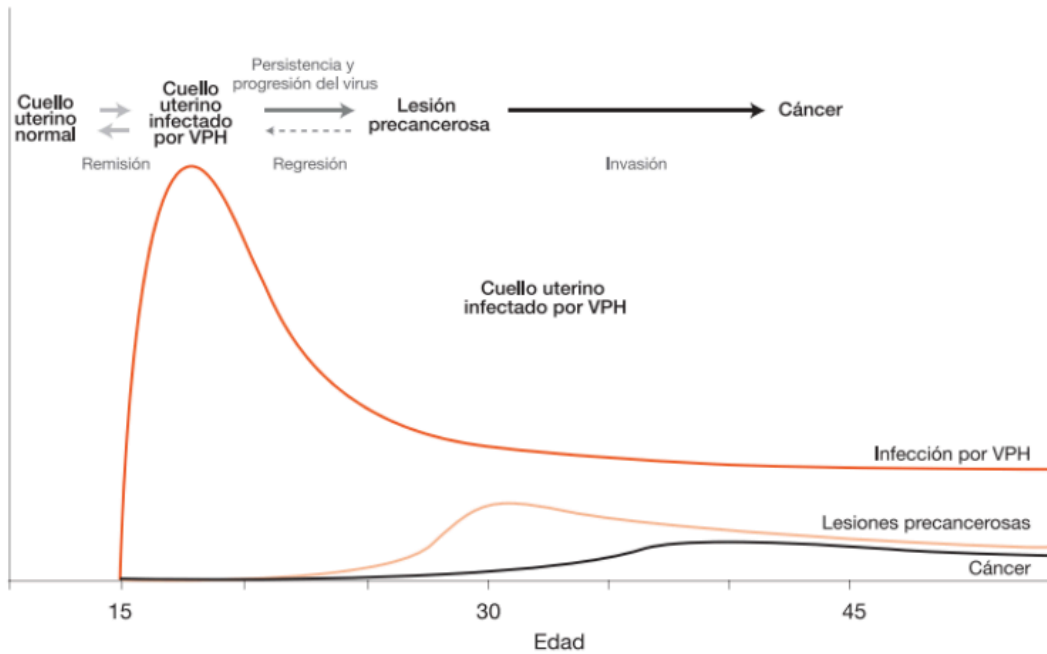


Figura 3. Prevalencia de la infección por VPH, lesiones precancerosas y cáncer cervicouterino por edad de las mujeres (7)

En España no existe un plan de cribado para el cáncer de cuello del útero a nivel nacional. La principal prueba que se lleva a cabo es la citología.

La figura 4 describe cuáles son las pruebas de cribado adecuadas para realizar según la edad que tenga la mujer (1).

Entre los 25 y 30 años se empiezan a realizar técnicas de cribado. En estas edades la más adecuada es la citología y, según se va aumentando de edad, se incluyen otras técnicas como la prueba del VPH y el co-test.

A partir de los 65 años se puede finalizar la realización de pruebas cuando hay 3 citologías negativas, 2 pruebas del VPH o co-test negativos y no hay antecedentes familiares de CIN en los 20 años previos.

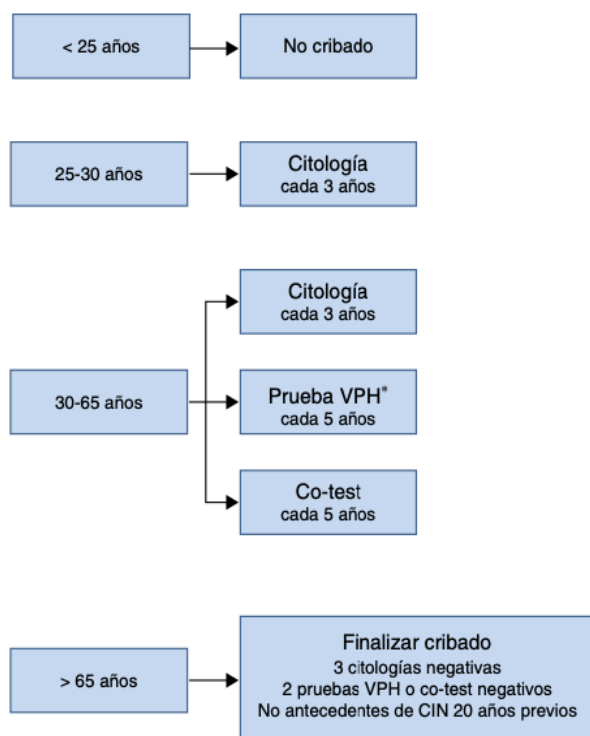


Figura 4. Guía de cribado del cáncer de útero (1)

Aparte del cáncer de cuello del útero, la infección por VPH puede dar lugar a otros tipos de cáncer como el de ano, vulva, vagina, pene y orofaringe.

Gracias a las pruebas citológicas y tratamientos precoces, en países de ingresos elevados se ha conseguido disminuir las muertes por cáncer de cuello del útero. También está habiendo grandes avances en un método que consiste en la inspección visual del cuello del útero para ver si hay lesiones precancerosas. Este método está siendo muy utilizado en países de bajos ingresos donde las mujeres no pueden tener acceso a pruebas hospitalarias.

5.2. PREVENCIÓN DEL VPH

Como factores de riesgo para contraer infecciones del virus del papiloma humano encontramos los siguientes (3):

- Tener muchas parejas sexuales.
- No usar protección en el acto sexual.
- Personas con infecciones como herpes.
- Personas fumadoras.
- Población con el sistema inmune debilitado por diabetes, embarazo, VIH...

Frente a todo esto, se deben poner medidas para intentar disminuir las infecciones. En cuanto a la protección en el acto sexual, los preservativos no eliminan completamente la posibilidad de contraer y contagiar el virus.

Ya que no existe un tratamiento específico para el VPH, la medida más eficaz para evitar infecciones es la vacunación. La máxima eficacia se consigue cuando se administra la vacuna antes de la exposición al VPH.

5.2.1. VACUNAS CONTRA EL VPH

Según la Organización Mundial de la Salud, se entiende por vacuna “cualquier preparación destinada a generar inmunidad contra una enfermedad estimulando la producción de anticuerpos. Puede tratarse, por ejemplo, de una suspensión de microorganismos muertos o atenuados, o de productos o derivados de microorganismos. El método más habitual para administrar las vacunas es la inyección, aunque algunas se administran con un vaporizador nasal u oral.” (10)

La primera vacuna frente al VPH que salió al mercado fue en el año 2006. Desde ese año hasta la actualidad se está utilizando en más de 120 países, de los cuales 33 la han incorporado a sus programas de vacunación nacional (6).

Los genotipos VPH 16 y VPH 18 son los objetivos de las vacunas contra el VPH, ya que son los mayores causantes del desarrollo de cánceres (9).

Desde 2007 en España se comercializan dos vacunas: bivalente (VPH 16 y 18) y tetravalente (VPH 6, 11, 16 y 18). En el año 2006 se empezó a estudiar una nueva vacuna nonavalente que incluye 9 tipos del VPH (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58) ya que son los genotipos responsables del 90% de cánceres cervicales, 82% de lesiones precancerosas y 90% de verrugas genitales (11).

Hay estudios que corroboran la efectividad, seguridad e inmunogenicidad de las vacunas bivalentes, tetravalentes y nonavalentes en la prevención de las enfermedades relacionadas con el VPH cuando se administran a edades tempranas antes de la exposición al virus.

Las vacunas (bivalente, tetravalente y nonavalente) utilizadas contra el VPH están formadas por las proteínas de la cápside del virus (L1), las cuales se unen entre sí dando lugar a partículas similares al virus que son capaces de producir anticuerpos protectores, pero que no tienen capacidad infectiva porque no tienen ni material genético viral ni pueden multiplicarse (7). Hay tres vacunas comercializadas:

1. **Gardasil** es la vacuna tetravalente recombinante fabricada por el ensamblaje mediante ingeniería genética de las proteínas L1 de la cápside de los VPH 6, 11, 16 y 18. Es una vacuna que previene la displasia cervical de alto grado (CIN 2/3), carcinoma cervical, lesiones displásicas vulvares de alto grado (VIN 2/3) y verrugas genitales externas. Gardasil protege contra los genotipos del VPH 6, 11, 16 y 18. No está indicada para el tratamiento de cáncer cervical o de CIN 2/3 y VIN 2/3 (9).
2. **Gardasil 9** es la vacuna nonavalente y tiene la novedad de que protege frente a nuevos tipos virales, aportando un 90% de cobertura.
3. **Cervarix** es la vacuna bivalente recombinante formada por partículas L1 de la cápside del VPH 16 y 18. Esta vacuna cuenta con un nuevo adyuvante, el AS04 (hidróxido de aluminio y monofosforil lípido A 3-desacilado). El principal objetivo del AS04 es aportar una respuesta inmunitaria más potente. Esta vacuna previene el cáncer cervical y lesiones precancerosas como CIN2+ causados por el VPH 16 y 18 (9).

En la tabla 1 se pueden ver los tres tipos de vacunas comercializadas y sus diferencias más significativas.

	Gardasil®	Cervarix™	Gardasil®9
Fabricante	Merck & Co., Inc.	GlaxoSmithKline	Merck & Co., Inc.
Tipos de VLP	6/11/16/18	16/18	6/11/16/18/31/33/45/52/58
Dosis de proteína L1	20/40/40/20 µg	20/20 µg	30/40/60/40/20/20/20/20 µg
Células productoras	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (levadura del pan) que expresa L1	Línea celular del insecto <i>Trichoplusia ni</i> (Hi-5) infectada con baculovirus recombinante que expresa L1	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (levadura del pan) que expresa L1
Adyuvante	225 µg de hidroxifosfato sulfato de aluminio	AS04 (500 µg de hidróxido de aluminio, 50 µg de 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A)	500 µg de hidroxifosfato sulfato de aluminio
Pauta de administración	0, 2, 6 meses ^a Intramuscular en deltoides	0, 1, 6 meses ^b Intramuscular en deltoides	0, 2, 6 meses Intramuscular en deltoides

VLP: partícula similar a virus; VPH: virus del papiloma humano.

Fuentes: Inglis et al.⁴ y fichas técnicas de Gardasil³, Gardasil⁵ y Cervarix⁶.

^a Pauta alternativa de 2 dosis en niñas de 9-13 años (0, 6 meses).

^b Pauta alternativa de 2 dosis en niñas de 9-14 años (separadas entre 5 y 13 meses).

Gardasil® (Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, Estados Unidos); Cervarix™ (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Bélgica).

Tabla 1. Características de la vacunas (12)

Aunque se administre la vacuna, no hay que eliminar el tamizaje porque las vacunas no protegen contra todos los tipos del VPH, si no solo de los que causan el 70% de los casos de cáncer cervicouterino.

El virus del papiloma humano se transmite durante los primeros años de vida sexual activa, por ello se debe administrar la vacuna antes de la primera relación sexual (7). Se ha comprobado mediante estudios de inmunogenicidad que la edad idónea para poner la vacuna es antes de los 15 años.

Las administración de la vacuna se recomienda al grupo diana prioritario: niñas y mujeres jóvenes de entre 9 a 13 años, con una pauta de dos dosis espaciadas entre 6 y 12 meses. Si la edad es de 15 años o más, se tienen que poner 3 dosis de la vacuna. Es importante que se administren las dosis de vacuna indicadas para que se tenga una mayor protección frente al VPH.

Otros grupos de personas que también pueden tener beneficios con la vacuna son los siguientes:

- Niños (de 11 y 12 años) y hombres menores de 26 años porque el genotipo 16 y 18 del VPH puede dar lugar a cáncer anogenital (7). También se está observando que la vacunación de los hombres puede dar lugar a una reducción de la transmisión del VPH en mujeres.
- Jóvenes menores de 9 años, ya que facilita la integración de la vacuna en los calendarios nacionales.
- Personas infectadas con VIH. Aún no se conoce la eficacia de las vacunas en estas personas, pero estarían indicadas porque, según algunos estudios, hay mayor persistencia de cáncer anal por VPH en personas con VIH (5). Las personas con VIH que estén infectadas por VPH siguen un tratamiento con antirretrovirales.
- En mujeres embarazadas no se conoce la tolerancia a la vacuna del VPH.

Actualmente, en España, la vacuna frente al VPH está incluida en el calendario infantil. Es una vacuna inactivada de ingeniería genética que protege frente a 4 serotipos y que se administra a niñas en dos dosis, la primera a los 12 años y la segunda a los 15 años. En situaciones de riesgo, la vacuna también se administra a varones. La Asociación Española de Pediatría aconseja vacunar a todos los niños y niñas a los 12 años.

Como se ve en la figura 5, recientemente, se han incorporado al programa de vacunación, en algunas de las comunidades autónomas de nuestro país, los grupos más susceptibles frente al virus del papiloma humano. Entre ellos se encuentran personas inmunodeprimidas, con CIN2 y CIN2+, mujeres no vacunadas previamente, con VIH, infectadas previamente por algún tipo de VPH... (11)

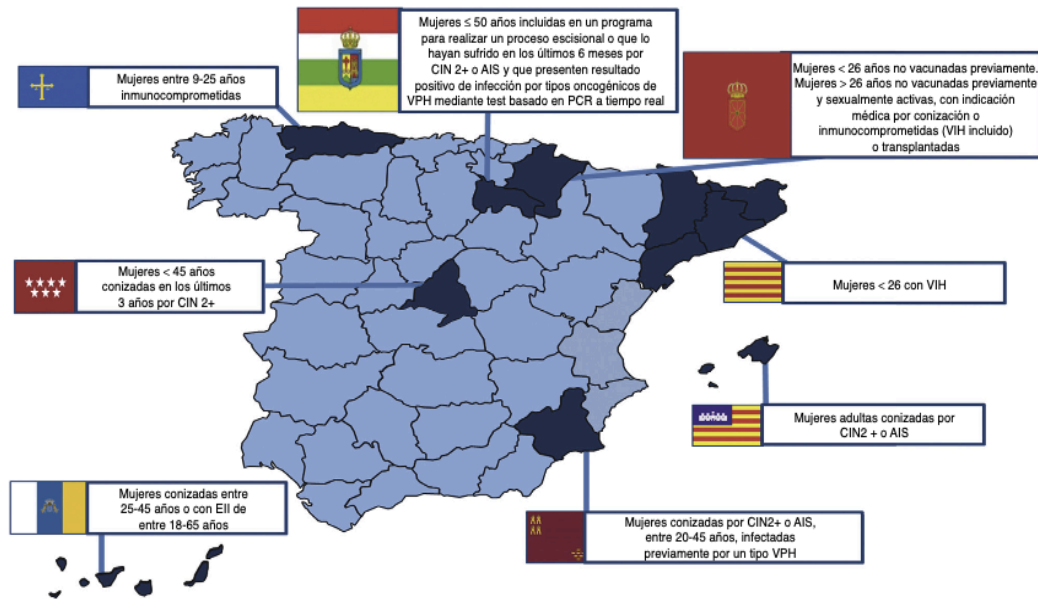


Figura 5. Vacunación del VPH en grupos más susceptibles (11)

El precio de la vacuna del papilomavirus es más alto que el de una vacuna tradicional, pero hay sistemas de financiación para subvencionarlas a personas de bajos recursos económicos.

Como se ha explicado anteriormente, la vacuna es más eficaz cuando se administra a una persona que no ha tenido relaciones sexuales, ya que no ha estado en contacto con el virus. Para la población que ya ha tenido relaciones sexuales, que no está vacunada del papilomavirus y puede presentar alguna cepa del VPH, es recomendable vacunarse ya que la vacuna puede proporcionar protección frente a otras cepas del virus. No va a proteger de una infección ya existente, pero sí frente a las cepas no expuestas.

5.2.2. EFICACIA DE LAS VACUNAS

La eficacia de las vacunas puede variar dependiendo del país en el que nos centremos, debido a que los genotipos del VPH son muy heterogéneos. La diana de las vacunas bivalentes son los genotipo 16 y 18 del virus, que son los que causan el 70% de casos de cáncer de cuello uterino. Según estudios realizados con un seguimiento de 2 a 5 años, se ha visto con una eficacia del 100% que la vacuna protege contra lesiones precancerosas del cáncer de cuello uterino producido por los genotipos 16 y 18 (7). Por otro lado, la eficacia de la vacuna tetravalente es del 95-99% y evita la aparición de verrugas genitales.

En la figura 6 se puede ver que estos datos no son iguales en todos los países. Por ejemplo, en América del Norte y Europa la prevalencia del genotipo 16 es del 69.7%, mientras que en Asia meridional es del 52.5%. Y así sucede con todos los genotipos (7).

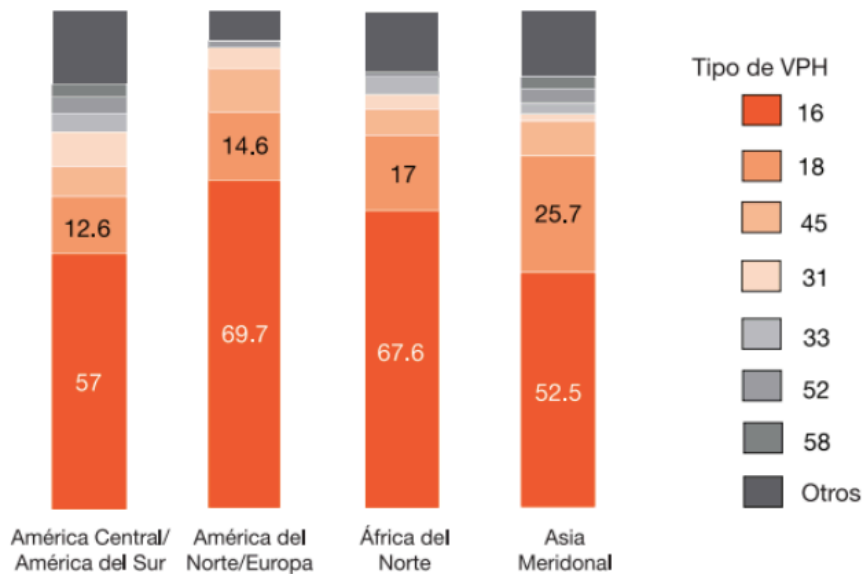


Figura 6. Prevalencia (%) de distintos tipos de VPH en mujeres con cáncer, por región (7)

Varios ensayos clínicos han demostrado que la vacuna tetravalente evita hasta el 100% de lesiones cervicales precancerosas asociadas al genotipo 16 y 18 del VPH en pacientes no infectados previamente.

Para evaluar la eficacia de las vacunas, se han realizado diversos estudios de fase II y III. En el caso de la vacuna tetravalente, se han realizado estudios FUTURE I, II y III, y en las vacunas bivalentes estudios PATRICIA, *Costa Rica Vaccine Trial* y VIVIANE (12).

Estos estudios son ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y longitudinales. El grupo que se estudió estaba constituido por mujeres jóvenes de una edad media de 20 años y se les realizó un seguimiento durante 4 años (12). A excepción de los estudios VIVIANE, que utilizaron mujeres de más de 25 años y FUTURE III mujeres de 24 a 45 años (12). Las mujeres al inicio del estudio eran personas sanas, es decir, eran negativas para el VPH.

La variable de eficacia planteada fue la neoplasia intraepitelial cervical grado 2 (CIN2) o más grave (CIN2+). No se pudo plantear como variable de eficacia la prevención de cáncer cervical y otros anogenitales porque era necesario un tamaño muestral y una duración del ensayo mucho mayores (12). La CIN2+ es considerada la precursora de cáncer de cuello del útero.

Se dividió a las mujeres en tres grupos (12):

1. Análisis por protocolo: participantes que cumplen todos los criterios del protocolo del ensayo clínico. Son los que mejor evalúan la eficacia de la vacuna cuando se administra en condiciones idóneas.
2. Análisis con intención de tratar: participantes que han recibido una o más dosis de la vacuna. Es un grupo que se asemeja a la efectividad de la vacuna en la población.
3. Análisis por intención de tratar modificada: participantes que ocupan un lugar intermedio entre los dos grupos explicados. Nos indican la efectividad de la vacuna en subgrupos de la población.

Para la **vacuna tetravalente** (estudios FUTURE I/II) se obtuvieron distintos resultados en cuanto a la eficacia para enfermedades genitales relacionadas con los genotipos VPH 6, 11, 16 y 18:

- Los estudios en las mujeres pertenecientes al grupo 1 obtuvieron unos resultados del 100% de eficacia de la vacuna frente a CIN2, AIS (adenocarcinoma in situ) y VIN2/3 (12).
- En cuanto al grupo 2 de estudio, los resultados obtenidos demostraron una eficacia del 100% de la vacuna frente a CIN2, CIN3 y AIS, mientras que para VIN2/3 y verrugas genitales la eficacia de la vacuna tetravalente fue de un 96% (12).
- El grupo 3 de estudio obtuvo unos resultados mucho menores que los otros dos grupos. La máxima eficacia alcanzada fue de un 79.5% para las verrugas genitales (12).

Para la **vacuna bivalente** se obtuvieron también distintos datos de eficacia.

- Estudio PATRICIA:
 - Para enfermedades genitales relacionadas con los genotipos VPH 16 y 18, los resultados de la eficacia de la vacuna fueron bastante elevados. En el primer grupo de estudio se alcanzó un 100% de eficacia para AIS y un 94% aproximadamente para CIN2+ y CIN3+. En el grupo 2 de estudio, los resultados de eficacia fueron del 100% para las tres enfermedades y, por último, en el grupo 3 la eficacia observada fue mucho menor, desde un 45% en CIN3 hasta un 70% en AIS (12).
 - Para enfermedades genitales independientemente del genotipo de VPH solo se consiguieron resultados en los grupos 2 y 3 del estudio y, a excepción de la obtención de un 100% de eficacia de la vacuna para AIS en el grupo 2, los demás datos de eficacia fueron bastante bajos (12).
- Estudio CVT (*Costa Rica Vaccine Trial*):
 - Se obtuvo un 89.8% de eficacia de la vacuna bivalente frente a los genotipos VPH 16 y 18 para la enfermedad CIN2 en el grupo 1 de estudio (12).
 - Para enfermedades genitales no relacionadas con el genotipo se obtuvo un 61.4% de eficacia de la vacuna frente a CIN2+ en el grupo 1 de estudio (12).

La protección cruzada que ofrecen tanto la vacuna bivalente como la tetravalente son de vital importancia, ya que los genotipos del VPH que no están incluidos en estas vacunas se asocian al 30% de cánceres cervicales a nivel mundial (12). La vacuna bivalente ha demostrado eficacia frente a los genotipos VPH 31, 33, 45 y 52 y la tetravalente frente al VPH 31, pudiendo proteger de algunas enfermedades como la infección anal.

Para estudiar la eficacia de la **vacuna nonavalente** se tomó un grupo de estudio de 12.215 mujeres de entre 16 y 26 años (12). El grupo total de estudio se dividió en tres, al igual que se hizo en los estudios de las otras dos vacunas.

La vacuna nonavalente demostró una elevada eficacia frente a los genotipos 31, 33, 45, 52 y 58 del virus, los cuales no están incluidos en las vacunas bivalentes y tetravalentes. También se demostró una eficacia equivalente a la que aporta la vacuna tetravalente para los genotipos 6, 11, 16 y 18 (12).

Centrándonos en las enfermedades CIN2+, VIN2+ y VaIN2+, se obtuvo una eficacia del 96.7% en el grupo 1 de estudio, un 80.6% en el grupo 2 y un 100% en el grupo 3 (12).

La conclusión a la que se llegó con este estudio fue que la vacuna nonavalente incrementa la eficacia un 42.5% respecto a la tetravalente para las enfermedades nombradas anteriormente. Sin embargo, para los genotipos VPH 6, 11, 16 y 18 no hay diferencia entre la eficacia que aporta la vacuna nonavalente y la tetravalente (12).

Una de las diferencias entre ambas vacunas es que la nonavalente en este grupo de estudio generó más reacciones adversas locales, entre las que se pudieron observar dolor, inflamación, eritema, prurito... y se piensa que están relacionadas con la gran cantidad de adyuvantes que presenta la vacuna nonavalente (12).

5.3. PAPEL DEL HOMBRE EN EL VPH

El papel de los varones en las infecciones por papilomavirus es de gran importancia ya que participan en la cadena epidemiológica, al igual que en otras enfermedades de transmisión sexual.

Parte de las infecciones por VPH en el hombre dependen del comportamiento sexual y de los antecedentes relacionados con el VPH. Se ha estudiado la promiscuidad sexual como un factor de riesgo para la infección por el virus y su transmisión, llegando a la conclusión de que las personas monógamas tienen un riesgo mucho menor de padecer infecciones por el VPH (13).

Tanto las mujeres como los hombres pueden ser portadores asintomáticos del papilomavirus. Hay investigaciones que consideran a los hombres los principales portadores asintomáticos debido a aspectos socioculturales que llevan a situaciones de riesgo como el tener múltiples parejas sexuales, la baja frecuencia de uso de protección (algunos piensan que atenta contra la masculinidad), no tener interés por la enfermedad y el consumo de alcohol y antipsicóticos que llevan a comportamientos de riesgo para la infección (14). Por otro lado, en cuanto a las mujeres, hay una relación positiva entre la toma de anticonceptivos orales durante un largo periodo de tiempo (más de 5 años) y el riesgo de padecer infección por el VPH, y consecuentemente cáncer cervical y HSIL. Estas mujeres también suelen hacer menos uso de preservativos, lo que facilita la infección por VPH (15).

Durante mucho tiempo el VPH en los hombres no fue considerado grave, pero actualmente se conoce que el papilomavirus en el hombre está relacionado con papilomatosis respiratoria recurrente, neoplasia intraepitelial del pene y ano, cáncer de pene, anal, perianal, oral, orofaríngeo, de próstata, de uretra... (5). La sintomatología propia del virus la presenta solo el 1% de los varones debido a que el tejido del pene actúa como barrera protectora, a diferencia de las mucosas de la vulva, vagina y cérvix, que permiten mayor adherencia de los agentes patógenos (14).

La prevalencia de la infección en varones para este virus varía dependiendo del país donde se realice, las técnicas utilizadas, la zona anatómica y la población estudiada, pero se estima una prevalencia de entre el 1.3 y 72.9%, en promedio del 20% (5).

Es de alta prioridad conocer los genotipos más prevalentes, las infecciones y el grado de persistencia del virus para poder hacer un seguimiento a la población de riesgo y a la que no esté vacunada.

La mejor forma de prevenir infecciones por el VPH es la vacunación. En hombres se aconseja antes de los 26 años, pero estudios canadienses revelan que la vacuna también es muy beneficiosa en las edades entre 27 y 45 años ya que demuestra inmunogenicidad y seguridad, al igual que eficacia (16). Cuando se vacuna a los varones, se consigue proteger de las lesiones que causa el virus, disminuye la transmisión y aumenta la inmunidad de grupo.

5.4. PERSPECTIVAS FUTURAS

Es necesaria la puesta en marcha de un programa de vacunación universal para adolescentes para reducir desigualdades (9). Estas desigualdades aparte de verse en grupos de personas que no tienen ingresos suficientes, también se ve en grupos de mujeres que no están incluidas en la cohorte de los programas de vacunación en los que la vacuna frente al VPH está financiada por el Sistema Nacional de Salud.

Con este programa se quiere conseguir que los adolescentes más desfavorecidos puedan acceder a la vacuna para concienciar sobre la infección por el papilomavirus humano, el cáncer de cuello del útero... entre otros de los efectos que causa el virus (9).

La acción de los ginecólogos puede ser muy positiva, ya que pueden prescribir la vacuna desde la atención primaria y así reducir el riesgo de cáncer de cuello uterino (9).

Otra de las perspectivas futuras importantes que se deben llevar a cabo es la estimación real de la prevalencia del VPH en hombres. Para poder conocerla, en los estudios que se hagan en el futuro se deben coger muestras de varias zonas anatómicas para que los datos sean más certeros (4).

6. CONCLUSIONES

El virus del papiloma humano es un virus de transmisión sexual y es un gran problema de salud pública ya que afecta a gran parte de la población mundial. La prevalencia es mayor en mujeres menores de 25 años y, según aumenta la edad, la prevalencia del virus disminuye.

Los genotipos del VPH 16 y 18 son los principales causantes de enfermedades como el cáncer cervicouterino, segundo tumor maligno más común en mujeres. Las proteínas que actúan en el proceso oncogénico son la E6 y E7, las cuales dañan el material genético.

La medida de prevención más eficaz para evitar la transmisión del virus es la vacunación. Aparte de esta técnica, existen varias pruebas de diagnóstico que ayudan a detectar la presencia del VPH. Para que la vacunación sea lo más efectiva posible debe administrarse en edades entre los 9 y 13 años y siempre antes de la primera relación sexual. Actualmente, se dispone de tres tipos de vacunas: la bivalente (Cervarix), la tetravalente (Gardasil) y la

nonavalente (Gardasil 9). En estudios realizados, se ha llegado a la conclusión de que la vacuna nonavalente incrementa la eficacia en un 42.5% respecto a la vacuna tetravalente para enfermedades como CIN2+ y VIN2+, entre otras. Por otro lado, no se han visto diferencias entre ambas vacunas en cuanto a la eficacia para los genotipos 6, 11, 16 y 18.

Los hombres son los principales portadores asintomáticos del papilomavirus humano, por ello es de gran importancia conocer los genotipos prevalentes, el grado de persistencia del virus y las enfermedades que produce. Hay que destacar la vacunación en hombres, la cual se recomienda administrar antes de los 26 años de edad, pudiendo así disminuir la transmisión y el número de lesiones que produce el virus.

Es crucial concienciar a la población joven de la trascendencia de la protección en las relaciones sexuales aunque se esté vacunado, ya que el VPH tiene consecuencias muy negativas en la salud. Esto se puede llevar a cabo con educación sanitaria a través de campañas para evitar que aumenten las prácticas sexuales no seguras.

7. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Mateos Lindemann ML, Pérez Castro S, Rodríguez Iglesias M, Pérez Gracia M. Diagnóstico microbiológico de la infección por virus del papiloma humano. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2016; 35 (9): 593-602. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27353835>
- 2) Ochoa Carrillo FJ. Virus del papiloma humano. Desde su descubrimiento hasta el desarrollo de una vacuna. Parte I/III. *Gaceta Mexicana de Oncología* [Internet]. 2014; 13 (5): 308-315. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-virus-del-papiloma-humano-desde-X1665920114805966>
- 3) Virus del papiloma humano. *MedlinePlus* [Internet]. *Medlineplus.gov*.2020. Disponible en <https://medlineplus.gov/spanish/hpv.html>
- 4) Silva R, León D, Brebi P, Ili C, Roa JC, Sánchez R. Diagnóstico de la infección por virus papiloma humano en el hombre. *Rev chil Infectol* [Internet]. 2013; 30 (2). Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182013000200009
- 5) Vargas Hernández VM, Bergeron C, Cararach Tur M, Dexeus i Trias de Bes S, Ruiz Moreno JA. Virus del papiloma humano. [Internet]. México: Editorial Alfil S.A. de C.V.; 2017. Disponible en: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/universidadcomplutense-ebooks/reader.action?docID=5885014>
- 6) Organización Mundial de la Salud. El tamizaje sigue siendo <la mejor inversión> para afrontar el cáncer del cuello uterino [Internet]. *Who.int*.2011. Disponible en: <https://www.who.int/bulletin/volumes/89/9/11-030911/es/>
- 7) Organización Mundial de la Salud. Preparación de la introducción de las vacunas contra el virus del papiloma humano. Orientaciones normativas y programáticas para los países [Internet]. *Who.int*.2006. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69654/WHORHR_06.11_%20spa.pdf;jsessionid=FC36BDF44B835E7CAB2FF5551A05FCFB?sequence=1
- 8) Pfaffenzeller Schmidt MS, Mukai Franciosi ML, Machado Cardoso A. Purinergic signaling and tumor microenvironment in cervical Cancer. *Purinergic Signalling* [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32170538>
- 9) Panchón del Amo I, Arteaga Rodríguez A, et al. Virus del papiloma humano. Situación actual, vacunas y perspectivas de su utilización [Internet]. Comisión de Salud Pública y Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud; 2007; 1-76. Disponible en: https://www.msrebs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/VPH_2007.pdf
- 10) Organización Mundial de la Salud. Vacunas [Internet]. *Who.int*.2020. Disponible en: <https://www.who.int/topics/vaccines/es/>

- 11) Bosch FX, Moreno D, Redondo E, Torné A. Vacuna nonavalente frente al virus del papiloma humano. *Semergen- Medicina de Familia* [Internet]. 2017; 43 (4): 265-276. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1138359317301168>
- 12) Bruni L, Serrano B, Bosch X, Castellsagué X. Vacuna frente al virus del papiloma humano. Eficacia y seguridad. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015; 33 (5): 342-354. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25937455>
- 13) Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N. The male role in cervical cancer. *Salud Pública Mex*. [Internet] 2003; 45: 345-353. Disponible en: <http://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/4643/4491>
- 14) Mora W. Incidencia del virus de papiloma humano en hombres. *Rev Med Costa Rica y Centroamerica* [Internet]. 2014; 612: 691-697. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2014/rmc144l.pdf>
- 15) Serrano Navarro JR, Ramón y Cajal JM, González Navarro JV et al. Métodos anticonceptivos, infección VPH, y lesiones premalignas de cuello uterino. *Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia* [Internet]. 2018; 1-47. Disponible en: http://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2019/01/AEPCC_revista09-Anticonceptivos-web.pdf
- 16) Derstendfeld A, Cullingham K, Ran ZC, Litvinov IV. Review of Evidence and Recommendation for Human Papillomavirus (HPV) Vaccination of Canadian Males Over the Age of 26 Years. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* [Internet]. 2020; 24 (3): 285-291. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32154741>
- 17) Vacuna virus papiloma humano. Comité Asesor de Vacuna de la AEP [Internet]. *Vacunasaep.org*.2020. Disponible en: <https://vacunasaep.org/familias/vacunas-una-a-una/vacuna-virus-papiloma-humano>
- 18) Casanova Román G, Ortiz Ibarra FJ, Reyna Figueroa J. Infecciones de transmisión sexual. [Internet]. México, D.F.: Editorial Alfil, S.A. de C.V.; 2004. Disponible en: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/universidadcomplutense-ebooks/detail.action?docID=3204330>
- 19) Organización Mundial de la Salud. El cribado del cáncer cervicouterino salva la vida de muchas mujeres en Mongolia [Internet]. *Who.int*.2014. Disponible en: <https://www.who.int/features/2014/cancer-mongolia/es/>
- 20) Vacuna contra el VPH: quién la necesita, cómo funciona. *Mayo Clinic* [Internet] *Mayoclinic.org*. 2019. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/hpv-infection/in-depth/hpv-vaccine/art-20047292>
- 21) Yusupov A, Popovsky D, Mahmood L, Kim AS, Akman AE, Yuan H. The nonavalent vaccine: a review of high-risk HPVs and a plea to the CDC. *Am J Stem Cells* [Internet]. 2019; 8 (3): 52-64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31976155>