

CUERPO EDITORIAL

DIRECTOR

- Dr. Esteban Sanchez Gaitan, Dirección regional Huetar Atlántica, Limón, Costa Rica.

CONSEJO EDITORIAL

- Dr. Cesar Vallejos Pasache, Hospital III Iquitos, Loreto, Perú.
- Dra. Anais López, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Ingrid Ballesteros Ordoñez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Dra. Mariela Burga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.
- Dra. Patricia Santos Carlín, Ministerio de Salud (MINSA). Lima, Perú.
- Dr. Raydel Pérez Castillo, Centro Provincial de Medicina Deportiva Las Tunas, Cuba.

COMITÉ CIENTÍFICO

- Dr. Zulema Berrios Fuentes, Ministerio de Salud (MINSA), Lima, Perú.
- Dr. Gerardo Francisco Javier Rivera Silva, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México.
- Dr. Gilberto Malpartida Toribio, Hospital de la Solidaridad, Lima, Perú.
- Dra. Marcela Fernández Brenes, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica
- Dr. Hans Reyes Garay, Eastern Maine Medical Center, Maine, United States.
- Dr. Steven Acevedo Naranjo, Saint- Luc Hospital, Quebec, Canadá.
- Dr. Luis Osvaldo Farington Reyes, Hospital regional universitario Jose Maria Cabral y Baez, Republica Dominicana.
- Dra. Caridad María Tamayo Reus, Hospital Pediátrico Sur Antonio María Béguéz César de Santiago de Cuba, Cuba.
- Dr. Luis Malpartida Toribio, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
- Dra. Allison Viviana Segura Cotrino, Médico Jurídico en Prestadora de Salud, Colombia.
- Mg. Luis Eduardo Traviezo Valles, Universidad Centroccidental “Lisandro Alvarado” (UCLA), Barquisimeto, Venezuela.
- Dr. Pablo Paúl Ulloa Ochoa, Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo”, Guayaquil, Ecuador.

EQUÍPO TÉCNICO

- Msc. Meylin Yamile Fernández Reyes, Universidad de Valencia, España.
- Lic. Margarita Ampudia Matos, Hospital de Emergencias Grau, Lima, Perú.
- Ing. Jorge Malpartida Toribio, Telefónica del Perú, Lima, Perú.
- Srita. Maricielo Ampudia Gutiérrez, George Mason University, Virginia, Estados Unidos.

EDITORIAL ESCULAPIO

50 metros norte de UCIMED,
Sabana Sur, San José-Costa Rica
Teléfono: 8668002
E-mail: revistamedicasinergia@gmail.com



ENTIDAD EDITORA

SOMEA
SOCIEDAD DE MEDICOS DE AMERICA
Frente de la parada de buses Guácimo, Limón. Costa Rica
Teléfono: 8668002
Sociedaddemedicosdeamerica@hotmail.com
<https://somea.businesscatalyst.com/informacion.html>



Vacuna contra el virus del papiloma humano

Vaccine against human papillomavirus



¹Dr. Adrián Hernández Pereira

Investigador independiente, Cartago, Costa Rica



<https://orcid.org/0000-0002-1452-2753>

²Dra. Sofía Araya Villavicencio

Investigadora Independiente, Cartago, Costa Rica



<https://orcid.org/0000-0002-6250-9860>

RECIBIDO

24/04/2020

CORREGIDO

24/05/2020

ACEPTADO

10/06/2020

RESUMEN

El virus del papiloma humano se ha señalado como el principal causante de los casos de cáncer cérvico uterinos en el mundo; es por esto que se han desarrollado 3 tipos diferentes de vacunas contra el virus; la bivalente que cubre contra los serotipos 16 y 18, la tetravalente para 6, 11, 16 y 18 y la nonavalente cubre contra 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58, cubriendo así la mayoría de serotipos asociados a cáncer y lesiones condilomatosas. Las vacunas se indican en esquema de dos dosis para población entre 9 a 15 años y tres dosis para las edades entre 15 y 26 años, son seguras, bien toleradas y capaces de producir una adecuada respuesta inmune. No se contraindican en pacientes inmunocomprometidos pero su respuesta inmune es menor que en la población general, no se recomiendan durante el embarazo pero sí durante la lactancia. La vacuna contra el virus del papiloma humano ha contribuido a la disminución de enfermedades asociadas a este virus lo que ha puesto en evidencia sus beneficios en la salud global.

PALABRAS CLAVE: inmunidad, investigación, neoplasia, vacunación, virus.

ABSTRACT

The human papilloma virus has been labeled as the first cause of cervical cancer cases in the world, that is why 3 different vaccines have been developed: the bivalent that covers against the serotypes 16 and 18, the quadrivalent for 6, 11, 16 y 18 and the nonavalent that covers against 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58; therefore, the majority of serotypes related to cancer and condylomatous injuries are covered with the vaccine. Two doses are indicated in a vaccination schedule for population among 9 and 15 years and three in the case of people among 15 and 26 years. Vaccines are secure,

¹Médico general, graduado de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED) cod. [MED16120](#). adnhp3195@gmail.com

²Médica general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED) cod. [MED16038](#). sofiaravilla@gmail.com

well tolerated and they are able to produce an accurate immune response. These do not have contraindication to be applied in immunocompromised patients but they have minor immune response than general population. Vaccines are not recommended during pregnancy but they are secure during breastfeeding. The vaccine against human papilloma virus has contributed to the reduction of illnesses associated to this virus which has evidenced its benefits in human health.

KEYWORDS: immunity, research, neoplasm, vaccination, viruses.

INTRODUCCIÓN

El cáncer cervical ocupa el segundo lugar en cuanto a frecuencia de tumores en mujeres en todo el mundo y es una causa importante de mortalidad en esta población (1). Se ha visto una incidencia considerable en habitantes de América Central, América del Sur, el Caribe y África, siendo este último el continente más afectado en términos de mortalidad. (1). A través de los años se han realizado diversos estudios en los cuales se ha puesto en evidencia al Virus del Papiloma Humano (VPH) como el factor etiológico más importante en el desarrollo de neoplasias anogenitales tales como cáncer y neoplasia intraepitelial cervical, vaginal, vulvar, peneales y anales, además de neoplasias orofaríngeas y verrugas genitales (2). Se ha comprobado alrededor de 130 tipos de VPH, de los cuales 30 a 40 serotipos infectan el epitelio anogenital (3). Según su potencial de malignidad se clasifican de bajo riesgo (serotipos 6, 11, 42, 43 y 44) y de alto riesgo (subtipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68), siendo el VPH-16 y 18 los más comunes y juntos causan entre el 50 a 70% de los casos de cáncer cervicouterinos en el mundo (3, 4).

Actualmente se estima que 30 a 60% de la población ha padecido una infección por VPH y el riesgo de contagio de una mujer a lo largo de su vida es de 50 a 80% (3). Lo anterior motivó a que en 2006 se lanzara al mercado la primera vacuna contra el VPH, la tetravalente, que cubría los serotipos 6, 11, 16 y 18 (5). Posteriormente en 2010 se aprobó el uso de la vacuna bivalente que protege contra los serotipos 16 y 18; y más recientemente en 2014 fue aprobada la vacuna nonavalente que protege contra los cuatro serotipos vacunales de la tetravalente más los serotipos 31, 33, 45, 52 y 58 (5,6).

El objetivo de esta revisión bibliográfica es unificar la información más actualizada respecto a los tipos de vacunas contra el VPH existentes, así como su composición, sus beneficios, su esquema de aplicación y dosificación en diferentes poblaciones; para un mejor entendimiento de la misma por parte de la comunidad científica.

MÉTODO

Para la elaboración de este artículo, se realizó una revisión extensa de diferentes fuentes bibliográficas en español e inglés, principalmente de artículos

encontrados en internet, la gran mayoría estudios en diversas poblaciones, los cuales fueron tomados de bases de datos de revistas como ELSEVIER, PubMed, The New England Journal of Medicine, así como boletines del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades y del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización. Además se utilizó la literatura más reciente de Principios de Medicina Interna de Harrison, Diagnóstico y Tratamientos Ginecoobstétricos de Allan H. DeCherney y Ginecología de Williams, para un total de 23 bibliografías, 18 en inglés y 5 en español, de las cuales únicamente se utilizaron 18 ya que fueron seleccionadas las más relevantes y que contenían la información más precisa y necesaria para desarrollar el presente trabajo, además que se ajustaban al periodo de tiempo comprendido entre 2015 y 2020.

TIPOS DE VACUNAS

La primera vacuna en salir al mercado en 2006 fue la tetravalente (Gardasil 4) para serotipos 6, 11, 16 y 18, en un esquema de 3 dosis y únicamente para aplicar en mujeres (5). En 2009, se comercializa la vacuna bivalente (Cervarix) para serotipos 16 y 18 en un mismo esquema de 3 dosis, además este mismo año, después de varios estudios, la vacuna tetravalente fue aprobada para aplicar en hombres, y para 2011 ya estaba incluida en el esquema de vacunación estadounidense (5). Para el 2014, se aprueba la vacuna nonavalente (Gardasil 9), recomendada en un esquema de 3 dosis y aplicable a mujeres y hombres, cubre para los mismos serotipos que la tetravalente pero ahora añadiendo los

serotipos 31, 33, 45, 52 y 58, esta vacuna puede prevenir hasta el 90% de los cánceres cervicales, 70-85% de las displasias de alto grado y 90% de los verrugas genitales (7).

En 2016, en la más reciente actualización, se recomienda aplicar 2 dosis de vacuna si ésta es puesta antes de los 15 años de edad, mientras, se debe aplicar 3 dosis si es después de los 15 años (7). Ya que se ha visto en diferentes estudios que los títulos medios geométricos (GMT) han sido más altos para la vacuna nonavalente entre las personas de 9 a 14 años de edad que recibieron 2 dosis en comparación con las mujeres entre 16 a 26 años que recibieron 3 dosis, siendo similar para las demás vacunas (bivalente y tetravalente), además la inmunogenicidad no es menor con 2 dosis en comparación a 3 dosis (8).

Se ha puesto en evidencia el uso de una única dosis, en los estudios de CVT y PATRICIA se demostró que una sola dosis de la vacuna continúa protegiendo contra el VPH 16 y 18, manteniendo estables los anticuerpos aproximadamente 7 años. (9). Sin embargo, actualmente continúan los estudios sobre la aplicación de una dosis, que podría jugar un papel importante en la inmunidad de rebaño y la reducción de la enfermedad. (10)

ESQUEMA DE VACUNACIÓN

Con base a las recomendaciones que brindan Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), el grupo de edad objetivo para la aplicación de la vacuna es de 11 a 12

años en niñas y niños, sin embargo, también puede aplicarse desde los 9 años hasta los 26 años de edad, en ambos sexos, ya que estas son más efectivas cuando se aplican a una edad temprana, siendo su efectividad mayor antes del inicio de la vida sexual (11). Este rango de edad de vacunación aplica para hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres, para personas transgénero y aquellos hombres que no han recibido una vacunación apropiada antes de los 26 años de edad (8).

Es importante tener en cuenta la edad de aplicación de la vacuna para continuar el esquema de dosis; si una niña o niño recibieron la vacuna antes de los 15 años de edad, solamente dos dosis son necesarias, el tiempo de aplicación entre las dosis sería 0 (primera aplicación) y 6 meses después (segunda aplicación); si recibieron la vacuna después de los 15 años, se necesitará aplicar tres dosis, estas en el siguiente intervalo de tiempo: 0 (primera aplicación), 2 meses después (segunda dosis) y la tercera dosis a los 6 meses, y si el esquema se ve interrumpido, las dosis no necesitan ser repetidas, se continúa de acuerdo a la edad de inicio de la vacunación (12).

La vacuna puede tener menos efectividad en personas que ya han sido infectadas por el virus previamente, sin embargo, no se recomienda la detección rutinaria de ADN viral previo a la vacunación y se sigue recomendando sin importar la edad de inicio de la actividad sexual o la exposición previa al VPH. (11).

INMUNOGENICIDAD

Las 3 vacunas que se han desarrollado contra el virus del papiloma humano tienen como principal componente una subunidad proteica de la cápside del virus la L1, estas vacunas se formulan a partir

de partículas similares a las L1 o VLPs generando una estructura semejante a la cápside viral que le permite conservar su capacidad antigenica e inducir la respuesta del sistema inmune para producir anticuerpos neutralizantes contra el virus (13). Por otra parte, la activación de la inmunidad celular recibe especial importancia en el control de la evolución o regresión de las lesiones tanto benignas como premalignas y cáncer, además por medio de estudios se ha demostrado que si al momento de aplicar la vacuna las mujeres presentan algún grado de infección por el VPH por un serotipo no vacunal, esto no impide la generación de protección por parte de la vacuna, y en contraparte los niveles de anticuerpos que se generan con la vacunación son más altos que los producidos por la infección natural (4).

Recientemente se han realizado estudios que demuestran que las vacunas bivalente y tetravalente son capaces de inducir inmunidad cruzada contra otros serotipos no vacunales específicamente contra los serotipos de VPH 31 y 45 aunque también se ha demostrado cobertura contra VPH 33, 35, 52 (14).

En los estudios PATRICIA y Costa Rica Vaccine Trial se demostró que para conseguir esta protección cruzada es necesario la aplicación mínima de 2 dosis separadas de al menos 6 meses; ya que si bien es cierto con una única dosis o dos separadas entre sí por 2 meses o menos se consigue niveles adecuados de anticuerpos contra los virus vacunales, no es posible generar protección cruzada contra los serotipos no vacunales (15).

Respecto a la inmunogenicidad un estudio de seguimiento a 10 años se demostró que el perfil cinético de las

vacunas producía títulos de anticuerpos contra VPH 16 y 18 con un pico de respuesta y tasas de seroconversión cercanas al 100% un mes después de la última dosis, posteriormente una disminución entre 18 y 24 meses para finalmente alcanzar una meseta en cuanto a títulos de anticuerpos que se extendía hasta 120 meses; dicha meseta era significativamente más alta en aquellos pacientes que se vacunaron antes de los 15 años de edad (14).

En algunos países donde introdujeron la vacuna midieron su eficacia por medio de la prevalencia de infección, lesiones premalignas (NIC II) y verrugas genitales causadas por el VPH y los resultados demostraron que si la cobertura era mayor al 50% en niñas de 13 a 19 años de edad, tanto la incidencia de infección por VPH 16 y 18 como de verrugas genitales disminuyó en 68 y 61% respectivamente en comparación con el periodo prevacunal, unido a esto se demostró que las vacunas son eficaces en la prevención de neoplasia intraepitelial vulvar y vaginal causada por los VPH 16 y 18, además se observó un efecto rebaño de protección para mujeres de 20 a 39 años y varones menores de 20 años de edad (16).

Al ser el VPH una infección que requiere alrededor de 20 a 25 años para producir cáncer resulta fácil comprender que la efectividad de la vacuna medida en términos de disminución de cáncer de cérvix asociados al VPH no será posible hasta dentro de aproximadamente 30 a 50 años después de iniciados los programas de vacunación razón por la cual se han utilizado otros parámetros para medir su eficacia (3,16).

SEGURIDAD

Desde el inicio de su comercialización en 2006 se han producido más de 60 millones de dosis de la vacuna contra el VPH, no hay datos que sugieren efectos adversos severos asociados a la vacunación y los resultados de ensayos clínicos previo a su comercialización y estudios de la Organización Mundial de la Salud basados en gran cantidad de evidencia confirman de que son bien toleradas y tienen un alto perfil de seguridad (11,16). La vacunación contra el virus del VPH se asocia con efectos adversos que generalmente son de baja a moderada intensidad y se relacionan con el sitio de inyección como dolor, inflamación, eritema y prurito; por otra parte efectos secundarios sistémicos son mucho menos comunes y se presentan como cefalea, náuseas, fatiga y debilidad (2). Las vacunas que se producen a partir de VLPs, como la vacuna contra el VPH, son incapaces de producir infección o cáncer ya que se componen únicamente de material proteico y no contiene ADN viral (13).

Una revisión sistemática que analizó la seguridad y la inmunogenicidad de las vacunas bivalente y tetravalente cuando se administraba con otras vacunas concluyó no inferioridad de la respuesta en inmunidad y buena tolerancia en la coadministración de otras vacunas con la del VPH (16).

Otro tema importante de mencionar es que muchos de los padres no están de acuerdo con la vacunación de sus hijas a temprana edad ya que tienen la creencia que esto inducirá el inicio de relaciones sexuales a edades tempranas y propiciará prácticas sexuales riesgosas, no obstante, un estudio en Canadá examinó los comportamientos sexuales y sus cambios a lo largo de 10 años en 302,626

mujeres en un rango de edad entre los 12 y 18 años, y concluyó que el inicio de relaciones sexuales fue significativamente menos común en las mujeres después de la introducción de los programas de vacunación y para aquellas que iniciaron relaciones, la edad de inicio antes de los 14 años fue menos común en relación a los años previos a la vacuna, además el uso de condones y pastillas anticonceptivas fue más común en aquellas mujeres que tuvieron 3 o más compañeros sexuales (17).

VACUNACIÓN EN POBLACIONES ESPECIALES

Los pacientes inmunocomprometidos como aquellos portadores del VIH, deficiencias de linfocitos T o B, neoplasias malignas, trasplantados o con enfermedades autoinmunes están en mayor riesgo de presentar infección por el virus del papiloma humano y con esto lesiones condilomatosas, premalignas y cáncer; múltiples estudios señalan que esta población no tienen contraindicación para la vacunación y la ACIP recomienda la aplicación de 3 dosis de la vacuna contra el VPH en pacientes inmunocomprometidos ya que son inmunógenas y bien toleradas, no obstante, hay un 50% menos en los títulos de anticuerpos cuando se comparan con los de pacientes de la misma edad sin inmunocompromiso, no así la seroconversión que alcanza más del 95% en ambos grupos (8,16).

En el caso de hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres se ha demostrado el beneficio de la aplicación de la vacuna en este grupo de pacientes dentro de las edades previamente recomendadas, ya que ellos

se encuentran en mayor riesgo de patología maligna asociada al virus del VPH como cáncer anal, de pene y lesiones premalignas y malignas en cabeza y cuello a las cuales no se les realizan tamizaje de rutina y es más probable que se diagnostiquen en estadios avanzados, a diferencia de las lesiones cervicales en mujeres; además cabe resaltar que este grupo de pacientes no se benefician indirectamente de la inmunización de las mujeres (18).

Pacientes que participaron en los estudios de vacunación contra el VPH y se encontraban embarazadas demostraron que la vacuna no se relaciona con anomalías congénitas ni resultados adversos durante o después del embarazo; sin embargo se contraindica la aplicación de la vacuna en esta población y si por algún motivo la vacunación se inicia y la paciente queda embarazada, se recomienda esperar hasta el periodo postparto para continuar con las dosis faltantes (8,14,16). Por otra parte la vacuna no afecta y es segura su aplicación durante la lactancia (11).

CONCLUSIÓN

En la actualidad existen 3 tipos diferentes de vacunas contra el virus; la bivalente, la tetravalente y la nonavalente, las cuales según las guías se recomiendan aplicar a niños y niñas de 11 a 12 años, sin embargo, también se pueden aplicar desde los 9 años hasta los 26 años de edad en un esquema de 2 dosis si es antes de los 15 años o 3 dosis si es después de esta edad. Durante sus años de aplicación no se ha visto que haya asociación con efectos adversos gravemente considerables, por lo que son seguras y bien toleradas. No están

contraíndicadas en pacientes inmunocomprometidos pero su respuesta es menor en comparación con la población general. No obstante, debido a falta de estudios en el embarazo, no se recomienda colocar durante la gestación pero sí se puede vacunar a mujeres en periodo de lactancia.

A pesar de que ha disminuido la incidencia de enfermedades causadas por el virus del papiloma humano gracias al desarrollo y la aplicación de la vacuna, estos datos podrían ser mucho más favorables, ya que aunque se conocen los beneficios de su uso, la falta de información, cultura o creencias acerca de la vacunación contra el VPH, podrían estar en relación con porcentajes bajos de vacunación a nivel mundial. Por lo que se recomienda ampliar y difundir más la información acerca de la vacuna contra el VPH a la población en general, específicamente aquellos en el grupo de

edad recomendado, para así aumentar los alcances de la misma.

Algunos estudios señalan que la solución para ampliar la cobertura global de la vacuna es la aplicación de una única dosis, lo que la convertiría en una opción más costo efectiva para muchos países, especialmente aquellos que se encuentran en vías de desarrollo. Por lo que se recomienda continuar con las investigaciones y el estudio de los alcances inmunológicos que podría tener el aplicar una única dosis.

Finalmente, no es posible evaluar la efectividad de la vacuna en términos de disminución de cáncer de cérvix asociados al VPH, no obstante se han medido diferentes variables que demuestran el gran beneficio que aporta a la salud global y la cantidad de estudios que la respaldan, por eso la importancia de seguir informando e implementando la aplicación de la vacuna en los grupos de edad recomendados.

REFERENCIAS

1. David Springs. Gynecologic Malignancies. En J. Larry Jameson, Anthony S., Fauci, Dennis L. Kasper., Stephen L. Hauser., Dan L. Longo., Joseph Loscalzo (editor). Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th Edition. United States: McGraw-Hill; 2018: p. 9-13.
2. Elmar A. Joura, M.D., Anna R. Giuliano, Ph.D., Ole-Erik Iversen, M.D., Celine Bouchard, M.D., et al. A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 [consultado 16 Marzo 2020]; 372(8): 711-723. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1405044>
3. Christine Holschneider. Trastornos premalignos y malignos del cuello uterino. En Allan H. DeCherney (Editor). Diagnóstico y Tratamiento Ginecoobstétricos. 11 Edición. Ciudad de México: McGraw-Hill; 2014. p. 808-809.
4. Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, Halvorson LM, Schaffer JI, Corton MM. Williams Ginecología [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill; 2017 [revisión2017; consultado 12 Marzo 2020]. Disponible en: <https://ezproxy.ucimed.com:2066/content.aspx?bookid=2162§ionid=165579611#1144484780>
5. Lauri E. Markowitz, MD., Julianne Gee, MPH., Harrell Chesson, PhD., Shannon Stokley, DrPH. Ten Years of Human Papillomavirus Vaccination in the United States. Elsevier [Internet]. 2018 [consultado 10 Marzo 2020]; 18(2S): S3-S10. <https://doi.org/10.1016/j.acap.2017.09.014>
6. Leslie L. Clark, PhD, MS., Shauna Stahlman, PhD, MPH., Stephen B. Taubman, PhD. Human Papillomavirus Vaccine Initiation, Coverage, and Completion Rates Among U.S. Active Component Service

- Members, 2007-2017. MSMR [Internet]. 2018 [consultado 15 marzo 2020]; 25(9):9-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30272988>
7. Alain Luxembourg., Erin Moeller. 9-Valent human papillomavirus vaccine: a review of the clinical development program. Taylor & Francis [Internet]. 2017 [consultado 02 Marzo 2020]; 16 (11): 1119-1139. <https://doi.org/10.1080/14760584.2017.1383158>
 8. Elissa Meites, Allison Kempe, Lauri E, Markowitz. Use of a 2-Dose Schedule for Human Papillomavirus Vaccination - Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR [Internet] 2016 [consultado 02 Marzo 2020]; 65(49):1405-1408. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6549a5>
 9. Aimée R. Kreimer, Rolando Herrero, Joshua N. Sampson, Carolina Porras, Douglas R. Lowy, Jhon T Schiller, et al. Evidence for single-dose protection by the bivalent HPV vaccine-Review of the Costa Rica HPV vaccine trial and future research studies. ELSEVIER [Internet] 2018 [consultado 02 Marzo 2020]; 36(32): 4774-4782. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.12.078>
 10. Claudia Robles, María de la Luz Hernández, Maribel Almonte. Alternative HPV vaccination schedules in Latin America. Salud Pública De México [Internet] 2018 [consultado 01 Marzo 2020]; 60(6): 693-702. <https://doi.org/10.21149/9810>
 11. Linda O'Neal Eckert, Anna Barbara Mosciki. Human Papillomavirus Vaccination. ACOG [Internet] 2017 [consultado 29 Febrero 2020]; 129(6): 173-178. Disponible en: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2017/06/human-papillomavirus-vaccination>
 12. Elissa Meites, MD., Peter G. Szilagyi, MD., Harrell W. Chesson, PhD., Elizabeth R. Unger, PhD, MD., José R. Romero, MD., Lauri E. Markowitz, MD. Supplemental information and guidance for vaccination providers regarding use of 9-valent HPV. CDC [Internet]. 2019 [consultado 12 Marzo 2020]; 68(32):698-702. Disponible en <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/mm6832a3.htm>
 13. Yoshiaki Eto, Narcís Saubi, Pau Ferrer Joan Joseph. Design Chimeric Virus-Like Particle-based Vaccines for Human Papillomavirus and HIV: Lessons Learned. AIDSRev [Internet] 2019 [consultado 28 Febrero 2020]; 21(4): 218-232. <https://doi.org/10.24875/AIDSRev.19000114>
 14. Tino F. Schwarz, Li-Min Huang, Alejandra Valencia, Falko Panzer, Cheng-Hsun Chiu, Annabelle Decreux. A ten-year study of immunogenicity and safety of the AS04-HPV-16/18 vaccine in adolescent girls aged 10-14 years. Taylor & Francis. [Internet] 2019 [consultado 02 Marzo 2020]; 15(7-8) 1970-1979. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1625644>
 15. Aimée R Kreimer, Ph.D., Frank Struyf, MD., Maria Rowena Del Rosario-Raymundo, MD., Prof. Allan Hildesheim, Ph.D., S Rachel Skinner, Ph.D., Prof. Sholom Wacholder, Ph.D., et al. Efficacy of Fewer than Three Doses of an HPV-16/18 AS04 adjuvanted Vaccine: Combined Analysis of Data from the Costa Rica Vaccine Trial and the PATRICIA Trial. PMC [Internet]. 2015 [consultado 07 Marzo 2020]; 16(7): 775-786. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00047-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00047-9)
 16. Laia Bruni, Beatriz Serrano, Xavier Bosch, Xavier Castellsagué. Vacuna frente al Virus del papiloma Humano. Eficacia y Seguridad.ELSEVIER [Internet] 2015 [consultado 02 Marzo 2020]; 33(5): 342-354. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.03.018>
 17. Gina S. Ogilvie MD DrPH., Felicia Phan MPH., Heather N. Pedersen MPH., Simon R. Dobson MD., Monika Naus MD MHSc., Elizabeth M. Saewyc PhD RN. Population-level sexual behaviours in adolescent girls before and after introduction of the human papillomavirus vaccine. CMAJ [Internet]. 2018 [consultado 06 Marzo 2020]; 140(41): 1221-1226. <https://doi.org/10.1503/cmaj.180628>
 18. Johannes a Bogaards, Jacco Wallinga, Ruud H Brakenhoff, Chris Meijer, Johannes Berkhof. Direct benefit of vaccinating boys along with girls against oncogenic human papillomavirus: Bayesian evidence synthesis. BMJ [Internet] 2015 [consultado 28 Febrero 2020]; 10(1136): 1-9. <https://doi.org/10.1136/bmj.h2016>

