



Vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH): prevención eficaz del cáncer ginecológico y su impacto en la salud pública

Human papillomavirus (HPV) vaccine: Effective prevention of gynecological cancer and its impact on public health

David Viveros-Carreño^{1,2*}, Marc Pierre¹, Claudia Cruz¹, María Alejandra Bravo¹, Francisco Sabogal¹, René Pareja^{3,4}

¹Unidad Funcional Clínica de Ginecología Oncológica, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia

²Departamento de Ginecología Oncológica, Clínica Universitaria Colombia, Bogotá, Colombia

³Clínica ASTORGA, Medellín, Colombia

⁴Unidad Funcional de Ginecología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología - INC, Bogotá, Colombia

Recibido: 22 febrero 2025

Aceptado: 05 abril 2025

*Correspondencia: David Viveros-Carreño. dviverosc@gmail.com


Resumen

En 2022, se diagnosticaron aproximadamente 662 301 casos nuevos de cáncer de cuello uterino y 348 874 muertes a causa de la enfermedad en todo el mundo. Desafortunadamente, entre el 85% y el 90% de los nuevos casos y muertes ocurren en países no desarrollados y en vía de desarrollo. La infección persistente por el virus del papiloma humano (VPH) es el principal factor de riesgo para desarrollar la enfermedad, así como también está implicada en casi todos los carcinomas de células escamosas del ano y en una proporción variable de cánceres de la vulva (15–48%, según la edad), vagina (78%), orofaringe (13–60%, dependiendo de la región geográfica), cavidad oral y laringe (< 5%). Se han identificado más de 200 genotipos de VPH; sin embargo, los de mayor importancia en salud pública son los de alto riesgo (incluidos VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59) debido a su fuerte asociación con el cáncer de cuello uterino. Entre ellos, los genotipos 16 y 18 son responsables de aproximadamente el 70% de los casos de cáncer de cuello uterino a nivel mundial. La implementación sistemática de la detección basada en citología, las pruebas de VPH y los programas de vacunación contra el VPH han disminuido con éxito la carga de esta enfermedad, especialmente en los países desarrollados. A pesar de que se conoce el agente etiológico, y que los programas de detección bien organizados en los países desarrollados han mostrado un impacto positivo en la disminución de la incidencia de la enfermedad, esto no ha podido ser reproducido a escala mundial. En noviembre de 2020, la Organización Mundial de la Salud lanzó su

Med 2025; 47(1): 121-134

<https://doi.org/10.56050/RM-47-1-010>

www.revistamedicina.net

© 2025 Los autores. Este artículo se distribuye bajo los términos de la licencia **Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0)**. Publicado con  **index** en nombre de Academia Nacional de Medicina de Colombia.

estrategia para eliminar el cáncer de cuello uterino en el mundo para el año 2130 (con el objetivo de alcanzar una incidencia global inferior a 4 por cada 100 000 mujeres/año). La estrategia pretende vacunar al 90% de las niñas antes de los 15 años, realizar pruebas de detección con un test de alta sensibilidad (basado en VPH) al 70% de las mujeres a los 35 y 45 años de edad, y proporcionar un tratamiento adecuado por parte de personal capacitado al 90% de las mujeres diagnosticadas con displasia cervical o cáncer cervical invasivo. El objetivo de este manuscrito es hacer una revisión del estado del arte en prevención primaria de cáncer de cuello uterino a través de la vacunación para VPH.

Palabras clave: Neoplasias del cuello uterino. Virus del papiloma humano. Vacunación.

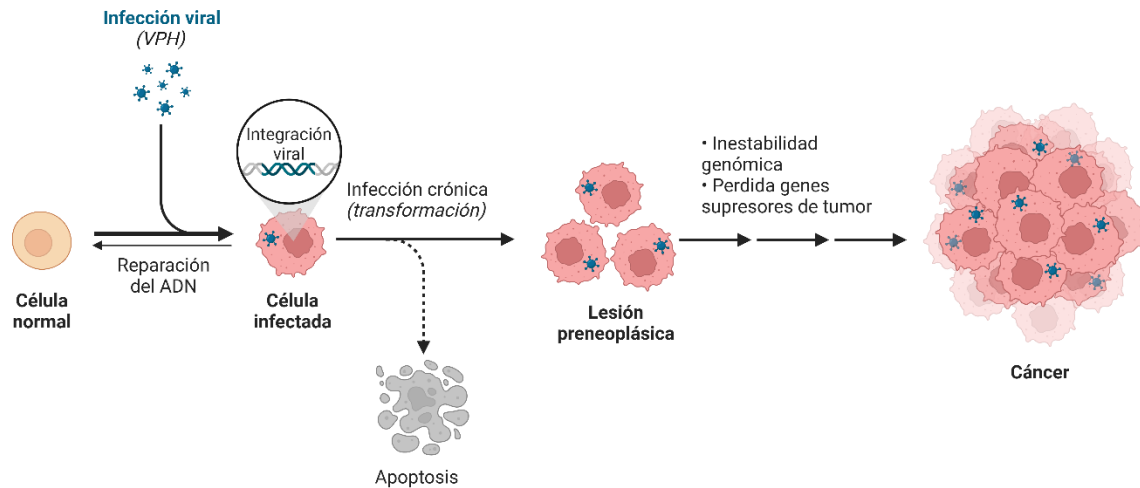
Abstract

In 2022, approximately 662,301 women were diagnosed with cervical cancer for the first time, and 348,874 deaths occurred worldwide due to the disease. Unfortunately, between 85% and 90% of new cases and deaths occur in undeveloped and developing countries. Persistent infection with human papillomavirus (HPV) is the main risk factor for developing cervical cancer. Additionally, HPV is implicated in nearly all squamous cell carcinomas of the anus and in a variable proportion of vulvar cancers (15–48%, depending on age), vaginal cancers (78%), oropharyngeal cancers (13–60%, depending on geographic region), as well as oral cavity and laryngeal cancers (<5%). More than 200 HPV genotypes have been identified; however, those of greatest public health importance are the high-risk types (including HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, and 59) due to their strong association with cervical cancer. Among them, HPV 16 and 18 are responsible for approximately 70% of cervical cancer cases worldwide. The systematic implementation of cytology-based screening, HPV testing, and HPV vaccination programs has successfully reduced the burden of this disease, particularly in developed countries. Despite the well-established etiological agent and the positive impact of well-organized screening programs in developed nations, this success has not been replicated globally. In November 2020, the World Health Organization (WHO) launched its strategy to eliminate cervical cancer worldwide by 2130, aiming to achieve a global incidence of less than 4 cases per 100,000 women per year. The strategy sets three key goals: Vaccinate 90% of girls before the age of 15, screen 70% of women at ages 35 and 45 using a high-sensitivity HPV-based test and ensure adequate treatment by trained healthcare personnel for 90% of women diagnosed with cervical dysplasia or invasive cervical cancer. The objective of this manuscript is to provide a state-of-the-art review of primary prevention of cervical cancer through HPV vaccination.

Keywords: Uterine cervical neoplasms. Human papillomavirus. Vaccination.

Resumen gráfico

Carcinogénesis viral



Puntos clave

- La infección persistente por el virus del papiloma humano es la principal causa de cáncer de cuello uterino.
- La vacunación para el virus del papiloma humano es una intervención segura y efectiva en las poblaciones adecuadas para reducir la incidencia de lesiones preinvasivas y el cáncer de cuello uterino.
- La estrategia 90-70-90 de la Organización Mundial de la Salud busca la eliminación del cáncer de cuello uterino en el mundo para el año 2130.

Desarrollo de las vacunas contra VPH

Los virus del papiloma humano (VPH) son pequeños virus no encapsulados que poseen un genoma circular de ocho kilobases (kb) y codifican ocho genes, incluidos dos que encapsulan proteínas estructurales, L1 y L2¹. Los virus que afectan las mucosas se transmiten principalmente mediante el contacto directo, y el VPH es la infección de transmisión sexual más común en todo el mundo². Las infecciones persistentes con tipos oncogénicos pueden conducir a lesiones preinvasivas y cáncer. Las neoplasias relacionadas con el VPH incluyen cáncer de cuello uterino, ano, vulva, vagina y cavidad oral^{3,4}. Se han descrito más de 40 tipos de VPH que afectan el epitelio mucoso, y doce se definen como oncogénicos (tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59), mientras que algunos otros se consideran posiblemente oncogénicos⁵.

Hace más de 30 años, estudios en animales demostraron que podía lograrse protección contra las lesiones por papilomavirus mediante el uso de viriones y la generación de anticuerpos neutralizantes⁶. Posteriormente, las vacunas contra el VPH se desarrollaron a partir de partículas similares a virus (VLP por sus siglas en inglés) recombinantes basadas en la proteína L1, la principal proteína de la cápside. Las VLP específicas del tipo de VPH se asemejan a la proteína principal de la cápside L1, pero no contienen Ácido Desoxirribonucleico (ADN) viral, por lo que no provocan infección viral ni tienen potencial oncogénico. Los anticuerpos que se desarrollan durante la infección natural, principalmente dirigidos contra la proteína L1 de la cápside, se generan lentamente y solo se detectan en una parte de los huéspedes infectados. Por el contrario, la vacunación contra el VPH induce títulos altos y duraderos de anticuerpos específicos para cada genotipo⁷.

Dos compañías desarrollaron inicialmente vacunas para VPH comercialmente (**Tabla 1**). Una compañía desarrolló una vacuna bivalente (Cervarix®), compuesta de VLP de VPH-16 y VPH-18; la otra desarrolló una vacuna tetravalente (Gardasil®), con VLP VPH-16, VPH-18, VPH-6 y VPH-11⁸. Las dos vacunas también difieren en las células productoras de las VLP y sus agentes adyuvantes. Las VLP se producen en células de insectos infectadas con baculovirus para la vacuna bivalente, y la tetravalente en levaduras de *Saccharomyces cerevisiae*.

La vacuna bivalente tiene un adyuvante AS04, que consiste en lípido A monofosforilado (un agonista del receptor tipo Toll 4) e hidróxido de aluminio, mientras que la vacuna tetravalente contiene sulfato de hidroxifosfato de aluminio^{9,10}. Posteriormente, se desarrolló una vacuna nonavalente (Gardasil 9®), como la tetravalente pero utilizando VLP de L1 de cinco tipos de VPH adicionales, 31,33,45,52, y 58 utilizando 500µg de sulfato de hidroxifosfato de aluminio en lugar de 250 µg. Recientemente, una nueva vacuna bivalente (Cecolin®) fue desarrollada utilizando VLP de VPH-16 y VPH-18 y fue autorizada

en China en 2020. En 2024 la OMS anunció que esta vacuna fue precalificada, en esquemas de dosis única. Las proteínas L1 se producen en *Escherichia coli* y la vacuna cuenta con un adyuvante de aluminio¹¹. La Organización Mundial de la Salud ha precalificado el uso de otras vacunas como Cervavac® (tetravalente), producida en la India, y Walrinvax® (bivalente), también producida en China.

Inmunogenicidad

Las vacunas contra el VPH pueden inducir respuestas tanto de células T como de células B. Sin embargo, el efecto clínico se debe casi exclusivamente a la inducción de anticuerpos neutralizantes, principalmente inmunoglobulina G, que pueden llegar a los sitios de infección cervicovaginal mediante transudación y exudación para unirse a los viriones y prevenir la infección inicial^{4,7}. Las vacunas para VPH pueden generar respuestas de anticuerpos robustas¹² con una tasa de seroconversión virtualmente del 100% para todos los tipos luego de la administración de las tres dosis en los esquemas de los ensayos clínicos controlados, y los títulos medios

Tabla 1. Características de las vacunas disponibles comercialmente.

Vacunas VPH	Cervarix®	Gardasil®	Gardasil 9®	Cecolin®*
Fabricante	GlaxoSmithKline	Merck & Co	Merck & Co	Xiamen Innovax Biotech
Aprobación FDA	2009	2006	2014	No
Aprobación EMA	2007	2006	2015	No
Tipo de VLP	16,18	6,11,16,18	6,11,16,18, 31, 33, 45, 52, 58	16,18
Sistema de expresión	Células de insectos infectadas con baculovirus	Levaduras	Levaduras	<i>Escherichia coli</i>
Adyuvante	50 µg de MPL adsorbidos en 500 µg de hidróxido de aluminio (AS04)	225 µg de sulfato de hidroxifosfato de aluminio	500 µg de sulfato de hidroxifosfato de aluminio	208 µg de hidróxido de aluminio
Dosis	0.5 mL/dosis	0.5 mL/dosis	0.5 mL/dosis	0.5 mL/dosis

EMA: European Medicines Agency - Agencia Europea de Medicamentos, FDA: Food and Drug Administration - Administración de Alimentos y Medicamentos, mL: mililitro, VLP: Virus like particles- partículas similares a virus, VPH: Virus del papiloma humano.

*No disponible en Colombia.

geométricos de anticuerpos son comparables entre distintos grupos étnicos y regiones. Los títulos aumentan después de cada dosis y disminuyen con el tiempo¹³, con algunos estudios que confirman la persistencia de los niveles de anticuerpos hasta 11 o 12 años después de la vacunación¹⁴.

Dado que los ensayos iniciales utilizaron diferentes métodos de detección de anticuerpos, resulta difícil comparar los resultados de inmunogenicidad de los ensayos de la vacuna tetravalente que emplearon el inmunoensayo competitivo Luminex (cLIA) con los de la vacuna bivalente que utilizaron el ensayo inmunoenzimático (ELISA)¹⁵. Posteriormente, se desarrollaron ensayos de inmunogenicidad comparativos ("head-to-head") con el mismo método, demostrando que la vacuna bivalente producía títulos más altos¹⁶, y se cree que esto se debe al adyuvante AS04. Sin embargo, las implicaciones en la práctica clínica no son claras, dado que ambas vacunas producen concentraciones de anticuerpos sustancialmente superiores a las que se observan en la infección natural, y no se ha establecido un nivel mínimo de anticuerpos necesario para la protección.

Ensayos clínicos controlados

Los ensayos clínicos controlados (ECC) iniciales se llevaron a cabo entre mujeres jóvenes de 15 a 26 años^{15,17-19}. Aunque los programas de vacunación contra el VPH están dirigidos principalmente a mujeres menores a esos rangos de edad (**Tabla 2**), no fue factible realizar ensayos de eficacia en este grupo, ya que tomaría demasiado tiempo alcanzar un número suficiente de casos. Además, el cáncer de cuello uterino no es un desenlace realista a evaluar en el contexto de estos ensayos, dado que todas las mujeres fueron monitoreadas y tratadas ante cualquier lesión preinvasiva. Con esta consideración, los desenlaces incluyeron una combinación de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y adenocarcinoma in situ cervical causados por los tipos objetivo de la vacuna, infecciones persistentes por los tipos de VPH cubiertos por la vacuna, títulos de anticuerpos e incidencia de verrugas anogenitales como desenlaces subrogados. Las vacunas contra

el VPH fueron autorizadas en adolescentes jóvenes con base en ensayos de inmunogenicidad de extrapolación y datos de seguridad. Posteriormente, los ECC se llevaron a cabo en mujeres mayores de 26 años²⁰ y en hombres²¹.

Los ECC fueron patrocinados por los fabricantes, con la administración de tres dosis mediante inyección intramuscular. El único ensayo no financiado por la industria fue llevado a cabo a través de la colaboración entre el Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. y el gobierno de Costa Rica¹⁸. Hubo diferencias entre los ensayos, como los criterios de inclusión, el seguimiento de los desenlaces de la enfermedad, las pruebas de detección del VPH y algunos desenlaces evaluados²⁰. El ECC de Gardasil 9[®] se diseñó posteriormente para comparar la vacuna nonavalente con la tetravalente^{22,23}, y el desenlace primario fue la presencia de lesiones intraepiteliales de alto grado en el cuello uterino, la vulva o la vagina, atribuibles a los tipos de VPH 31, 33, 45, 52 o 58. El diseño del ECC de Cecolin[®] es comparable a los de Gardasil[®] y Cervarix^{®11}.

Las mujeres en estos ensayos fueron incluidas independientemente de su estado de infección por VPH. Sin embargo, los análisis primarios de eficacia incluyeron únicamente a aquellas que eran negativas para la presencia de ADN de VPH cervicovaginal y de anticuerpos, y que recibieron las tres dosis de la vacuna. Desde el inicio se demostró que las vacunas no son terapéuticas y no previenen la progresión de una infección presente en el momento de la vacunación^{24,25}.

El primer ECC en mujeres mayores de 25 años para la vacuna bivalente fue el ensayo VIVIANE, que incluyó a más de 5.000 mujeres²⁶ y para la vacuna tetravalente, el ensayo FUTURE III, que incluyó a más de 3.500 mujeres²⁷. Los desenlaces de estos ensayos fueron diferentes, incluyendo infección viral persistente por los tipos incluidos en la vacuna durante 6 meses o NIC1+ atribuible a los tipos de la vacuna (además de lesiones anogenitales en el ensayo de la vacuna tetravalente). Las mujeres fueron asignadas aleatoriamente sin considerar su estado

Tabla 2. Esquema y dosificación de la vacuna contra el VPH.

Organización	Esquema de vacunación	Vacuna
Organización Mundial de la Salud (OMS)	<p>Vacunación contra el VPH con un intervalo adecuado entre la primera y la segunda dosis en personas de 9 a 14 años.</p> <p>El 90% de las niñas completamente vacunadas contra el VPH antes de los 15 años, como parte de la estrategia 90-70-90.</p>	<p>El objetivo principal de los programas de vacunación contra el VPH es lograr la mayor protección posible en la población femenina antes de que alcancen los 15 años.</p> <p>Para la prevención del cáncer de cuello uterino, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que la población objetivo principal para la vacunación contra el VPH sean niñas de 9 a 14 años, antes de que inicien su actividad sexual.</p> <p>Esquema de dos dosis</p> <p>La evidencia actual respalda la recomendación de un esquema de 2 dosis en la población objetivo primario a partir de los 9 años y para todos los grupos de mayor edad en los que las vacunas contra el VPH están autorizadas. El intervalo mínimo entre la primera y la segunda dosis debe ser de 6 meses.</p> <p>Esquema alternativo de una sola dosis.</p> <p>Como una opción fuera de indicación (off-label), se puede utilizar un esquema de una sola dosis en niñas y niños de 9 a 20 años.</p> <p>Esquema de tres dosis</p> <p>Un esquema de 3 dosis sigue siendo necesario para personas con inmunocompromiso y/o infección por VIH, ya que pueden requerir una respuesta inmune más robusta.</p>
Centers for Disease Control and Prevention (CDC)	<p>La vacunación contra el VPH se recomienda de manera rutinaria a los 11 o 12 años, aunque puede administrarse a partir de los 9 años.</p> <p>La vacunación de oportunidad (catch-up) contra el VPH se recomienda para todas las personas hasta los 26 años que no hayan sido vacunadas adecuadamente.</p> <p>Para adultos mayores de 26 años, la vacunación de oportunidad no está recomendada para todos; sin embargo, en adultos de 27 a 45 años que no han sido vacunados adecuadamente, se recomienda una toma de decisiones clínicas compartida sobre la conveniencia de la vacunación contra el VPH.</p> <p>Las vacunas contra el VPH no están autorizadas para su uso en adultos mayores de 45 años.</p> <p>El esquema de vacunación varía según la edad y el estado inmunológico:</p> <p>Antes de los 15 años: Se recomienda un esquema de 2 dosis (0, 6-12 meses).</p> <p>A partir de los 15 años o en personas con inmunocompromiso, se recomienda un esquema de 3 dosis (0, 1-2 meses y 6 meses).</p>	<p>Desde finales de 2016, la única vacuna contra el VPH disponible para su uso en los Estados Unidos es la vacuna nonavalente (Gardasil 9).</p>

de infección por VPH. Se han publicado más de 25 ensayos clínicos que utilizan vacunas contra el VPH, incluyendo a más de 70.000 pacientes, y la mayoría de ellos fueron evaluados en una revisión sistemática con metaanálisis publicada previamente²⁰.

Para pacientes negativas para VPH de alto riesgo y con edades entre 15 y 26 años, evidencia de alta calidad muestra que la vacuna contra el VPH (incluyendo las vacunas bivalente y tetravalente) reduce el riesgo de NIC2+ asociado con VPH 16/18 (RR 0,01, IC95% 0,00-0,05; 3 ECC con 23.676 pacientes) y de NIC3+ asociado con VPH 16/18 (RR 0,01, IC95% 0,00-0,10; 2 ECC con 20.214 pacientes). Evidencia de calidad moderada indica que la vacuna contra el VPH reduce el riesgo de adenocarcinoma *in situ* asociado con VPH 16/18 (RR 0,10, IC95% 0,01-0,82; 2 ECC con 20.214 pacientes).

Con respecto a cualquier NIC3+ independientemente del tipo de VPH, la evidencia muestra una reducción del riesgo en pacientes vacunadas, la cual varió según el tipo de vacuna contra el VPH. Evidencia de alta calidad muestra que el riesgo de NIC3+ se redujo con la vacuna bivalente (RR 0,08, IC95% 0,03-0,23; 2 ECC con 11.423 pacientes). Evidencia de calidad moderada muestra que el riesgo de NIC3+ se redujo con la vacuna tetravalente (RR 0,54, IC 95% 0,36-0,82; 1 ECC con 9.296 pacientes). Esta información debe analizarse con cautela, ya que es altamente probable que los desenlaces estén predominantemente representados por la reducción de casos asociados con VPH 16/18, los agentes causales más comunes. Para el adenocarcinoma *in situ*, independientemente del tipo de VPH, evidencia de calidad moderada muestra una reducción en el riesgo con ambas vacunas, bivalente y tetravalente (RR 0,10, IC95% 0,01-0,76; 2 ECC con 20.214 pacientes).

Los efectos de la vacuna contra el VPH en las lesiones cervicales en adolescentes y mujeres no seleccionadas según el estado del ADN del VPH al inicio del estudio variaron según el grupo de edad. Para pacientes de 15 a 26 años, evidencia de alta calidad muestra que la vacuna reduce el riesgo de NIC2+ asociado con VPH 16/18 (RR 0,46, IC 95% 0,37-0,57;

3 ECC con 34.852 pacientes) y contra cualquier NIC2+, independientemente del tipo de VPH (RR 0,70, IC95% 0,58-0,85; 4 ECC con 35.779 pacientes).

Para pacientes de 24 a 45 años, evidencia de calidad moderada muestra que no hubo diferencia en el grupo vacunado en cuanto al riesgo de NIC2+ asociado con VPH 16/18 (RR 0,74, IC 95% 0,52-1,05; 2 ECC con 9.200 pacientes). Para pacientes de 15 a 26 años, evidencia de alta calidad muestra que el riesgo de NIC3+ se redujo con la vacuna bivalente (RR 0,55, IC 95% 0,43-0,71; 2 ECC S con 18.329 pacientes). Evidencia de calidad moderada muestra que el riesgo de NIC3+ se redujo con la vacuna tetravalente (RR 0,81, IC95% 0,69-0,96; 1 ECC con 17.160 pacientes), al igual que el riesgo de adenocarcinoma *in situ* (RR 0,32, IC95% 0,15-0,67; 2 ECC con 34.562 pacientes). Estos resultados resaltan la importancia de que la población objetivo de los programas de vacunación sean mujeres jóvenes antes del inicio de la actividad sexual y, en consecuencia, sin exposición previa al VPH.

Seguridad y eventos adversos

Existen suficientes datos sobre la seguridad de la vacunación contra el VPH, tanto de los ensayos previos a la autorización como de las evaluaciones posteriores a su aprobación²⁸. Todos los ensayos previos a la autorización identificaron los efectos adversos esperados, principalmente fiebre y reacciones en el sitio de inyección. Evidencia de alta calidad, basada en ECC, reportaron que no hubo diferencia en la tasa de eventos adversos entre los grupos vacunados, con tiempos de seguimiento variables de 6 meses a 7 años (RR 0,98, IC95% 0,92-1,05; 23 ECC con 71.597 pacientes)²⁰. Revisiones adicionales de los datos del Sistema de Notificación de Eventos Adversos a las Vacunas para las tres vacunas contra el VPH autorizadas no han identificado nuevos eventos de seguridad²⁹.

¿Una, dos o tres dosis?

El análisis post hoc del ensayo de Costa Rica sugirió una alta eficacia similar tanto en las mujeres

aleatorizadas para recibir tres dosis que no completaron el esquema como en aquellas que sí lo hicieron³⁰. Posteriormente, se desarrollaron ensayos sobre esquemas de dos dosis, evaluando la no inferioridad de dos dosis en adolescentes jóvenes de 9 a 14 años en comparación con el esquema de tres dosis utilizado en los ensayos de eficacia originales³¹.

Se han realizado estudios con Gardasil®, Cervarix®, Gardasil 9®, y Cecolin®, demostrando no inferioridad con dos dosis administradas a intervalos de seis o doce meses³²⁻³⁵. En general, se cumplieron los criterios de no inferioridad, e incluso se observaron títulos medios geométricos de anticuerpos más altos en adolescentes de 9 a 14 años que recibieron dos dosis, en comparación con los controles en mujeres de 16 a 26 años que recibieron tres dosis³². La mayoría de los desenlaces fueron evaluados un mes después de la última dosis, y aún persisten dudas sobre los esquemas de dosis reducidas en grupos de mayor edad y si una sola dosis es suficiente para lograr una inmunidad alta y duradera. El análisis post hoc de ECC comparando el uso de una, dos o tres dosis³⁶, demostró que la eficacia es similar y que los títulos de anticuerpos se mantienen altos, incluso después de más de diez años de seguimiento³⁷.

Recientemente un ECC evaluó la vacunación con una sola dosis contra el VPH en mujeres jóvenes africanas³⁸. Los investigadores utilizaron las vacunas nonavalente y bivalente, comparándolas con la vacuna meningocócica en mujeres de 15 a 20 años. El desenlace primario fue la infección persistente incidente por los tipos de VPH incluidos en la vacuna a los 18 meses. Para infecciones persistentes incidentes por VPH 16/18 la eficacia de la vacuna nonavalente fue de 97,5% (IC95% 81,7-99,7%; P=0,0001), y la eficacia de la vacuna bivalente fue 97,5% (IC95% 81,6-99,7%; P=0,0001). Para infecciones persistentes incidentes por VPH 16/18/31/33/45/52/58 con la vacuna nonavalente, la eficacia fue 88,9% (IC95% 68,5-96,1; P=0,0001). Estos resultados prometedores respaldan el desarrollo de programas de vacunación con una sola dosis. En Colombia a partir de septiembre de 2024,

el esquema de vacunación recomendado fue modificado a una sola dosis para niños de 9 a 17 años.

Cáncer como un desenlace

Dado que el cáncer de cuello uterino no puede evaluarse en ensayos clínicos debido a limitaciones éticas, recientemente se han reportado estudios poblacionales que analizan los desenlaces a largo plazo en cohortes de mujeres vacunadas y no vacunadas. Un estudio observacional realizado en el Reino Unido³⁹ utilizando datos de más de trece millones de años-persona de seguimiento en mujeres de 20 a 30 años, mostró que la reducción relativa en las tasas de cáncer de cuello uterino según la edad en la que se administró la vacuna fue 34% (IC95% 25-41) para mujeres vacunadas entre 16-18 años, 62% (IC95% 52-71) para mujeres vacunadas entre 14-16 años, y 87% (IC95% 72-94) para mujeres vacunadas entre 12-13 años. Estos resultados se compararon con una cohorte de referencia no vacunada, evidenciando una mayor reducción del riesgo cuando la vacunación se administra a edades más tempranas.

En Suecia, utilizando registros de salud para hacer un seguimiento a una población de 1.672.983 niñas y mujeres de 10 a 30 años entre 2006 y 2017, un estudio observacional retrospectivo⁴⁰ encontró que la incidencia acumulada de cáncer de cuello uterino fue de 47 casos por 100,000 mujeres vacunadas, en comparación con 94 casos por 100.000 mujeres entre las no vacunadas. Después de ajustar por todas las covariables, la razón de tasas de incidencia fue 0,12 (IC95% 0,001 -0,34) en mujeres vacunadas antes de los 17 años, y 0,47 (IC95% 0,27-0,75) en mujeres vacunadas entre 17 y 30 años. Estos hallazgos refuerzan la importancia de la vacunación temprana para lograr una mayor reducción del riesgo de cáncer de cuello uterino. Aunque los ECC nunca podrán demostrar la reducción del cáncer de cuello uterino como desenlace debido a limitaciones éticas y temporales, la información proporcionada por los estudios observacionales poblacionales nos ofrece datos alentadores sobre los resultados esperados de los programas de vacunación.

Vacunación luego de tratamientos excisionales para lesiones intraepiteliales

Como se presentó anteriormente, desde los ECC iniciales, fue evidente que las vacunas contra el VPH no tienen un efecto terapéutico y no previenen la progresión de una infección preexistente en el momento de la vacunación. Sin embargo, el uso de la vacuna contra el VPH después del tratamiento quirúrgico en pacientes con NIC sigue siendo un tema controversial. Un estudio de intervención no aleatorizado⁴¹ reportó un posible efecto en la tasa de recurrencia después del tratamiento con el procedimiento de excisión electroquirúrgica con asa (LEEP) en pacientes con NIC2, NIC3 y cáncer microinvasivo IA1. En total, 536 pacientes fueron consideradas inicialmente para el estudio, de las cuales 248 recibieron la vacuna tetravalente. Se observó una recurrencia de la enfermedad (definida como NIC2+) en el 6,4% de los casos, en comparación con 1,2% en la cohorte vacunada ($P=0,0112$). Sin embargo, este estudio presenta varias limitaciones que afectan la confianza en sus resultados. La selección del grupo de intervención no fue aleatorizada, hubo una alta tasa de márgenes positivos en ambos grupos (16% y 19%), se incluyeron casos de enfermedad microinvasiva y hubo una alta tasa de pérdidas en el seguimiento o con tiempos de seguimiento cortos (29% en la cohorte vacunada y 36% en la no vacunada). Otros estudios han replicado resultados similares, pero con las mismas limitaciones, como una alta tasa de márgenes positivos y diferencias en los tiempos de reclutamiento^{42,43}.

La mayoría de las revisiones sistemáticas que han evaluado el posible impacto de la vacunación después del tratamiento quirúrgico de lesiones preinvasivas están limitadas por la inclusión de pacientes que recibieron la vacuna antes del tratamiento, como las poblaciones de los ensayos clínicos aleatorizados iniciales. Además, la combinación de pacientes de ECC con estudios observacionales dificulta la interpretación de la información y representa un sesgo significativo que limita la confiabilidad de los resultados^{44,45}.

Hasta el momento, se han publicado dos ECC que evalúan el uso de la vacuna contra el VPH después de la conización, incluyendo pacientes con diagnóstico de NIC1, NIC2 y NIC3, utilizando la vacuna tetravalente^{46,47}. Estos estudios fueron incluidos en un meta-análisis reciente⁴⁸ incluyendo 420 pacientes en total. Se reportó una reducción en el riesgo de recurrencia de NIC (OR 0,29, IC95% 0,16-0,53); sin embargo, la evidencia es limitada debido al número reducido de pacientes incluidas, la calidad de los ensayos y la inclusión de lesiones NIC1.

Actualmente, dos ECC de mayor tamaño, conocidos como el ensayo NOVEL (NCT03979014) y el HOPE 9 (NCT03848039), están en curso. El ensayo NOVEL evaluará si la administración de tres dosis de la vacuna nonavalente después del tratamiento quirúrgico de NIC de alto grado reduce la incidencia de infección por VPH durante el seguimiento. Se espera reclutar mil pacientes y posiblemente se evaluarán desenlaces relacionados con la recurrencia de NIC. El ensayo HOPE 9 evaluará la eficacia de la vacuna nonavalente en la prevención de la recurrencia de NIC2+ en pacientes tratadas con LEEP por NIC de alto grado. Se administrarán tres dosis. La primera dosis antes de la cirugía y la segunda dosis el mismo día del tratamiento quirúrgico (dos meses después). La tercera dosis seis meses después de la primera, en la primera visita de seguimiento. Se estima un tamaño de muestra total de 1.220 pacientes.

En 2023, tanto el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) como la sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) publicaron la actualización de la recomendación de vacunación en esta población donde se recomienda considerar el posible efecto benéfico de la vacunación para VPH adyuvante como parte de un proceso de toma de decisiones conjunta en pacientes entre los 27 y 45 años y no vacunadas previamente que reciben tratamiento excisional para lesiones NIC2+^{49,50}. Otros ensayos están evaluando diferentes intervenciones con vacunas, incluyendo esquemas de una sola dosis en niños y adolescentes (NCT03832049, NCT03728881) y el uso de una vacuna 11-valente

en adultos de 18 a 45 años (NCT05262010). Estos estudios buscan ampliar el conocimiento sobre la eficacia y durabilidad de la respuesta inmune con diferentes esquemas y formulaciones de vacunas contra el VPH.

Estrategias para mejorar los programas de vacunación contra el VPH

Algunos países desarrollados han logrado una cobertura relativamente alta de vacunación contra el VPH mediante la inclusión de la vacuna en los programas nacionales de inmunización. Sin embargo, la aceptación de la vacuna sigue siendo subóptima en muchos países desarrollados y en la mayoría de los países de ingresos bajos y medianos, lo que representa un desafío para la prevención del cáncer de cuello uterino y otras enfermedades relacionadas con el VPH⁵¹.

En una encuesta, se entrevistó a padres cuyos hijos no habían sido vacunados y que indicaron que probablemente no iniciarían la vacunación el próximo año. Las razones que mencionaron incluyeron preocupaciones sobre la seguridad (la razón más común), falta de percepción de necesidad, desconocimiento y ausencia de recomendación médica⁵². Esto resalta una falta de comprensión por parte de los padres o cuidadores sobre la evidencia y los beneficios de la vacunación contra el VPH, así como el papel fundamental del profesional de la salud en la educación constante sobre la vacunación. Esta educación es clave dentro de la estrategia 90-70-90 de la OMS, que busca la erradicación del cáncer de cuello uterino a nivel mundial. Algunos estudios han identificado una asociación entre la recomendación directa del profesional de salud y la aceptación de la vacuna⁵³. Las intervenciones comunitarias para mejorar la cobertura de la vacunación contra el VPH incluyen recordatorios a los pacientes, incorporación de la vacuna en la administración múltiple de inmunizaciones, programas de vacunación escolar, intervenciones dirigidas a médicos para mejorar la recomendación y estrategias en redes sociales. Estas estrategias han

mostrado resultados prometedores en el aumento de la cobertura de la vacunación contra el VPH⁵⁴.

Conclusiones

El cáncer de cuello uterino es una enfermedad prevenible. Se conoce bien su agente etiológico, existen vacunas altamente efectivas para su prevención y se han desarrollado estrategias de tamizaje para la detección y tratamiento de la enfermedad preinvasiva. Sin embargo, aún quedan algunas incógnitas por resolver, como la edad mínima para su administración para mejorar la adherencia a los programas, el número mínimo de dosis necesarias para una protección óptima en mujeres de mayor edad, la utilidad de la vacunación posterior al tratamiento excisional. A pesar de estos desafíos, la estrategia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la erradicación del cáncer de cuello uterino es una prioridad en la práctica clínica global. Esta estrategia establece tres pilares fundamentales: vacunar al 90% de las niñas antes de los 15 años, realizar tamizaje con una prueba de alta sensibilidad basada en VPH al 70% de las mujeres a los 35 y 45 años y garantizar tratamiento adecuado por personal capacitado al 90% de las mujeres diagnosticadas con displasia cervical o cáncer cervicouterino invasivo. La implementación de estas medidas es esencial para reducir la carga global del cáncer de cuello uterino y debe integrarse como un estándar en la práctica clínica diaria en todo el mundo.

Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Contribución de autoría

Los autores certifican haber contribuido de igual manera en la concepción y diseño de la revisión,

la búsqueda y análisis de la literatura científica, así como en la redacción del manuscrito, haciéndose responsables de su contenido.

Referencias

1. Doorbar J, Egawa N, Griffin H, Kranjec C, Murakami I. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev Med Virol.* 2015;25 Suppl 1:2-23.
2. Kreisel KM, Spicknall IH, Gargano JW, Lewis FMT, Lewis RM, Markowitz LE, et al. Sexually Transmitted Infections Among US Women and Men: Prevalence and Incidence Estimates, 2018. *Sex Transm Dis.* 2021;48(4):208-14.
3. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine.* 2012;30 Suppl 5:F12-23.
4. Viveros-Carreño D, Fernandes A, Pareja R. Updates on cervical cancer prevention. *Int J Gynecol Cancer.* 2023;33(3):394-402.
5. Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2012;100(Pt B):1-441.
6. Schiller JT, Lowy DR. Papillomavirus-like particles and HPV vaccine development. *Semin Cancer Biol.* 1996;7(6):373-82.
7. Schiller J, Lowy D. Explanations for the high potency of HPV prophylactic vaccines. *Vaccine.* 2018;36(32 Pt A): 4768-73.
8. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017-Recommendations. *Vaccine.* 2017;35(43): 5753-5.
9. Mitchell TC, Casella CR. No pain no gain? Adjuvant effects of alum and monophosphoryl lipid A in pertussis and HPV vaccines. *Curr Opin Immunol.* 2017;47:17-25.
10. Markowitz LE, Schiller JT. Human Papillomavirus Vaccines. *J Infect Dis.* 2021;224(12 Suppl 2):S367-s78.
11. Qiao YL, Wu T, Li RC, Hu YM, Wei LH, Li CG, et al. Efficacy, Safety, and Immunogenicity of an Escherichia coli-Produced Bivalent Human Papillomavirus Vaccine: An Interim Analysis of a Randomized Clinical Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2020;112(2):145-53.
12. Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, Teixeira JC, de Borja PC, Sanchez N, et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(8):2147-62.
13. Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa L, Nolan T, Marchant C, Radley D, et al. Impact of baseline covariates on the immunogenicity of a quadrivalent (types 6, 11, 16, and 18) human papillomavirus virus-like-particle vaccine. *J Infect Dis.* 2007;196(8):1153-62.
14. Artemchuk H, Eriksson T, Poljak M, Surcel HM, Dillner J, Lehtinen M, et al. Long-term Antibody Response to Human Papillomavirus Vaccines: Up to 12 Years of Follow-up in the Finnish Maternity Cohort. *J Infect Dis.* 2019;219(4):582-9.
15. Schiller JT, Lowy DR. Immunogenicity testing in human papillomavirus virus-like-particle vaccine trials. *J Infect Dis.* 2009;200(2):166-71.
16. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Edwards RP, Zepp F, 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):705-19.
17. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med.* 2007;356(19):1928-43.
18. Herrero R, Wacholder S, Rodríguez AC, Solomon D, González P, Kreimer AR, et al. Prevention of persistent human papillomavirus infection by an HPV16/18 vaccine: a community-based randomized clinical trial in Guanacaste, Costa Rica. *Cancer Discov.* 2011; 1(5):408-19.
19. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;369(9580):2161-70.
20. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5(5):Cd009069.
21. Goldstone SE, Giuliano AR, Palefsky JM, Lazcano-Ponce E, Penny ME, Cabello RE, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent HPV vaccine in men: results of an open-label, long-term extension of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(3):413-25.
22. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med.* 2015;372(8):711-23.
23. Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, de Andrade RP, Ault KA, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2017;390(10108):2143-59.
24. Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, Solomon D, Bratti MC, et al. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *JAMA.* 2007;298(7):743-53.
25. Haupt RM, Wheeler CM, Brown DR, Garland SM, Ferris DG, Paavonen JA, et al. Impact of an HPV6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine on progression to cervical intraepithelial neoplasia in seropositive women with HPV16/18 infection. *Int J Cancer.* 2011;129(11): 2632-42.
26. Wheeler CM, Skinner SR, Del Rosario-Raymundo MR, Garland SM, Chatterjee A, Lazcano-Ponce E, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind,

D. Viveros-Carreño, et al. **Vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH): prevención eficaz del cáncer...**

- randomised controlled VIVIANE study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(10):1154-68.
27. Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonego J, Ault K, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer*. 2011;105(1):28-37.
 28. Gee J, Weinbaum C, Sukumaran L, Markowitz LE. Quadrivalent HPV vaccine safety review and safety monitoring plans for nine-valent HPV vaccine in the United States. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(6):1406-17.
 29. Arana JE, Harrington T, Cano M, Lewis P, Mba-Jonas A, Rongxia L, et al. Post-licensure safety monitoring of quadrivalent human papillomavirus vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2009-2015. *Vaccine*. 2018;36(13):1781-8.
 30. Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A, Herrero R, Porras C, Schiffman M, et al. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(19):1444-51.
 31. Stanley M, Dull P. HPV single-dose vaccination: Impact potential, evidence base and further evaluation. *Vaccine*. 2018;36(32 Pt A):4759-60.
 32. Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, Soerdal T, Lazarus E, Chokephaibulkit K, et al. Immunogenicity of the 9-Valent HPV Vaccine Using 2-Dose Regimens in Girls and Boys vs a 3-Dose Regimen in Women. *Jama*. 2016;316(22):2411-21.
 33. Hu YM, Guo M, Li CG, Chu K, He WG, Zhang J, et al. Immunogenicity noninferiority study of 2 doses and 3 doses of an Escherichia coli-produced HPV bivalent vaccine in girls vs. 3 doses in young women. *Sci China Life Sci*. 2020;63(4):582-91.
 34. Safaeian M, Sampson JN, Pan Y, Porras C, Kemp TJ, Herrero R, et al. Durability of Protection Afforded by Fewer Doses of the HPV16/18 Vaccine: The CVT Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(2):205-12.
 35. Dobson SR, McNeil S, Dionne M, Dawar M, Ogilvie G, Krajden 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):1793-802.
 36. Sankaranarayanan R, Prabhu PR, Pawlita M, Gheit T, Bhatla N, Muwonge R, et al. Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2016;17(1):67-77.
 37. Kreimer AR, Sampson JN, Porras C, Schiller JT, Kemp T, Herrero R, et al. Evaluation of Durability of a Single Dose of the Bivalent HPV Vaccine: The CVT Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2020;112(10):1038-46.
 38. Barnabas RV, Brown ER, Onono M, Bukusi EA, Njoroge B, Winer RL, et al. Single-dose HPV vaccination efficacy among adolescent girls and young women in Kenya (the KEN SHE Study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2021;22(1):661.
 39. Falcaro M, Castañón A, Ndlela B, Checchi M, Soldan K, Lopez-Bernal J, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *Lancet*. 2021;398(10316):2084-92.
 40. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1340-8.
 41. Ghelardi A, Parazzini F, Martella F, Pieralli A, Bay P, Tonetti A, et al. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2. *Gynecol Oncol*. 2018;151(2):229-34.
 42. Del Pino M, Martí C, Torras I, Henere C, Munmany M, Marimon L, et al. HPV Vaccination as Adjuvant to Conization in Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Study under Real-Life Conditions. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(2).
 43. Casajuana-Pérez A, Ramírez-Mena M, Ruipérez-Pacheco E, Gil-Prados I, García-Santos J, Bellón-Del Amo M, et al. Effectiveness of Prophylactic Human Papillomavirus Vaccine in the Prevention of Recurrence in Women Conized for HSIL/CIN 2-3: The VENUS Study. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(2).
 44. Jentschke M, Kampers J, Becker J, Sibbertsen P, Hillemanns P. Prophylactic HPV vaccination after conization: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2020;38(41):6402-9.
 45. Lichter K, Krause D, Xu J, Tsai SHL, Hage C, Weston E, et al. Adjuvant Human Papillomavirus Vaccine to Reduce Recurrent Cervical Dysplasia in Unvaccinated Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2020;135(5):1070-83.
 46. Karimi-Zarchi M, Allahqoli L, Nehmati A, Kashi AM, Taghipour-Zahir S, Alkatout I. Can the prophylactic quadrivalent HPV vaccine be used as a therapeutic agent in women with CIN? A randomized trial. *BMC Public Health*. 2020;20(1):274.
 47. Pieralli A, Bianchi C, Auzzi N, Fallani MG, Bussani C, Fambrini M, et al. Indication of prophylactic vaccines as a tool for secondary prevention in HPV-linked disease. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(6):1205-10.
 48. Eriksen DO, Jensen PT, Schroll JB, Hammer A. Human papillomavirus vaccination in women undergoing excisional treatment for cervical intraepithelial neoplasia and subsequent risk of recurrence: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022;101(6):597-607.
 49. Human Papillomavirus Vaccination: ACOG Committee Opinion, Number 809. *Obstet Gynecol*. 2020;136(2):e15-e21.
 50. Sharpless KE, Marcus JZ, Kuroki LM, Wiser AL, Flowers L. ASCCP Committee Opinion: Adjuvant Human Papillomavirus Vaccine for Patients Undergoing Treatment for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *J Low Genit Tract Dis*. 2023;27(1):93-6.
 51. Tsu VD, LaMontagne DS, Atuhebwe P, Bloem PN, Ndiaye C. National implementation of HPV vaccination programs in low-resource countries: Lessons, challenges, and future prospects. *Prev Med*. 2021;144:106335.

52. Beavis A, Krakow M, Levinson K, Rositch AF. Reasons for Lack of HPV Vaccine Initiation in NIS-Teen Over Time: Shifting the Focus From Gender and Sexuality to Necessity and Safety. *J Adolesc Health.* 2018;63(5):652-6.
53. Landis K, Bednarczyk RA, Gaydos LM. Correlates of HPV vaccine initiation and provider recommendation among male adolescents, 2014 NIS-Teen. *Vaccine.* 2018;36(24):3498-504.
54. Niccolai LM, Hansen CE. Practice- and Community-Based Interventions to Increase Human Papillomavirus Vaccine Coverage: A Systematic Review. *JAMA Pediatr.* 2015;169(7):686-92.