

Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

Eficacia y seguridad de la vacuna contra el Virus del Papiloma Humano en hombres

Revisión sistemática y metaanálisis

Autor:
Mikel Collados Piña

Director:
Jose Ramón Rueda Martínez de Santos

© 2023, Mikel Collados Piña

Leioa, 25 de abril de 2023

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS Y PATOGENIA	1
1.2 EPIDEMIOLOGÍA	2
1.3 VACUNAS FRENTE AL VPH	3
2. OBJETIVOS	5
3. MÉTODOS	5
3.1 CRITERIOS PARA CONSIDERAR LOS ESTUDIOS PARA ESTA REVISIÓN	5
3.1.1 Tipos de estudios	5
3.1.2 Tipos de participantes	5
3.1.3 Tipos de intervención	5
3.1.4 Tipos de medidas de resultado	5
3.2 MÉTODOS DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE ESTUDIOS	6
3.2.1 Búsquedas electrónicas	6
3.3 RECOPIACIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS	7
3.3.1 Cribado y selección de estudios	7
3.3.2 Extracción y gestión de datos	7
3.3.3 Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos	8
3.3.4 Medidas del efecto del tratamiento	9
3.3.5 Cuestiones relativas a la unidad de análisis	9
3.3.6 Evaluación de la heterogeneidad	9
3.3.7 Síntesis de datos	9
3.3.8 Resumen de los resultados y evaluación de la certeza de evidencia	10
4. RESULTADOS	10
4.1 RESULTADOS DE LAS BÚSQUEDAS	10
4.1.1 Resumen de los estudios incluidos	11
4.1.2 Características de los estudios	13
4.1.3 Intervención y comparador	14
4.1.4 Resultados analizados	14
4.2 RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	15
4.3 RESULTADOS DE LA INTERVENCIÓN	16
4.3.1 Hombres sin VIH	16
4.3.1.1 Infección persistente por VPH tipos 6, 11, 16 o 18	16
4.3.1.2 Condilomas acuminados	19
4.3.1.3 Neoplasias intraepiteliales de pene, perianal y periné	20
4.3.1.4 Infección intraanal persistente por VPH tipos 6, 11, 16 o 18 en hombres que tienen sexo con hombres	21
4.3.1.5 Neoplasia intraepitelial anal grados 2 o 3	23
4.3.1.6 Efectos adversos totales	24

4.3.1.7 Efectos adversos relacionados con la vacuna	25
4.3.1.8 Efectos adversos severos	26
4.3.1.8 Abandonos por efectos adversos	27
4.3.2 Hombres con VIH	28
4.3.2.1 Condilomas acuminados	28
4.3.2.2 Lesión escamosa intraepitelial de alto grado	29
4.3.2.3 Efectos adversos totales	30
4.4 TABLA RESUMEN DE LOS RESULTADOS	32
4.4.1 Hombres de 16 a 26 años sin VIH tratados con vacuna tetravalente frente a los serotipos 6, 11, 16 y 18	32
4.4.2 Hombres con VIH mayores de 18 años tratados con vacuna tetravalente frente a los serotipos 6, 11, 16 y 18	34
5. DISCUSIÓN	35
5.1 RESUMEN DE LOS RESULTADOS	35
5.1.1 Eficacia de la vacuna	35
5.1.2 Seguridad de la vacuna	36
5.2 LIMITACIONES DE ESTA REVISIÓN Y DE LA EVIDENCIA	36
6. CONCLUSIONES	38
7. BIBLIOGRAFÍA	39
8. ANEXO I	44
9. ANEXO II	45

LISTA DE ABREVIATURAS

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado

GRADE: Grados de recomendación, valoración, desarrollo y evaluación (“Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation”)

HSM: Hombres que tienen Sexo con Hombres

IC: Intervalo de Confianza

ITT análisis: análisis por intención de tratar

NND: Número Necesario a Dañar

NNT: Número Necesario Tratar

RD: Diferencia de Riesgos

RR: Riesgo Relativo

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

VPH: Virus del Papiloma Humano

RESUMEN

Introducción. El virus del papiloma humano (VPH), formado por más de 100 virus de los que al menos 40 producen lesiones genitales benignas, premalignas y cáncer. La infección por VPH se considera la infección de transmisión sexual más común. Hay tres vacunas aprobadas para mujeres y hombres, cuya eficacia se ha estudiado principalmente en mujeres. Falta una revisión sistemática y metaanálisis que reúna la evidencia disponible sobre su eficacia en hombres.

Objetivos. Evaluar la eficacia y seguridad de la vacuna contra el VPH en la prevención de la infección y las lesiones producidas por este virus en los hombres.

Métodos. Se han incluido ensayos clínicos controlados aleatorizados en hombres de cualquier edad que comparen la vacuna frente al VPH con placebo. La búsqueda bibliográfica se ha realizado en Pubmed, Cochrane y Embase. Se ha evaluado el riesgo de sesgo de los estudios seleccionados mediante la herramienta de riesgo de sesgo 2 (ROB2). Los resultados se han analizado con el Riesgo Relativo y la Diferencia de Riesgos, con intervalos de confianza del 95%. Se ha realizado un metaanálisis y cuando la heterogeneidad ha sido sustancial, se ha realizado un análisis de subgrupos. Se ha evaluado la certeza de la evidencia mediante los criterios de GRADE.

Resultados. Se han incluido 3 estudios que utilizan la vacuna tetravalente (5.318 hombres aleatorizados, 851 hombres que tienen sexo con hombres), uno de ellos realizado en hombres con VIH (129 hombres que tienen sexo con hombres). El estudio en hombres VIH + se ha valorado como alto riesgo de sesgo, los otros dos se han valorado como bajo riesgo de sesgo.

Hombres sin VIH: la vacuna reduce el riesgo de infección persistente por VPH de los serotipos 6, 11, 16 o 18 por intención de tratar (RR 0,52; IC 95% 0,43 a 0,64; dos estudios, 4.689 participantes; $I^2 = 3\%$; certeza de evidencia: alta. DR Giuliano et al. (26): -0,07; IC 95% -0,09 a -0,05; un estudio, 3.632 participantes; evidencia de certeza: alta. Número Necesario a Tratar (NNT) Giuliano et al. (26): 15; IC 95% 12 a 20. DR Mikamo et al. (30): -0,04; IC 95% -0,07 a -0,02; un estudio, 1.057 participantes; certeza de evidencia: alta. NNT Mikamo et al. (30): 25; IC 95% 15 a 50). La vacuna es probable que reduzca el riesgo de infección persistente en vírgenes a los tipos más relevantes del VPH (RR 0,26; IC 95% 0,13 a 0,53; dos estudios, 4.368 participantes; $I^2 = 52\%$; certeza de evidencia: moderada. DR Giuliano et al. (26): -0,07; IC 95% -0,09 a -0,05; un estudio, 3.333 participantes; evidencia de

certeza: alta. NNT Giuliano et al. (26): 15; IC 95% 12 a 20. DR Mikamo et al. (30): DR -0,04; IC 95% -0,06 a -0,02; un estudio, 1.035 participantes; certeza de evidencia: alta. NNT Mikamo et al. (30): 25; IC 95% 17 a 50). La vacuna reduce el riesgo de condilomas acuminados (RR 0,39; IC 95% 0,26 a 0,58; dos estudios, 5.051 participantes; $I^2 = 0\%$; certeza de evidencia: alta. DR Giuliano et al. (26): -0,03; IC -0,04 a -0,01; un estudio, 4.055 participantes; certeza de evidencia: alta. NNT Giuliano et al. (26): 34; IC 95% 25 a 100. DR Mikamo et al. (30): -0,00; IC 95% -0,01 a 0; un estudio, 996 participantes; certeza de evidencia: moderada). La vacuna podría producir poca o ninguna diferencia en el riesgo de neoplasias intraepiteliales de pene, periné y perianal (RR 1,03; IC 95% 0,34 a 3,13; dos estudios, 5.051 participantes; $I^2 = 0\%$; certeza de evidencia: baja. DR -0,00; IC 95% -0,00 a 0; dos estudios, 5.051 participantes; $I^2 = 0\%$; certeza de evidencia: alta). La vacuna reduce el riesgo de infección intraanal persistente por los serotipos 6, 11, 16 o 18 del VPH en hombres que tienen sexo con hombres (RR 0,45; IC 95% 0,34 a 0,59; dos estudios, 658 participantes; $I^2 = 0\%$; certeza de evidencia: alta. DR Giuliano et al. (26): -0,22; IC 95% -0,30 a -0,15; un estudio, 551 participantes; certeza de evidencia: alta. NNT Giuliano et al. (26): 5; IC 95% 4 a 7. DR Mikamo et al. (30): -0,06; IC 95% -0,13 a 0,01; un estudio, 107 participantes; certeza de evidencia: moderada). La vacuna reduce el riesgo de neoplasia anal intraepitelial grados 2 o 3 (RR 0,46; IC 95% 0,27 a 0,79; un estudio, 551 participantes; certeza de evidencia: alta. DR -0,08; IC 95% -0,13 a -0,03; un estudio, 551 participantes; certeza de evidencia: alta. NNT 13; IC 95% 8 a 34). La vacuna aumenta ligeramente el riesgo de sufrir efectos adversos totales (RR 1,08; IC 95% 1,03 a 1,12; dos estudios, 5.162 participantes; $I^2 = 0\%$; certeza de evidencia: alta. DR 0,05; IC 95% 0,02 a 0,07; dos estudios, 5.162 participantes; $I^2 = 0\%$; certeza de evidencia: alta. Número Necesario a Dañar (NND): 20; IC 95% 15 a 50). La vacuna aumenta ligeramente el riesgo de sufrir efectos adversos relacionados con la vacunación (RR 1,09; IC 95% 1,05 a 1,15; dos estudios, 5.162 participantes; $I^2 = 0\%$; certeza de evidencia: alta. DR 0,05; IC 95% 0,03 a 0,08; dos estudios, 5.162 participantes; $I^2 = 0\%$; certeza de evidencia: alta. NND: 20; IC 95% 13 a 34). La vacuna es probable que reduzca ligeramente el riesgo de sufrir efectos adversos severos (RR 0,73; IC 95% 0,29 a 1,81; un estudio, 4.049 participantes; certeza de evidencia: moderada. DR -0,00; IC 95% -0,01 a 0; un estudio, 4.049 participantes; certeza de evidencia: alta). La vacuna podría reducir el riesgo de abandonos por efectos adversos (RR 0,14; IC 95% 0,01 a 2,78; un estudio, 1.113 participantes; certeza de evidencia: baja. DR -0,01; IC 95% -0,01 a 0; un estudio, 1.113 participantes; certeza de evidencia: alta).

Hombres con VIH: no se sabe si la vacuna reduce el riesgo de condilomas acuminados, puesto que la certeza de la evidencia ha sido evaluada como muy baja (RR 1,70; IC 95% 0,52 a 5,51; un estudio, 128 participantes; certeza de evidencia: muy baja. DR 0,04; IC 95% -0,05 a 0,14; un estudio, 128 participantes; certeza de evidencia: muy baja). No se sabe si la vacuna reduce el riesgo de lesión escamosa intraepitelial de grado alto, puesto que la certeza de la evidencia ha sido evaluada como muy baja (RR 1,09; IC 95% 0,45 a 2,65; un estudio, 128 participantes; certeza de evidencia: muy baja. DR 0,01; IC 95% -0,11 a 0,13; un estudio, 128 participantes; certeza de evidencia: muy baja). La vacuna podría reducir ligeramente el riesgo de sufrir efectos adversos totales (RR 0,91; IC 95% 0,83 a 0,99; un estudio, 128 participantes; certeza de evidencia: baja. DR -0,09; IC 95% -0,17 a -0,01; un estudio, 128 participantes; certeza de evidencia: muy baja).

Conclusiones. La vacuna del VPH es segura y eficaz en prevenir la infección persistente y algunas de las lesiones producidas por este virus en hombres sin VIH. Falta evidencia en hombres VIH + y en la prevención del cáncer asociado al VPH.

ABSTRACT

Introduction. Human papillomavirus (HPV) consists of more than 100 viruses of which at least 40 cause benign genital lesions, premalignant lesions and cancer. HPV infection is considered the most common sexually transmitted infection. There are three vaccines approved for females and males, the efficacy of which has been studied mainly in females. It is necessary a systematic review and meta-analysis that brings together the available evidence on their efficacy in men.

Objectives. To assess the efficacy and safety of the HPV vaccine in preventing HPV infection and lesions in men.

Methods. Randomised controlled clinical trials in men of any age comparing HPV vaccine with placebo were included. The search was conducted in Pubmed, Cochrane and Embase. The risk of bias of the selected studies was assessed using the risk of bias tool 2 (ROB2). The results were analysed using Relative Risk and Risk Difference with 95% confidence intervals. Meta-analysis was performed and when heterogeneity was substantial, subgroup analysis was performed. The certainty of the evidence was assessed using the GRADE criteria.

Results. Three studies using the tetravalent vaccine were included (5,318 randomised men, 851 men who have sex with men), one of them in HIV-positive men (129 men who have sex with men). The study in HIV+ men was considered as high risk of bias, the other two were considered as low risk of bias. HIV-negative men: vaccine reduces the risk of persistent HPV infection with serotypes 6, 11, 16 or 18 by intention-to-treat (RR 0.52, 95% CI 0.43 to 0.64; two studies, 4,689 participants; $I^2 = 3\%$; certainty of evidence: high. DR Giuliano et al. (26): -0.07, 95% CI -0.09 to -0.05; one study, 3,632 participants; certainty of evidence: high. Number Needed to Treat (NNT) Giuliano et al. (26): 15; 95% CI 12 to 20. RD Mikamo et al. (30): -0.04, 95% CI -0.07 to -0.02; one study, 1,057 participants; certainty of evidence: high. NNT Mikamo et al. (30): 25; 95% CI 15 to 50). The vaccine is likely to reduce the risk of persistent infection in naïve to the most relevant HPV types (RR 0.26, 95% CI 0.13 to 0.53; two studies, 4,368 participants; $I^2 = 52\%$; certainty of evidence: moderate. DR Giuliano et al. (26): -0.07, 95% CI -0.09 to -0.05; one study, 3,333 participants; certainty of evidence: high. NNT Giuliano et al. (26): 15; 95% CI 12 to 20. RD Mikamo et al. (30): RD -0.04, 95% CI -0.06 to -0.02; one study, 1,035 participants; certainty of evidence: high. NNT Mikamo et al. (30): 25; 95% CI 17 to 50). Vaccine reduces the risk of condylomata acuminata (RR 0.39,

95% CI 0.26 to 0.58; two studies, 5,051 participants; $I^2 = 0\%$; certainty of evidence: high. DR Giuliano et al. (26): -0.03, CI -0.04 to -0.01; one study, 4,055 participants; certainty of evidence: high. NNT Giuliano et al. (26): 34; 95% CI 25 to 100. RD Mikamo et al. (30): -0.00; 95% CI -0.01 to 0; one study, 996 participants; certainty of evidence: moderate). Vaccine may produce little or no difference in the risk of penile, perineal and perianal intraepithelial neoplasms (RR 1.03, 95% CI 0.34 to 3.13; two studies, 5,051 participants; $I^2 = 0\%$; certainty of evidence: low. RD -0.00, 95% CI -0.00 to 0, two studies, 5,051 participants, $I^2 = 0\%$, certainty of evidence: high). Vaccine reduces the risk of persistent intra-anal infection with HPV serotypes 6, 11, 16 or 18 in men who have sex with men (RR 0.45, 95% CI 0.34 to 0.59; two studies, 658 participants; $I^2 = 0\%$; certainty of evidence: high. RD Giuliano et al. (26): -0.22, 95% CI -0.30 to -0.15; one study, 551 participants; certainty of evidence: high. NNT Giuliano et al. (26): 5; 95% CI 4 to 7. RD Mikamo et al. (30): -0.06; 95% CI -0.13 to 0.01; 1 study, 107 participants; certainty of evidence: moderate). Vaccine reduces the risk of anal intraepithelial neoplasia grades 2 or 3 (RR 0.46, 95% CI 0.27 to 0.79; 1 study, 551 participants; certainty of evidence: high. RD -0.08, 95% CI -0.13 to -0.03; one study, 551 participants; certainty of evidence: high. NNT 13, 95% CI 8 to 34). Vaccination slightly increases the risk of total adverse effects (RR 1.08, 95% CI 1.03 to 1.12; two studies, 5,162 participants; $I^2 = 0\%$; certainty of evidence: high. RD 0.05, 95% CI 0.02 to 0.07; two studies, 5,162 participants; $I^2 = 0\%$; certainty of evidence: high. Number Needed to Harm (NNH): 20; 95% CI 15 to 50). Vaccination slightly increases the risk of vaccine-related adverse effects (RR 1.09, 95% CI 1.05 to 1.15; two studies, 5,162 participants; $I^2 = 0\%$; certainty of evidence: high. RD 0.05, 95% CI 0.03 to 0.08; two studies, 5,162 participants; $I^2 = 0\%$; certainty of evidence: high. NNH: 20; 95% CI 13 to 34). The vaccine is likely to slightly reduce the risk of severe adverse effects (RR 0.73, 95% CI 0.29 to 1.81; 1 study, 4,049 participants; certainty of evidence: moderate. RD -0.00, 95% CI -0.01 to 0; 1 study, 4,049 participants; certainty of evidence: high). Vaccination may reduce the risk of discontinuation due to adverse effects (RR 0.14, 95% CI 0.01 to 2.78; 1 study, 1,113 participants; certainty of evidence: low. RD -0.01, 95% CI -0.01 to 0; 1 study, 1,113 participants; certainty of evidence: high). Men with HIV: it is not known whether the vaccine reduces the risk of condylomata acuminata, as the certainty of the evidence has been assessed as very low (RR 1.70, 95% CI 0.52 to 5.51; 1 study, 128 participants; certainty of evidence: very low. RD 0.04, 95% CI -0.05 to 0.14; 1 study, 128 participants; certainty of evidence: very low). It is not known whether the vaccine reduces the risk of high-grade squamous

intraepithelial lesions, as the certainty of evidence has been assessed as very low (RR 1.09, 95% CI 0.45 to 2.65; 1 study, 128 participants; certainty of evidence: very low. RD 0.01, 95% CI -0.11 to 0.13; 1 study, 128 participants; certainty of evidence: very low). Vaccination may slightly reduce the risk of total adverse effects (RR 0.91, 95% CI 0.83 to 0.99; 1 study, 128 participants; certainty of evidence: low. RD -0.09, 95% CI -0.17 to -0.01; 1 study, 128 participants; certainty of evidence: very low).

Conclusions. HPV vaccine is safe and effective in preventing persistent infection and some HPV lesions in HIV-negative men. There is lack of evidence in HIV+ men and in the prevention of HPV-associated cancer.

1. INTRODUCCIÓN

El virus del papiloma humano (VPH) es un grupo formado por más de 100 virus descritos hasta la fecha, de los que se sabe que al menos 40 producen lesiones genitales (1,2). Se clasifican en bajo riesgo, los que pueden producir verrugas, y alto riesgo, los que se relacionan con cáncer de ano, genital y de orofaringe (1,2).

Los tipos más frecuentes de VPH de bajo riesgo son el 6 y el 11, que producen el 90% de los condilomas acuminados. Mientras que los tipos 16 y 18 son los de alto riesgo más frecuentes (1).

1.1 CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS Y PATOGENIA

El VPH es un virus pequeño, de forma icosaédrica y no envuelto. Tiene doble cadena de ADN, de forma circular y cerrada. Se distinguen tres regiones en su genoma: la región E, que codifica proteínas estructurales (E1-E7); la región L, que codifica proteínas de la cápside (L1 y L2); y la región reguladora, que no codifica (2).

Cuando se produce la infección, el ADN del VPH puede integrarse en el cromosoma de la célula huésped o quedarse de forma episómica, sin integrar. Ambas formas pueden aparecer en una misma célula. En la mayor parte de los cánceres el ADN del VPH se encuentra integrado en el de la célula huésped, no así en las lesiones benignas y premalignas. Aunque no parece ser necesaria la integración para la transformación maligna de una lesión, puesto que en algunos casos el virus se mantiene episómico (2).

Algunas de las proteínas estructurales del virus están implicadas en el proceso oncogénico. La proteína E5, si bien no siempre participa, interactúa con factores de crecimiento celular como el EGF, el erbB2 y el receptor del factor de crecimiento de las plaquetas. Pero las que más importancia tienen en este proceso son las proteínas E6 y E7; estas se unen a factores celulares, pero dependiendo del tipo de virus (alto o bajo riesgo) tienen diferente afinidad (2).

La proteína E6 se une a p53, una proteína implicada en la regulación del ciclo celular, y la degrada. E6 también favorece la carcinogénesis por otros mecanismos, como la disminución

de la capacidad de unión de p53 al ADN, la inducción de inestabilidad genómica o su unión a la proteína C-Myc, activando la telomerasa transcriptasa inversa (2).

La proteína E7 se une a la pRB (proteína del retinoblastoma), alterando su función e inactivándola. La proteína pRB participa de manera fisiológica en la regulación del ciclo celular, mediante su unión con otros factores, frenando el ciclo en la fase G1. De esta manera, E7 participa en la transformación maligna de las células. También puede unirse a otras proteínas con funciones parecidas a pRB, como las proteínas p107 y p130, favoreciendo la carcinogénesis por diferentes mecanismos (2).

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

La infección por VPH se considera la infección de transmisión sexual (ITS) más común (3,4). La prevalencia de la infección por VPH en 2017, según la OMS, fue del 11,7% de las mujeres y del 21% de los hombres en todo el mundo (5). A lo largo de su vida, se infecta el 80% de las personas sexualmente activas no vacunadas (4), pero en el 90% de los casos el virus se elimina en dos años sin causar enfermedad (3).

En cuanto a la epidemiología de los cánceres relacionados con el VPH en hombres, a nivel mundial el cáncer de orofaringe es el que presenta la mayor tasa de incidencia estandarizada por edad, con 1,8 casos por 100 mil habitantes en el año 2020. Le siguen el cáncer de pene y el de ano, con tasas de incidencia de 0,80 y 0,49 por 100 mil habitantes, respectivamente. De estos tumores, el cáncer de orofaringe fue el que más muertes produjo en hombres en el mundo (39.590 muertes), seguido del cáncer de pene (13.211 muertes) y el de ano (9.416 muertes) (6).

Un estudio con datos actualizados al 2015 estimó en Europa la carga global de cáncer, lesiones precancerosas y verrugas genitales atribuibles al VPH y los serotipos incluidos en la vacuna nonavalente: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58. Para el cáncer anal se estimaron 2801 casos nuevos en hombres, de los cuales 2440 casos (87,1%) se atribuyen al VPH; siendo de estos 2.303 casos (94,4%) atribuidos a los nueve serotipos. En cuanto al cáncer de pene se estimaron 4.231 nuevos casos al año, de los que 1.227 (29%) se atribuyen al VPH y, de estos, 1.113 casos (90,7%) a los nueve serotipos mencionados. Por último, se estimaron 81.989 nuevos casos anuales de cáncer de cabeza y cuello en hombres, siendo 5.834 casos atribuidos

al VPH; de estos últimos, 5.485 casos se atribuyen a los nueve serotipos (con una fracción atribuible variable según la localización en ambos casos) (7).

En cuanto a las lesiones precancerosas de ano, se estimaron 1.097 nuevos casos anuales en hombres de neoplasia intraepitelial grados 2 y 3, siendo 1045 casos (95,3%) atribuibles al VPH, y de estos, 852 casos atribuibles a los nueve serotipos mencionados. Finalmente, se estimaron entre 376.608 y 427.720 nuevos casos anuales de verrugas genitales en hombres, siendo entre 338.947 y 384.948 (90%) casos atribuibles a los serotipos de bajo riesgo incluidos en la vacuna nonavalente (7).

Respecto a España, la tasa de incidencia ajustada por edad, según los datos de Globocan de 2020, es superior a la mundial en el cáncer de orofaringe (2,3 casos por 100 mil) y de pene (0,95 casos por 100 mil); mientras que la tasa de incidencia del cáncer anal es inferior a la mundial (0,71 casos por 100 mil) (8).

Por último, y a un nivel más local, no hay disponibles datos detallados de la incidencia y mortalidad de estos tumores en Euskadi. En el último informe sobre el cáncer, publicado en el año 2022, los datos más recientes son los relativos al año 2016. En dicho año, la tasa de incidencia ajustada por edad de tumores de cavidad oral y faringe en hombres fue de 27,2 casos por 100 mil habitantes. Respecto al cáncer anal y de pene no se reportan los datos separado (9).

1.3 VACUNAS FRENTE AL VPH

Hay tres tipos de vacuna frente al VPH autorizadas en Europa, según el número de tipos de VPH frente a los que confiere inmunidad: bivalente (VPH 16 y 18), cuadrivalente (VPH 6, 11, 16 y 18) y nonavalente (VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58). Todas ellas protegen de los tipos 16 y 18 y previenen el 90% de las lesiones precancerosas asociadas a estos tipos en los estudios hechos en mujeres. La vacuna nonavalente previene también el 90% de las lesiones precancerosas asociadas a los VPH 31, 33, 45, 52 y 58 en mujeres (1,10).

Todas las vacunas contienen partículas tipo virales (VLPs) de los distintos tipos de VPH (10). Las vacunas VLPs están compuestas por proteínas de los virus, de uno o varios antígenos virales, y a veces pueden estar ancladas en una bicapa lipídica. Este tipo de vacunas no llevan el genoma de los virus, por lo que no son replicativas, y estimulan el sistema inmune a

diferentes niveles: activan la inmunidad innata mediante los receptores tipo Toll, producen una respuesta humoral y aumentan la afinidad, procesamiento y presentación por parte de las células presentadoras de antígeno (11).

La vacuna bivalente (Cervarix) contiene la proteína L1 del VPH tipos 16 y 18. Tiene indicación aprobada a partir de los 9 años de edad para prevenir lesiones ano-genitales premalignas (de cérvix, vulva, vagina y ano), cáncer de cérvix y cáncer de ano (10,12).

La vacuna tetravalente (Gardasil) contiene la proteína L1 del VPH tipos 6, 11, 16 y 18. Tiene indicación aprobada a partir de los 9 años de edad para prevenir lesiones genitales precancerosas (de cérvix, vulva y vagina), lesiones anales precancerosas, cáncer cervical, cáncer anal y verrugas genitales (10,13).

La vacuna nonavalente (Gardasil 9) contiene la proteína L1 del VPH tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58. Tiene indicación aprobada a partir de los 9 años de edad para prevenir lesiones precancerosas y cánceres de cérvix, vulva, vagina y ano causados por los tipos del VPH de la vacuna y verrugas genitales causados por tipos específicos del VPH (10,14).

La pauta de vacunación es de dos dosis (0-6 meses) desde los 9 años hasta los 14 años en el caso de las vacunas bivalente y nonavalente, y hasta los 13 años en el caso de la vacuna tetravalente. En las personas mayores de esas edades, la pauta de vacunación se realiza con tres dosis (0-2-6 meses) (10,12,13,14).

Las recomendaciones de vacunación frente al VPH entre los países europeos son variadas. 20 de los 30 países europeos de los que publica datos la ECDC incluyen a los hombres en sus recomendaciones de vacunación (15). En España, la vacunación sistemática de las niñas frente al VPH se inició en el año 2007, y actualmente está incluida en el calendario de vacunación a los 12 años (16,17). En cuanto a los hombres, la vacunación de los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) se financia en todo el estado desde el año 2018 (18). Durante el año 2022, algunas Comunidades Autónomas como Galicia, Cataluña y Comunidad Valenciana decidieron iniciar la vacunación sistemática de los niños de 11 y 12 años frente al VPH durante el curso escolar 2022-2023 (19). Finalmente, el Ministerio de Sanidad aprobó en el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud la vacunación sistemática de los niños a los 12 años, quedando así reflejado en el calendario de vacunación a lo largo de toda la vida a partir del 2023 (17).

Actualmente hay evidencia que indica que la vacuna frente al VPH son eficaces también en hombres. Las vacunas actualmente disponibles en Europa y España están aprobadas tanto

para hombres como para mujeres al demostrar en sus ensayos clínicos su inmunogenicidad (12,13,14). Además, tanto Gardasil como Gardasil 9 cuentan con ensayos clínicos de eficacia en hombres frente a la infección por VPH, verrugas genitales y neoplasias (13,14).

Esta revisión se justifica por la necesidad de reunir toda la evidencia disponible en este aspecto mediante una revisión sistemática y metaanálisis reciente de todos los ensayos clínicos aleatorizados realizados en hombres con vacunas frente al VPH. Esta revisión es importante para tomar decisiones sobre la ampliación de los programas de vacunación frente al VPH a los hombres.

2. OBJETIVOS

Evaluar la eficacia y seguridad de la vacuna contra el VPH en la prevención de la infección y las lesiones producidas por este virus en los hombres.

3. MÉTODOS

3.1 CRITERIOS PARA CONSIDERAR LOS ESTUDIOS PARA ESTA REVISIÓN

3.1.1 Tipos de estudios

Solo se han incluido ensayos controlados aleatorios (ECA).

3.1.2 Tipos de participantes

Se han incluido estudios en hombres de cualquier edad.

3.1.3 Tipos de intervención

La intervención estudiada ha sido la administración de cualquiera de las vacunas frente al VPH. El comparador ha sido la administración de placebo.

3.1.4 Tipos de medidas de resultado

Se analizan las siguientes medidas de resultado en la revisión, pero no se han utilizado como base para incluir o excluir estudios.

Resultados primarios:

- La infección persistente por VPH.
- Las lesiones malignas y premalignas asociadas al VPH en pene, ano y orofaringe.
- El cáncer de pene, ano y orofaringe asociados al VPH.
- Los efectos adversos de la vacunación.

Resultados secundarios:

- Las lesiones benignas asociadas al VPH de bajo riesgo en pene, ano y orofaringe.

Cuando los resultados se hayan medido en diferentes momentos del estudio, se ha seleccionado la última medición realizada.

3.2 MÉTODOS DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE ESTUDIOS

3.2.1 Búsquedas electrónicas

Se ha realizado la búsqueda bibliográfica en Pubmed y en Cochrane (Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados) a fecha de 28 de septiembre de 2022 y en Embase a fecha de 16 de noviembre de 2022.

En la búsqueda en PubMed se utilizó el término Mesh “human papillomavirus vaccines” acotado por los filtros de ensayos clínicos (“clinical trials”) y de sexo masculino (“males”).

En la búsqueda en Central de Cochrane, en una primera búsqueda se utilizaron los términos “human papillomavirus”, “vaccine” y “male” unidos por el conector AND. En una segunda búsqueda se utilizaron los términos Mesh “papillomavirus vaccines” y “male” unidos por el conector AND.

En la búsqueda en Embase, en una primera búsqueda se utilizó el término “human papillomavirus vaccines” acotado por el tipo de publicación “Article” y por la materia “male”. En una segunda búsqueda se utilizaron los términos “human papillomavirus”, “vaccine” y “male” unidos por el conector AND y acotado por los filtros “human”, “article” y “clinical trial”.

Los estudios obtenidos de las búsquedas se exportaron a archivo RIS o txt, que se cargaron al programa online Rayyan (20), donde primero se realizó una eliminación de duplicados, y posteriormente el cribado de artículos siguiendo los criterios de inclusión y exclusión.

3.3 RECOPIACIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS

3.3.1 Cribado y selección de estudios

El director del TFG y yo hemos revisado de forma independiente los títulos y resúmenes de los resultados de búsqueda, localizando aquellos que pudieran ser incluíbles en la revisión, los potencialmente elegibles y los que no estaba claro con la simple lectura del título y resumen, y descartando el resto.

Para los estudios potencialmente elegibles se han conseguido los artículos completos y tras su lectura hemos decidido qué estudios sí cumplían todos los criterios de inclusión en esta revisión. Para los finalmente excluidos hemos recogido en la **Figura 1** las razones de la exclusión.

En todo este proceso de cribado los desacuerdos se han resuelto mediante el diálogo y el consenso.

Hemos identificado y excluido posibles duplicados y se ha cotejado si existían más de una publicación sobre un mismo estudio. La unidad de interés en la revisión es el "estudio", no la publicación. Hemos registrado el proceso de cribado con suficiente detalle para completar un diagrama de flujo de PRISMA (21).

3.3.2 Extracción y gestión de datos

Hemos extraído la siguiente información de cada uno de los estudios incluidos, añadida en el **Anexo II**:

- Métodos: diseño del estudio, duración total del estudio, número de centros de estudio y ubicación, fecha del estudio y abandonos.
- Participantes: número, intervalo de edad, sexo (todos hombres), criterios de inclusión y criterios de exclusión.
- Intervenciones: intervención y duración de la misma; comparación.
- Resultados: resultados primarios y secundarios, especificados y recogidos, y puntos de tiempo reportados.
- Notas: Número de Registro del estudio; declaración de compartir datos; plan de análisis estadístico accesible; financiación del estudio; conflictos de intereses notables de autores/as del estudio.

3.3.3 Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos

El director del TFG y yo de forma independiente hemos evaluado el riesgo de sesgo por cada medida de resultado, para cada estudio, utilizando la herramienta de riesgo de sesgo 2 (ROB2) descrita en el Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones de Ensayos Clínicos Aleatorizados paralelos (22,23). Los desacuerdos se han resuelto por consenso.

Al analizar el riesgo de sesgo nuestro interés se centra en la asignación inicial a la intervención ("análisis por intención de tratar").

Hemos evaluado el riesgo de sesgo para cada resultado relevante para cada una de las siguientes áreas o dominios:

- Sesgos en el proceso de aleatorización.
- Sesgos por desviaciones de la intervención asignada por azar.
- Sesgos por falta de datos.
- Sesgos en la medición de los resultados.
- Sesgos en la selección del resultado reportado.

Hemos realizado un juicio de riesgo de sesgo para cada área clasificándolos en uno de los siguientes tres niveles: bajo riesgo de sesgo; motivos de preocupación; alto riesgo de sesgo.

Hemos llegado a una valoración global del riesgo de sesgo para un resultado específico para cada estudio de acuerdo con los siguientes criterios:

- Bajo riesgo de sesgo: se considera que el estudio tiene un bajo riesgo de sesgo en todos los ámbitos para este resultado.
- Motivos de preocupación: se considera que el estudio plantea motivos de preocupación en al menos un ámbito para este resultado, pero no tiene un alto riesgo de sesgo para ningún ámbito.
- Alto riesgo de sesgo: se considera que el estudio tiene un alto riesgo de sesgo en al menos un ámbito para este resultado. O se considera que el estudio plantea algunos motivos de preocupación para múltiples dominios de una manera que disminuye sustancialmente la confianza en el resultado.

Al considerar los efectos del tratamiento, hemos tenido en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios que contribuyen a ese resultado.

3.3.4 Medidas del efecto del tratamiento

Hemos analizado los resultados dicotómicos con el Riesgo Relativo (RR) y la Diferencia de Riesgos (DR) con intervalos de confianza (IC) del 95%. Con la diferencia de riesgos, hemos calculado el Número Necesario a Tratar y, en el caso de los efectos adversos, el Número Necesario a Dañar. Este cálculo se ha realizado cuando el intervalo de confianza de la diferencia de riesgos no contiene el valor 0.

Si un estudio informa de los resultados en varios puntos temporales, hemos utilizado el último disponible.

Hemos utilizado los análisis por intención de tratar (ITT) o el "conjunto de análisis completo" cuando se reportan en lugar de los análisis de los participantes que completaron el estudio o por protocolo. También hemos utilizado los análisis de los participantes que nunca han tenido contacto con el VPH, cuando están disponibles para una misma medida en más de un estudio.

3.3.5 Cuestiones relativas a la unidad de análisis

Para los resultados dicotómicos, utilizamos como unidad de análisis a los participantes, en lugar de los eventos.

3.3.6 Evaluación de la heterogeneidad

Hemos usado el estadístico I^2 para medir la heterogeneidad estadística entre los estudios en cada análisis. Cuando hemos identificado una heterogeneidad sustancial (mayor del 50%), hemos explorado las posibles causas mediante un análisis de subgrupos. Hemos utilizado la prueba estadística de análisis de interacciones de subgrupos de Review Manager (24).

En este caso, se ha analizado según si los participantes estaban infectados por el VIH: hombres no VIH y hombres VIH +. Cuando la heterogeneidad sustancial se ha dado entre estudios del mismo subgrupo, en este caso en estudios con hombres no VIH, se han analizado los resultados de los estudios de manera independiente.

3.3.7 Síntesis de datos

Hemos realizado meta-análisis sólo si los tratamientos, los participantes y la cuestión clínica subyacente son lo suficientemente similares como para que el meta-análisis tenga sentido.

Hemos utilizado el modelo de efectos aleatorios y presentamos los resultados obtenidos gráficamente en forma de diagramas de bosque ("*forest plots*").

3.3.8 Resumen de los resultados y evaluación de la certeza de evidencia

Hemos creado una "tabla de resumen de resultados".

Hemos utilizado los cinco criterios de GRADE (riesgo de sesgo, consistencia del efecto, imprecisión, evidencia indirecta y sesgo de publicación) para evaluar la certeza de la evidencia para cada comparación de intervenciones y para cada medida de resultado (25).

Este sistema de clasificación divide la evidencia científica en cuatro grados de calidad o nivel de certidumbre de la evidencia (alto, moderado, bajo y muy bajo) dependiendo de la confianza que haya en que el efecto estimado tras la integración de los resultados de los estudios en los metaanálisis sea real.

Para evidencia proveniente de Ensayos Clínicos Aleatorizados hemos partido de un nivel alto de certidumbre, nivel que hemos disminuido, en caso necesario, por: (i) riesgo de sesgo de los estudios (ii) inconsistencia de los resultados (iii) evidencia indirecta (iv) imprecisión de los resultados y (v) sesgos de publicación. El nivel puede subir de encontrarse un gran efecto de la intervención y/o una gradiente dosis-efecto.

En los casos en los que hemos rebajado el nivel de certidumbre en la evidencia recogemos los motivos para hacerlo.

4. RESULTADOS

4.1 RESULTADOS DE LAS BÚSQUEDAS

Se obtuvieron 774 registros entre las búsquedas realizadas: 160 en Pubmed, 480 en Cochrane y 134 en Embase. El programa Rayyan detectó 129 registros duplicados y otros 388 registros catalogados como probablemente duplicados, que finalmente se descartaron tras revisar los títulos y los resúmenes. De los 257 restantes se analizaron los títulos y resúmenes, tras lo que se eligieron 17 para analizar su texto completo. 12 registros se descartaron: 6 de ellos no cumplían con los criterios de inclusión, 3 eran protocolos de ensayos clínicos, 1 era un comentario a otro estudio, 1 era un abstract de una revisión y 1 estudio no reportaba datos

separados según el sexo de los participantes. Finalmente, tal y como se indica en la **Figura 1**, se incluyen 3 ensayos clínicos aleatorizados.

Figura 1. Diagrama de flujo de la búsqueda hecho en Revman



4.1.1 Resumen de los estudios incluidos

A continuación se presentan en la **Tabla 1** las principales características de los tres ensayos clínicos incluidos en la revisión. Están recogidas todas las publicaciones que se han utilizado para extraer datos de cada ensayo. La primera referencia de cada uno es la publicación principal y es la que se referencia a lo largo del texto.

Tabla 1. Resumen de los ensayos clínicos analizados

Estudio	Participantes	Tipo de vacuna	Intervención de comparación	Resultados medidos	Tiempo de seguimiento
Giuliano, 2011 (26,27,28,29).	Hombres sanos heterosexuales y Hombres que tienen sexo con hombres de 16 a 26 años	Tetravalente (VPH 6, 11, 16, 18)	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> ● Incidencia de verrugas genitales externas relacionadas con VPH 6/11/16/18 ● Incidencia de neoplasia intraepitelial de pene/periné/perineal ● Incidencia de cáncer de pene/perianal/perineal. ● Incidencia de neoplasia anal intraepitelial relacionado con VPH 6/11/16/18 y cáncer anal. ● Incidencia de infección persistente de VPH 6/11/16/18 ● Incidencia de detección de ADN VPH 6/11/16/18 ● Títulos de anticuerpos frente a VPH 6/11/16/18 ● Efectos adversos 	3 años más 7 años tras el desenmascaramiento.
Mikamo, 2019 (30,31,32).	Hombres japoneses sanos heterosexuales y hombres que tienen sexo con hombres de 16 a 26 años	Tetravalente (VPH 6, 11, 16, 18)	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> ● Incidencia de infección persistente de VPH 6/11/16/18. ● Incidencia de condiloma acuminado o neoplasia intraepitelial de pene/perianal/periné ● Incidencia de cáncer de pene/perianal/periné ● Seroconversión de anticuerpos frente a VPH 6/11/16/18 ● Efectos adversos 	3 años

Tabla 1. Resumen de los ensayos clínicos analizados (continuación)

Estudio	Participantes	Tipo de vacuna	Intervención de comparación	Resultados medidos	Tiempo de seguimiento
Hidalgo-Tenorio, 2021 (33,34).	Hombres españoles que tienen sexo con hombres VIH+ mayores de 18 años con anoscopia normal o solo condilomas o lesión escamosa intraepitelial de bajo grado..	Tetravalente (VPH 6, 11, 16, 18)	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> ● Desarrollo de lesión escamosa intraepitelial de alto grado o cáncer anal. ● Aclaramiento de VPH en la mucosa anal. ● Prevalencia de lesión escamosa intraepitelial de alto grado y VPH de alto riesgo en la mucosa anal. ● Seroconversión de anticuerpos frente a los cuatro serotipos de VPH. ● Efectos adversos. 	2 años

4.1.2 Características de los estudios

Se han incluido tres estudios en esta revisión, sumando un total de 5.318 hombres aleatorizados para recibir una vacuna tetravalente frente al VPH o placebo, de los que 851 son hombres que tienen sexo con hombres (HSH) (26,30,33). El estudio de Hidalgo-Tenorio et al. es el único realizado en hombres con VIH; se realizó en España y reclutó 128 hombres VIH + mayores de 18 años y que tienen sexo con hombres (33). El estudio de Giuliano et al. se realizó en 18 países de diferentes regiones del mundo (África, Asia-Pacífico, Europa, Latinoamérica y Norteamérica) y reclutó 4.065 hombres sin VIH entre 16 y 26 años, de los que 602 tenían sexo con hombres (26). El estudio de Mikamo et al. se realizó en Japón y reclutó 1.124 hombres sin VIH entre 16 y 26 años, de los que 120 tenían sexo con hombres (30).

Tanto el estudio Giuliano et al. (26) como Mikamo et al (30) tenían los mismos criterios de inclusión respecto a la orientación sexual de los participantes. Los hombres heterosexuales incluidos han tenido penetración vaginal con entre 1 y 5 mujeres a lo largo de su vida. Los hombres que tienen sexo con hombres han tenido penetración anal con hasta 5 hombres a lo largo de su vida, pero pueden no haber tenido penetración anal con ningún hombre si han tenido sexo oral en el último año.

El periodo de seguimiento del estudio de Hidalgo-Tenorio et al. es de 2 años (33) y el de los otros dos es de 3 años (26,30), además de una extensión de 7 años más en el estudio de Giuliano et al. en la que no se hacen comparación con placebo (26).

El estudio español (33) analiza los resultados por intención de tratar y sin subgrupos. Los otros dos estudios (26,30) diferencian varios subgrupos en el análisis de sus resultados; además de por intención de tratar y por protocolo, analizan los datos en hombres que tienen sexo con hombres y en los que denominan “vírgenes a los serotipos más relevantes” (HNRT por sus siglas en inglés). Este grupo está formado por los participantes con serología y PCR negativa para el VPH en las muestras tomadas al inicio del ensayo.

Ninguno de los estudios analiza sus resultados por otros subgrupos que podrían ser relevantes para la eficacia de la vacuna como la edad, número de parejas sexuales o el uso de protección en el sexo.

4.1.3 Intervención y comparador

La intervención utilizada en los tres estudios ha sido la vacuna tetravalente frente a los serotipos 6, 11, 16 y 18 del VPH; y el comparador ha sido inyección de placebo. En dos de los estudios tanto la intervención como el comparador se inyectaron en el día 1, mes 2 y mes 6 (26,30), mientras que en el estudio con hombres VIH + se inyectaron el día 1, mes 3 y mes 6 (33).

4.1.4 Resultados analizados

En los dos estudios en hombres sin VIH se han analizado 5 resultados de eficacia y 4 resultados de seguridad. En cuanto a la eficacia, los dos estudios analizan la aparición de condilomas acuminados, la infección persistente por VPH, la aparición de neoplasias intraepiteliales de pene, periné y perianales y la infección intraanal persistente en hombres que tienen sexo con hombres (26,30). Solo el estudio de Giuliano et al. analiza la aparición de neoplasia intraepitelial anal grados 2 o 3 (26).

Entre los resultados de seguridad, los dos estudios en hombres sin VIH analizan los efectos adversos totales; los catalogados como severos, aunque de este último solo el estudio de

Giuliano et al. (26) ha tenido casos; y los efectos adversos relacionados con la vacuna. El estudio de Mikamo et al. (30) analiza los abandonos provocados por los efectos adversos.

En el único estudio en hombres con VIH se han analizado 2 resultados de eficacia, los condilomas acuminados y las lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado; y 1 resultado de seguridad, los efectos adversos totales. En este estudio se analizaron también los efectos adversos severos y los abandonos por efectos adversos, pero no se reportó ningún caso (33).

Aunque se haya medido en los estudios, no ha habido ningún caso de cáncer anal (26,33), cáncer de pene, periné o perianal (26,30), por lo que no se ha podido incluir este resultado en el análisis. Tampoco se han registrado muertes atribuibles a la vacunación en ninguno de los tres ensayos.

Ninguno de los estudios incluidos mide en sus resultados lesiones benignas, premalignas o malignas producidas por el VPH en la orofaringe.

4.2 RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Se ha realizado la valoración del riesgo de sesgo de los tres ensayos clínicos incluidos en la revisión tal y como se muestra en la **Figura 2**.

Figura 2. Resumen del riesgo de sesgo. Valoración de los autores de la revisión del riesgo de sesgo para cada apartado en cada estudio incluido.

	Aleatorización	Desviaciones de las intervenciones asignadas por azar	Falta de datos de los resultados	Medición del resultado	Selección del resultado	Total
Giuliano 2011	+	+	+	+	+	+
Hidalgo-Tenorio 2021	-	+	+	+	+	-
Mikamo 2019	+	+	+	+	+	+

Los estudios de Giuliano et al. y Mikamo et al. (26,30) realizados en hombres sin VIH han sido calificados de “bajo riesgo de sesgo” en todos los apartados. El estudio de Hidalgo-Tenorio et al. (33) se ha calificado de “alto riesgo de sesgo” en el apartado de aleatorización debido a que en el grupo placebo era mayor el número de parejas sexuales, años de actividad sexual y los fumadores. Se ha añadido la tabla donde se recogen estas variables en el **Anexo I**. Estas diferencias podrían aumentar el riesgo de contraer el VPH y desarrollar lesiones, sesgando los resultados a favor de la vacuna. Debido a este alto riesgo de sesgo la evidencia que aporta este estudio es de mala calidad.

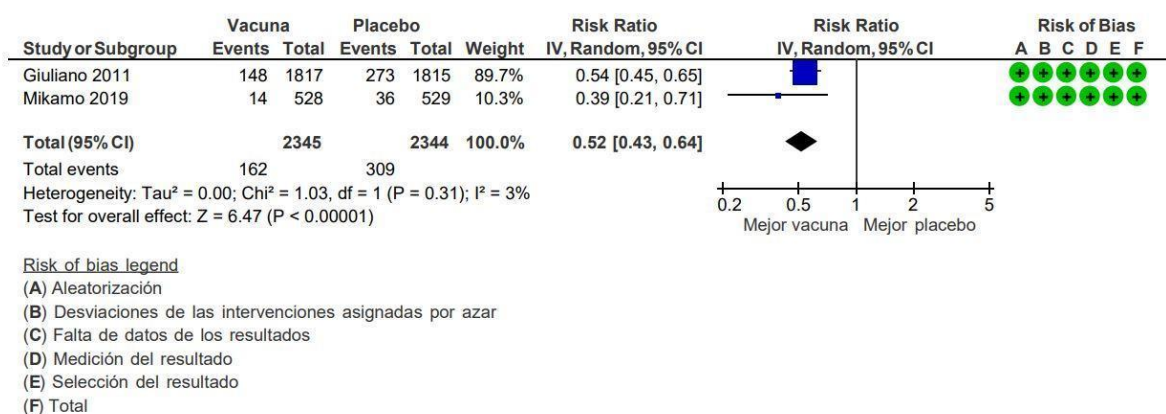
4.3 RESULTADOS DE LA INTERVENCIÓN

4.3.1 Hombres sin VIH

4.3.1.1 Infección persistente por VPH tipos 6, 11, 16 o 18

En la **Figura 3** se muestran los resultados de los dos estudios que miden la infección persistente por VPH de los serotipos 6, 11, 16 o 18 por intención de tratar (26,30). El resultado combinado muestra que la vacuna reduce el riesgo de infección persistente (RR 0,52; IC 95% 0,43 a 0,64; dos estudios, 4.689 participantes; $I^2 = 3\%$; certeza de evidencia: alta).

Figura 3. Infección persistente por VPH serotipos 6, 11, 16 o 18 por intención de tratar. Resultado medido en riesgo relativo.

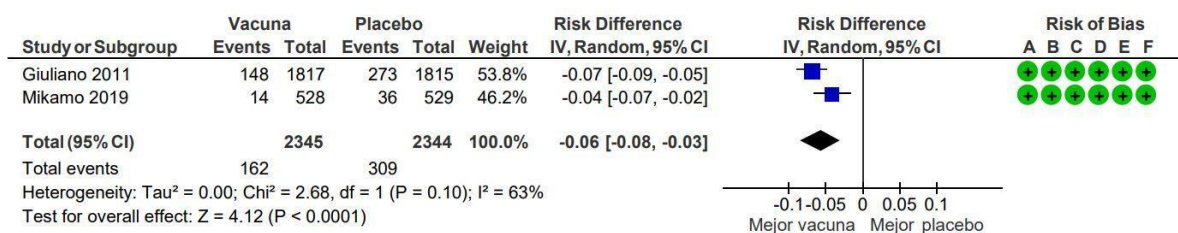


En la **Figura 4** se muestran los mismos resultados medidos en diferencia de riesgo. En este caso no es apropiado combinar ambos resultados debido a su heterogeneidad ($I^2 = 63\%$) y a la diferencia en el Número Necesario a Tratar (NNT) entre ambos.

El resultado del estudio de Giuliano et al. (26) muestra que la vacuna reduce el riesgo de infección persistente (DR -0,07; IC 95% -0,09 a -0,05; un estudio, 3.632 participantes; evidencia de certeza: alta). El NNT en este estudio es de 15 (IC 95% 12 a 20).

El resultado del estudio de Mikamo et al. (30) muestra que la vacuna reduce el riesgo de infección persistente (DR -0,04; IC 95% -0,07 a -0,02; un estudio, 1.057 participantes; certeza de evidencia: alta). El NNT en este estudio es de 25 (IC 95% 15 a 50).

Figura 4. Infección persistente por VPH serotipos 6, 11, 16 o 18 por intención de tratar. Resultado medido en diferencia de riesgo.

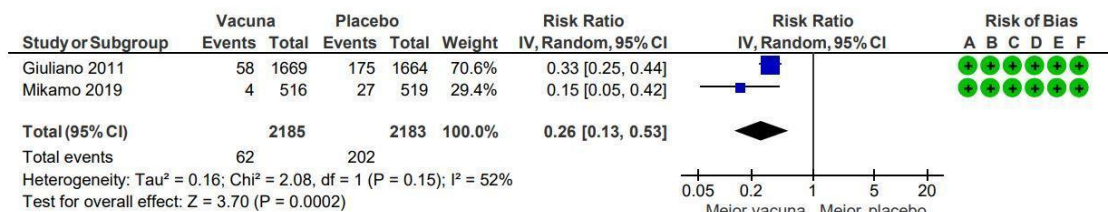


Risk of bias legend

- (A) Aleatorización
- (B) Desviaciones de las intervenciones asignadas por azar
- (C) Falta de datos de los resultados
- (D) Medición del resultado
- (E) Selección del resultado
- (F) Total

En la **Figura 5** se muestran los resultados de los mismos estudios que miden la infección persistente por VPH serotipos 6, 11, 16 y 18 en el subgrupo de vírgenes a los tipos de VPH más relevantes. El resultado combinado muestra que es probable que la vacuna reduzca el riesgo de infección persistente en el subgrupo de vírgenes a los tipos de VPH más relevantes (RR 0,26; IC 95% 0,13 a 0,53; dos estudios, 4.368 participantes; $I^2 = 52\%$; certeza de evidencia: moderada).

Figura 5. Infección persistente por VPH serotipos 6,11,16 o 18 en vírgenes a los tipos de VPH más relevantes. Resultado medido en riesgo relativo.



Risk of bias legend

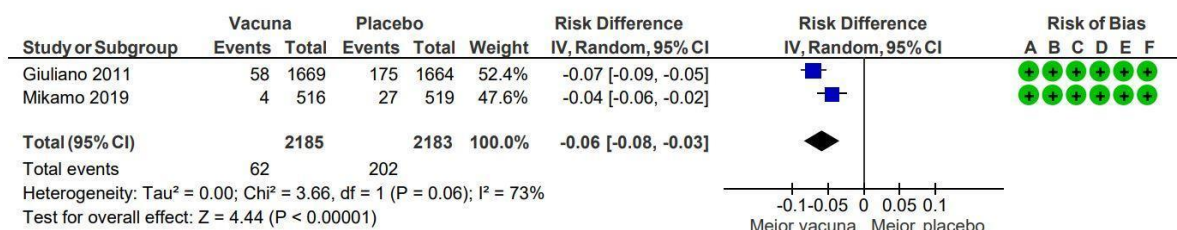
- (A) Aleatorización
- (B) Desviaciones de las intervenciones asignadas por azar
- (C) Falta de datos de los resultados
- (D) Medición del resultado
- (E) Selección del resultado
- (F) Total

En la **Figura 6** se muestran los mismos resultados medidos en diferencia de riesgo. En este caso no es apropiado combinar ambos resultados debido a su heterogeneidad ($I^2 = 73%$) y a la diferencia en el NNT entre ambos.

El resultado del estudio de Giuliano et al. (26) muestra que la vacuna reduce el riesgo de infección persistente en el subgrupo de vírgenes a los tipos de VPH más relevantes (DR -0,07; IC 95% -0,09 a -0,05; un estudio, 3.333 participantes; evidencia de certeza: alta). El NNT en este estudio es de 15 (IC 95% 12 a 20).

El resultado del estudio de Mikamo et al. (30) muestra que la vacuna reduce el riesgo de infección persistente en el subgrupo de vírgenes a los tipos de VPH más relevantes (DR -0,04; IC 95% -0,06 a -0,02; un estudio, 1.035 participantes; certeza de evidencia: alta). El NNT en este estudio es de 25 (IC 95% 17 a 50).

Figura 6. Infección persistente por VPH serotipos 6,11,16 o 18 en vírgenes a los tipos de VPH más relevantes. Resultado medido en diferencia de riesgo



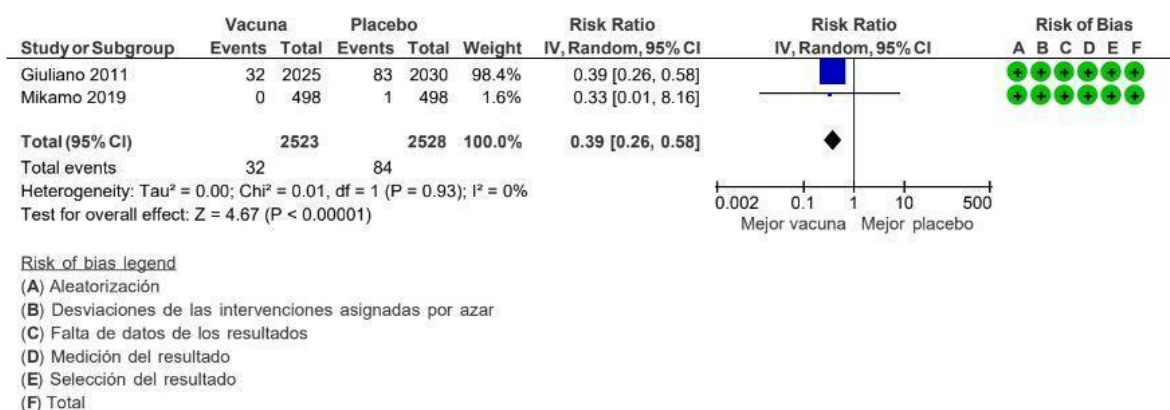
Risk of bias legend

- (A) Aleatorización
- (B) Desviaciones de las intervenciones asignadas por azar
- (C) Falta de datos de los resultados
- (D) Medición del resultado
- (E) Selección del resultado
- (F) Total

4.3.1.2 Condilomas acuminados

En la **Figura 7** se muestran los resultados de los dos estudios en hombres sin VIH para los condilomas acuminados, medidos en riesgo relativo (26,30). El resultado combinado muestra que la vacuna reduce el riesgo de condilomas acuminados (RR 0,39; IC 95% 0,26 a 0,58; dos estudios, 5.051 participantes; $I^2 = 0\%$; certeza de evidencia: alta).

Figura 7. Condilomas acuminados en hombres sin VIH. Resultado medido en riesgo relativo.

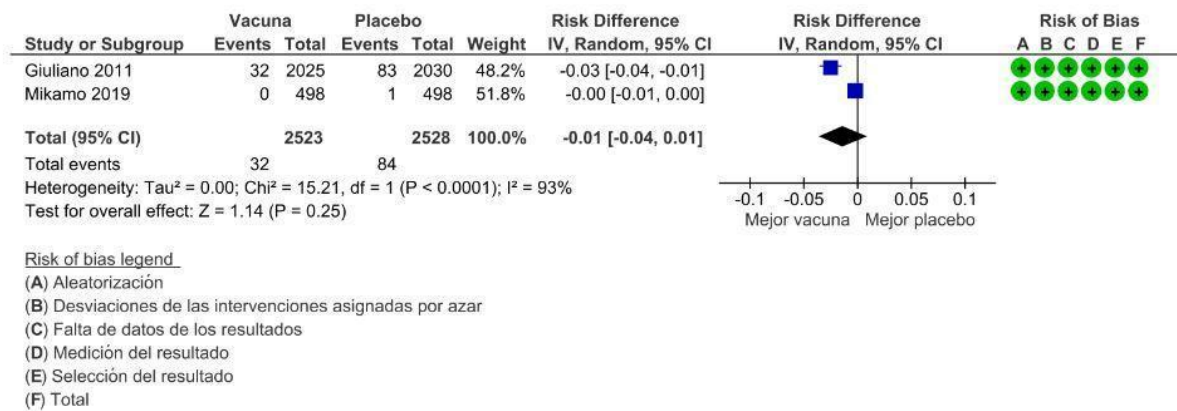


En la **Figura 8** se muestran los mismos resultados medidos en diferencia de riesgo. En este caso no es apropiado combinar ambos resultados debido a su heterogeneidad ($I^2 = 93\%$) y a la diferencia en el NNT entre ambos.

El resultado del estudio de Giuliano et al. (26) muestra que la vacuna reduce ligeramente el riesgo de condilomas acuminados (DR -0,03; IC -0,04 a -0,01; un estudio, 4.055 participantes; certeza de evidencia: alta). El NNT en este estudio es de 34 (IC 95% 25 a 100).

El resultado del estudio de Mikamo et al. (30) muestra que es probable que la vacuna produzca poca o ninguna diferencia en el riesgo de condilomas acuminados (DR -0,00; IC 95% -0,01 a 0; un estudio, 996 participantes; certeza de evidencia: moderada).

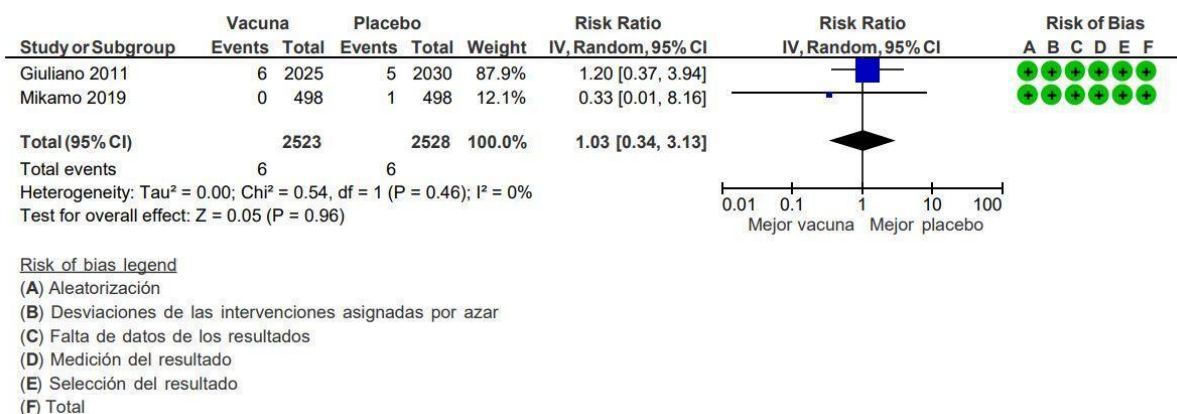
Figura 8. Condilomas acuminados en hombres sin VIH. Resultado medido en diferencia de riesgo.



4.3.1.3 Neoplasias intraepiteliales de pene, perianal y periné

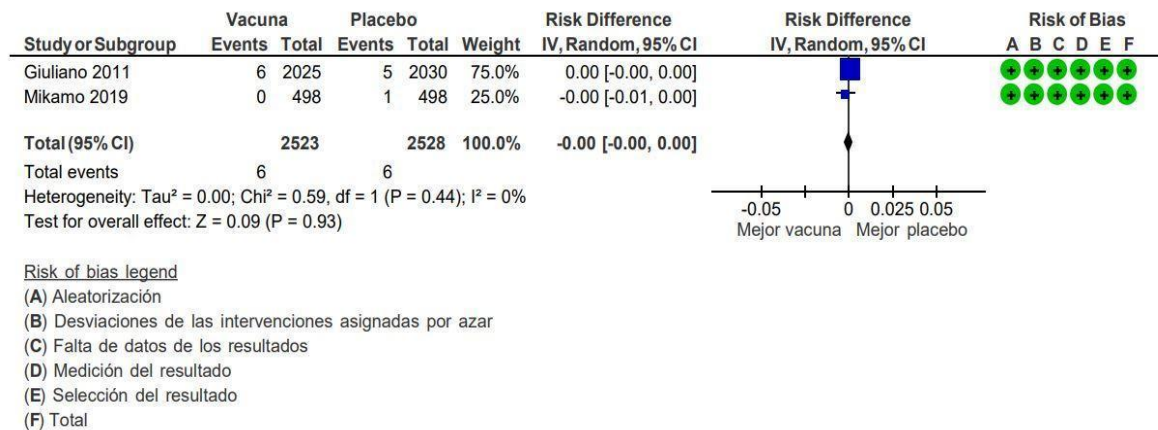
Los resultados de los dos estudios (26,30) que analizan la neoplasia intraepitelial de pene, perianal o de periné se muestran en la **Figura 9**, medidos en riesgo relativo. El resultado combinado muestra que la vacuna podría producir poca o ninguna diferencia en el riesgo de neoplasias intraepiteliales (RR 1,03; IC 95% 0,34 a 3,13; dos estudios, 5.051 participantes; I² = 0%; certeza de evidencia: baja).

Figura 9. Neoplasias intraepiteliales de pene, perianal y periné. Resultado medido en riesgo relativo



En la **Figura 10** se muestran los mismos resultados medidos en diferencia de riesgo. El resultado combinado muestra que la vacuna produce poca o ninguna diferencia en el riesgo de neoplasias intraepiteliales (DR -0,00; IC 95% -0,00 a 0; dos estudios, 5.051 participantes; $I^2 = 0\%$; certeza de evidencia: alta)

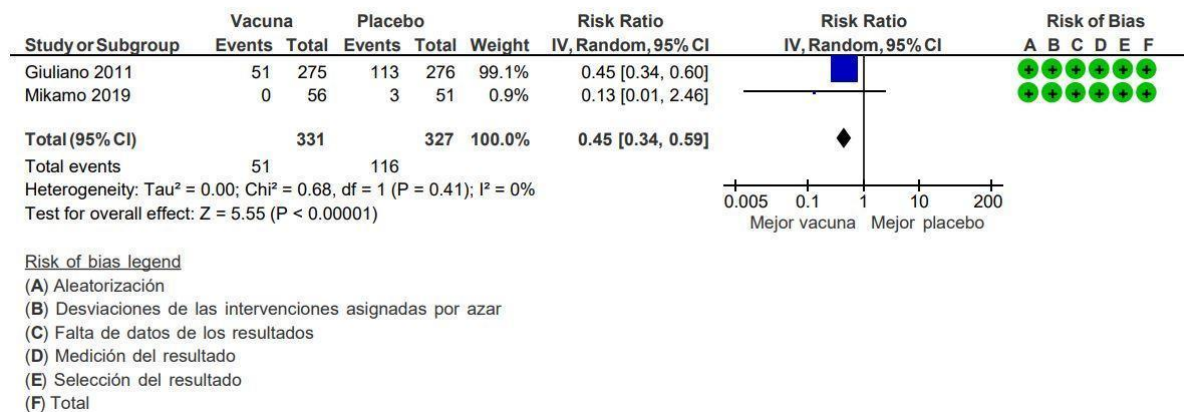
Figura 10. Neoplasias intraepiteliales de pene, perianal y periné. Resultado medido en diferencia de riesgo.



4.3.1.4 Infección intraanal persistente por VPH tipos 6, 11, 16 o 18 en hombres que tienen sexo con hombres

Los resultados de los dos estudios (26,30) que miden la infección intraanal persistente por los serotipos 6, 11, 16 o 18 del VPH en hombres que tienen sexo con hombres. se muestran en la **Figura 11**, medidos en riesgo relativo. El resultado combinado muestra que la vacuna reduce el riesgo de infección intraanal persistente (RR 0,45; IC 95% 0,34 a 0,59; dos estudios, 658 participantes; $I^2 = 0\%$; certeza de evidencia: alta).

Figura 11. Infección intraanal persistente por VPH serotipos 6, 11, 16 o 18 en hombres que tienen sexo con hombres. Resultado medido en riesgo relativo.

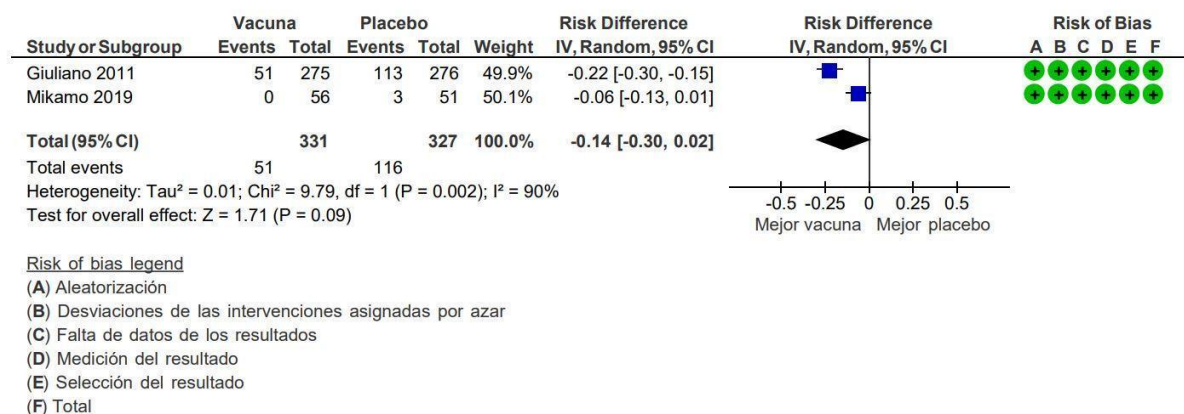


En la **Figura 12** se muestran los mismos resultados medidos en diferencia de riesgo. En este caso no es apropiado combinar ambos resultados debido a la alta heterogeneidad ($I^2 = 90\%$).

El resultado del estudio de Giuliano et al. (26) muestra que la vacuna reduce el riesgo de infección intraanal persistente en hombres que tienen sexo con hombres (DR -0,22; IC 95% -0,30 a -0,15; un estudio, 551 participantes; certeza de evidencia: alta). El NNT según los resultados de este estudio es de 5 (IC 95% 4 a 7).

El resultado del estudio de Mikamo et al. (30) muestra que es probable que la vacuna reduzca el riesgo de infección intraanal persistente en hombres que tienen sexo con hombres (DR -0,06; IC 95% -0,13 a 0,01; un estudio, 107 participantes; certeza de evidencia: moderada).

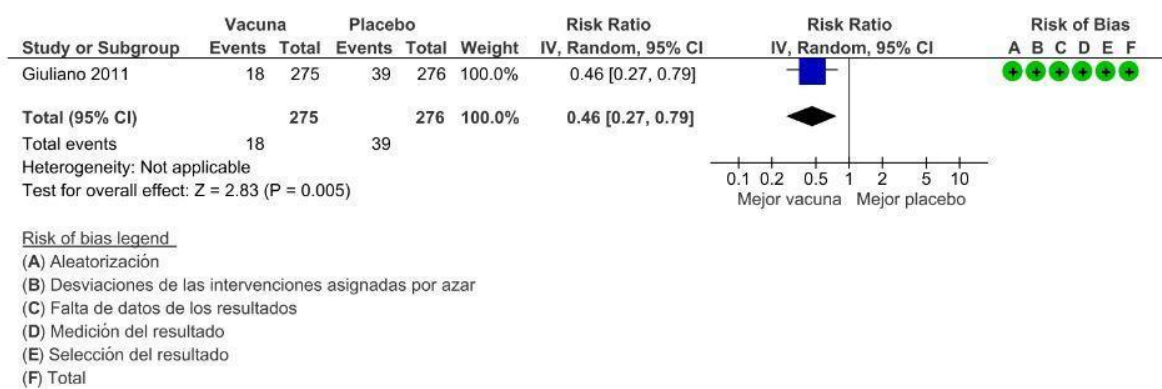
Figura 12. Infección intraanal persistente por VPH serotipos 6, 11, 16 o 18 en hombres que tienen sexo con hombres. Resultado medido en diferencia de riesgo.



4.3.1.5 Neoplasia intraepitelial anal grados 2 o 3

Los resultados del estudio de Giuliano et al. (26) que mide la aparición de neoplasia anal intraepitelial grados 2 o 3 en hombres sin VIH se muestran en la **Figura 13**, medidos en riesgo relativo. El resultado muestra que la vacuna reduce el riesgo de neoplasia intraepitelial anal grados 2 o 3 (RR 0,46; IC 95% 0,27 a 0,79; un estudio, 551 participantes; certeza de evidencia: alta).

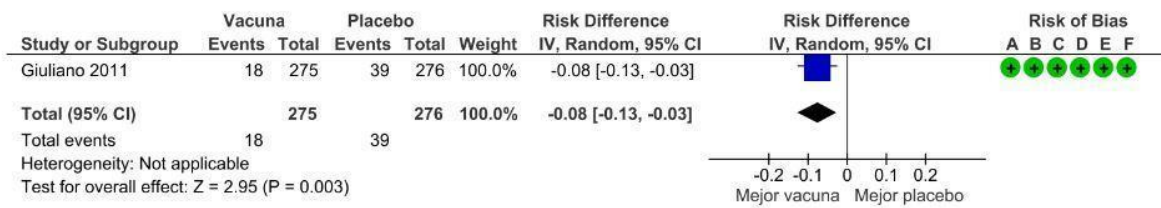
Figura 13. Neoplasia intraepitelial anal grados 2 o 3. Resultados medidos en riesgo relativo.



En la **Figura 14** se muestran los mismos resultados medidos en diferencia de riesgo. El resultado muestra que la vacuna reduce el riesgo de neoplasia intraepitelial grados 2 o 3 (DR -0,08; IC 95% -0,13 a -0,03; un estudio, 551 participantes; certeza de evidencia: alta).

El NNT según los resultados de este estudio es de 13 (IC 95% 8 a 34).

Figura 14. Neoplasia intraepitelial anal grados 2 o 3 en hombres sin VIH. Resultados medidos en diferencia de riesgo.



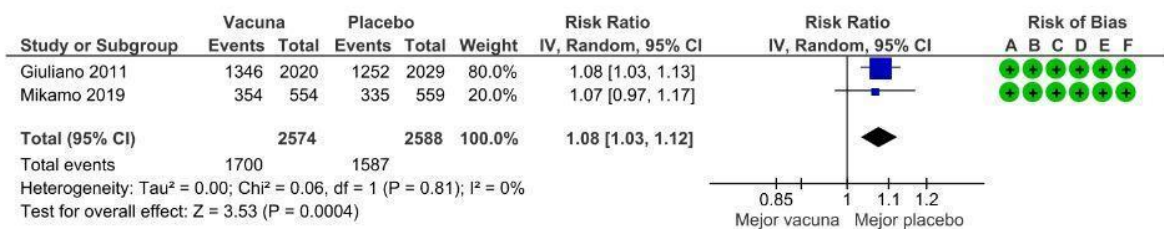
Risk of bias legend

- (A) Aleatorización
- (B) Desviaciones de las intervenciones asignadas por azar
- (C) Falta de datos de los resultados
- (D) Medición del resultado
- (E) Selección del resultado
- (F) Total

4.3.1.6 Efectos adversos totales

En la **Figura 15** se muestran los resultados de los estudios de Giuliano et al. (26) y Mikamo et al. (30) que miden los efectos adversos totales en hombres no VIH, medidos en riesgo relativo. El resultado combinado muestra que la vacuna aumenta ligeramente el riesgo de sufrir efectos adversos totales (RR 1,08; IC 95% 1,03 a 1,12; dos estudios, 5.162 participantes; I² = 0%; certeza de evidencia: alta).

Figura 15. Efectos adversos totales en hombres sin VIH. Resultados medidos en riesgo relativo.



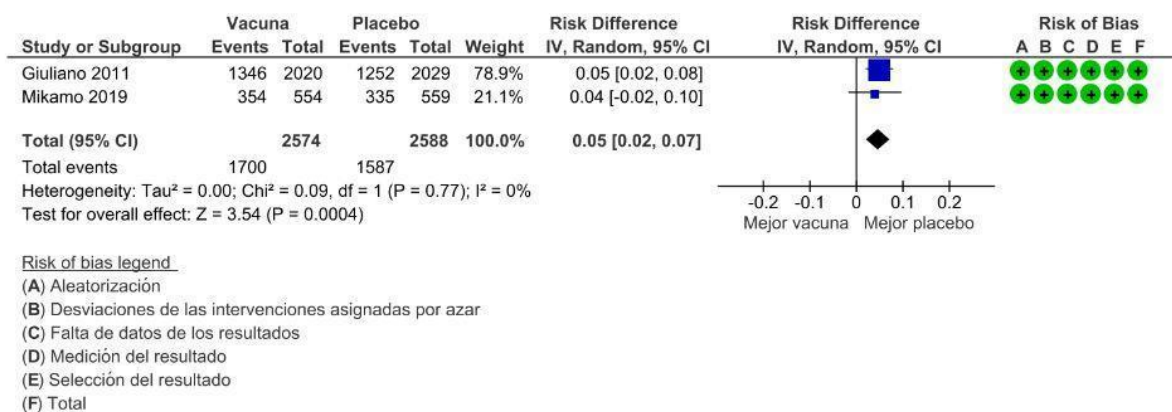
Risk of bias legend

- (A) Aleatorización
- (B) Desviaciones de las intervenciones asignadas por azar
- (C) Falta de datos de los resultados
- (D) Medición del resultado
- (E) Selección del resultado
- (F) Total

En la **Figura 16** se muestran los mismos resultados, medidos en diferencia de riesgo. El resultado combinado muestra que la vacuna aumenta el riesgo de sufrir efectos adversos totales (DR 0,05; IC 95% 0,02 a 0,07; dos estudios, 5.162 participantes; $I^2 = 0\%$; certeza de evidencia: alta).

El número necesario a dañar (NND) según estos resultados es de 20 (IC 95% 15 a 50).

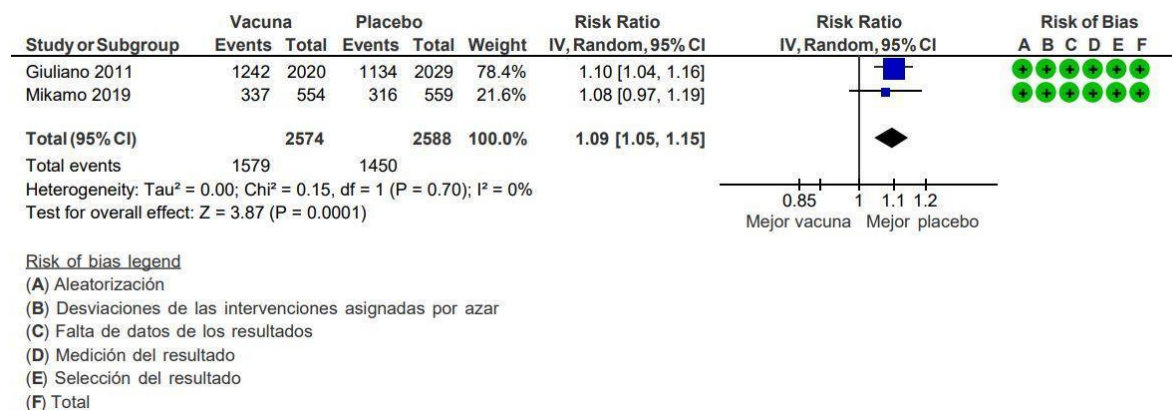
Figura 16. Efectos adversos totales en hombres sin VIH. Resultados medidos en diferencia de riesgo.



4.3.1.7 Efectos adversos relacionados con la vacuna

Los resultados de los dos estudios (26,30) que miden los efectos adversos relacionados con la vacuna se muestran en la **Figura 17**. El resultado combinado muestra que la vacuna aumenta ligeramente el riesgo de sufrir efectos adversos relacionados con la vacunación (RR 1,09; IC 95% 1,05 a 1,15; dos estudios, 5.162 participantes; $I^2 = 0\%$; certeza de evidencia: alta).

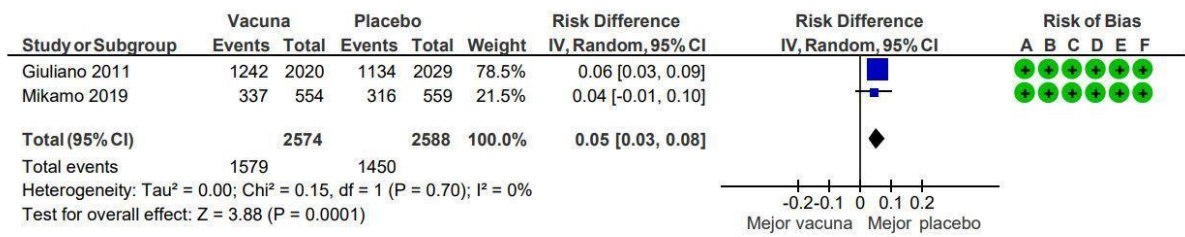
Figura 17. Efectos adversos relacionados con la vacuna. Resultados medidos en riesgo relativo.



En la **Figura 18** se muestran los mismos resultados, medidos en diferencia de riesgo. El resultado combinado muestra que la vacuna aumenta el riesgo de sufrir efectos adversos relacionados con la vacunación (DR 0,05; IC 95% 0,03 a 0,08; dos estudios, 5.162 participantes; $I^2 = 0\%$; certeza de evidencia: alta).

El NND es de 20 (IC 95% 13 a 34).

Figura 18. Efectos adversos relacionados con la vacuna. Resultados medidos en diferencia de riesgo.



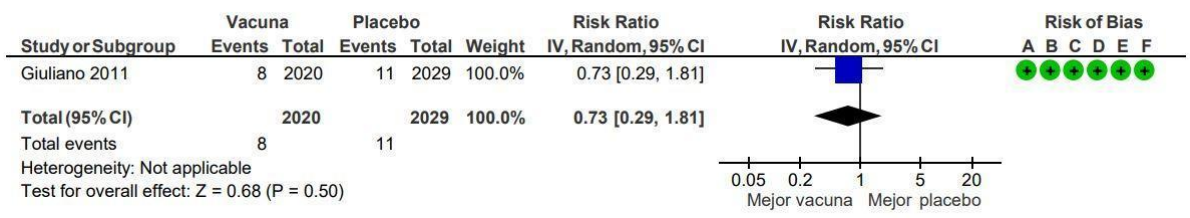
Risk of bias legend

- (A) Aleatorización
- (B) Desviaciones de las intervenciones asignadas por azar
- (C) Falta de datos de los resultados
- (D) Medición del resultado
- (E) Selección del resultado
- (F) Total

4.3.1.8 Efectos adversos severos

Solo el estudio de Giuliano et al. (26) ha detectado casos de efectos adversos severos, mostrado en la **Figura 19**. El resultado muestra que la vacuna es probable que reduzca ligeramente el riesgo de sufrir efectos adversos severos (RR 0,73; IC 95% 0,29 a 1,81; un estudio, 4.049 participantes; certeza de evidencia: moderada).

Figura 19. Efectos adversos severos. Resultados medidos en riesgo relativo.

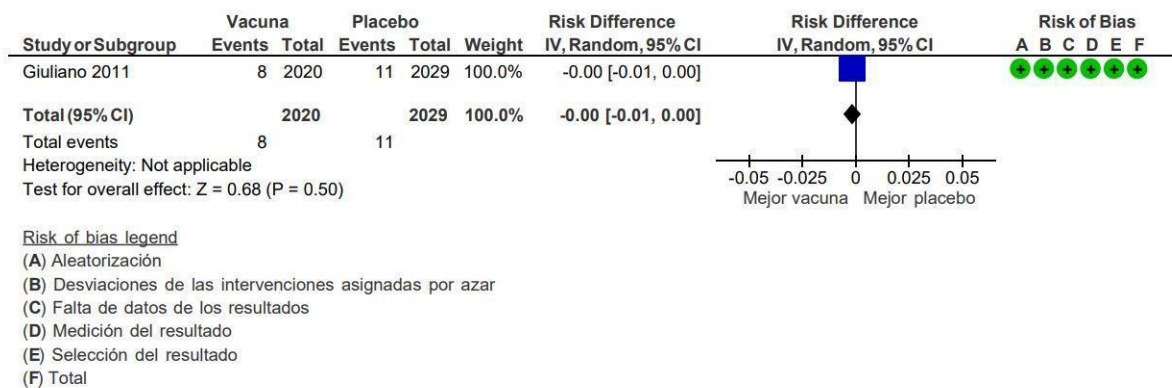


Risk of bias legend

- (A) Aleatorización
- (B) Desviaciones de las intervenciones asignadas por azar
- (C) Falta de datos de los resultados
- (D) Medición del resultado
- (E) Selección del resultado
- (F) Total

En la **Figura 20** se muestran los mismos resultados, medidos en diferencia de riesgo. El resultado muestra que la vacuna produce poca o ninguna diferencia en el riesgo de sufrir efectos adversos severos (DR -0,00; IC 95% -0,01 a 0; un estudio, 4.049 participantes; certeza de evidencia: alta).

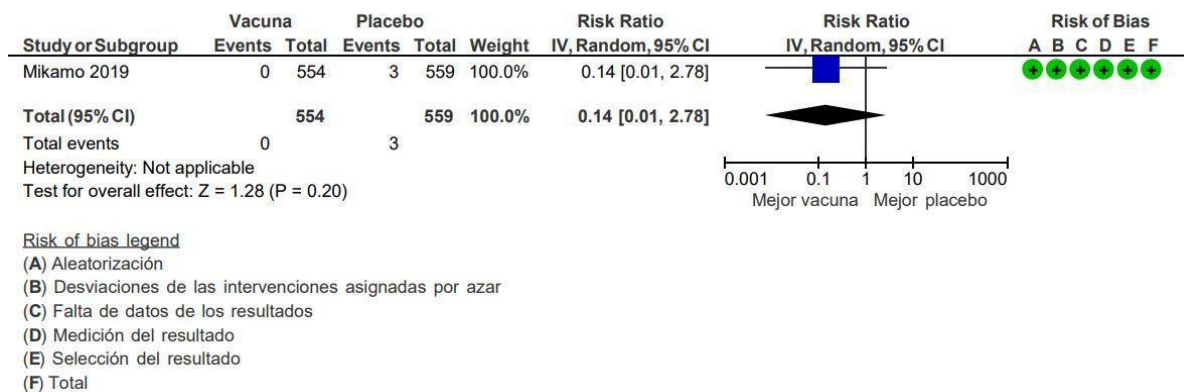
Figura 20. Efectos adversos severos. Resultados medidos en diferencia de riesgo.



4.3.1.8 Abandonos por efectos adversos

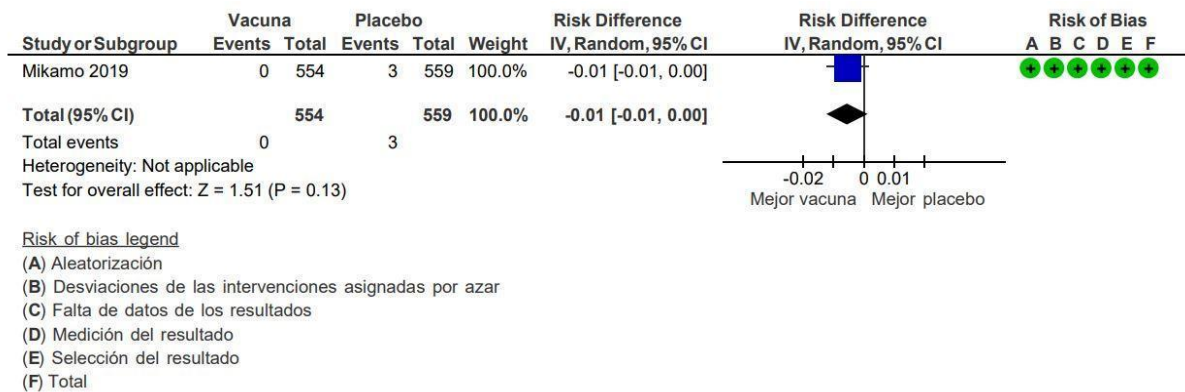
En la **Figura 21** se muestran los resultados del estudio de Mikamo et al. (30), único estudio que ha detectado abandonos debidos a efectos adversos. El resultado muestra que la vacuna podría reducir el riesgo de abandonos por efectos adversos (RR 0,14; IC 95% 0,01 a 2,78; un estudio, 1.113 participantes; certeza de evidencia: baja).

Figura 21. Abandonos por efectos adversos. Resultados medidos en riesgo relativo.



En la **Figura 22** se muestran los mismos resultados, medidos en diferencia de riesgo. El resultado muestra que la vacuna produce poca o ninguna diferencia en el riesgo de abandonos por efectos adversos (DR -0,01; IC 95% -0,01 a 0; un estudio, 1.113 participantes; certeza de evidencia: alta)

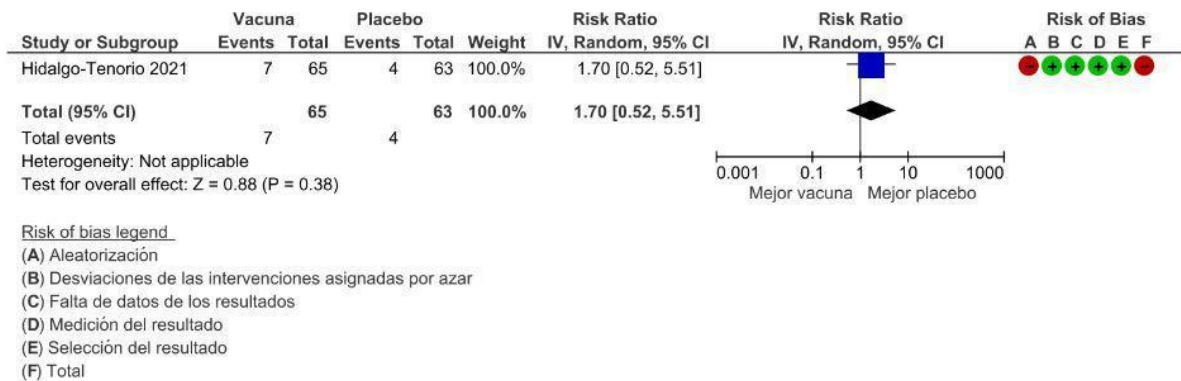
Figura 22. Abandonos por efectos adversos. Resultados medidos en diferencia de riesgo.



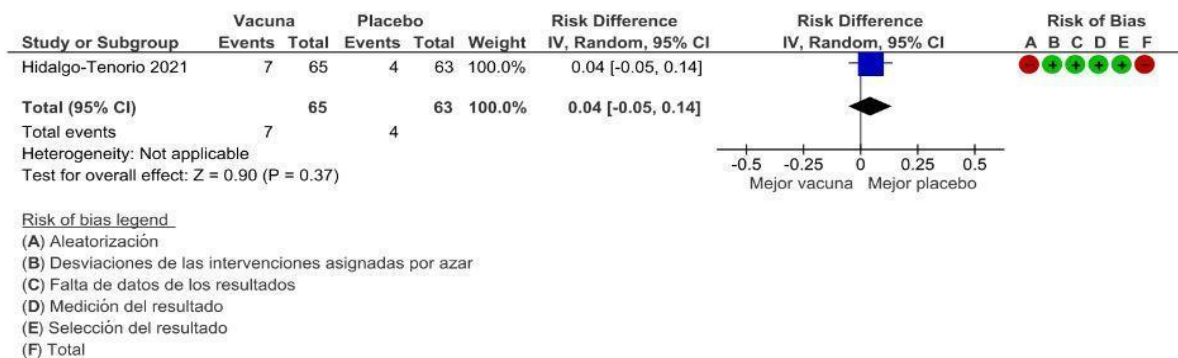
4.3.2 Hombres con VIH

4.3.2.1 Condilomas acuminados

En la **Figura 23** se muestran los resultados del estudio de Hidalgo-Tenoria et al. (33) de condilomas acuminados, medidos en riesgo relativo. No se sabe si la vacuna reduce el riesgo de condilomas acuminados, puesto que la certeza de la evidencia ha sido evaluada como muy baja (RR 1,70; IC 95% 0,52 a 5,51; un estudio, 128 participantes; certeza de evidencia: muy baja).

Figura 23. Condilomas acuminados en hombres con VIH. Resultados medidos en riesgo relativo.

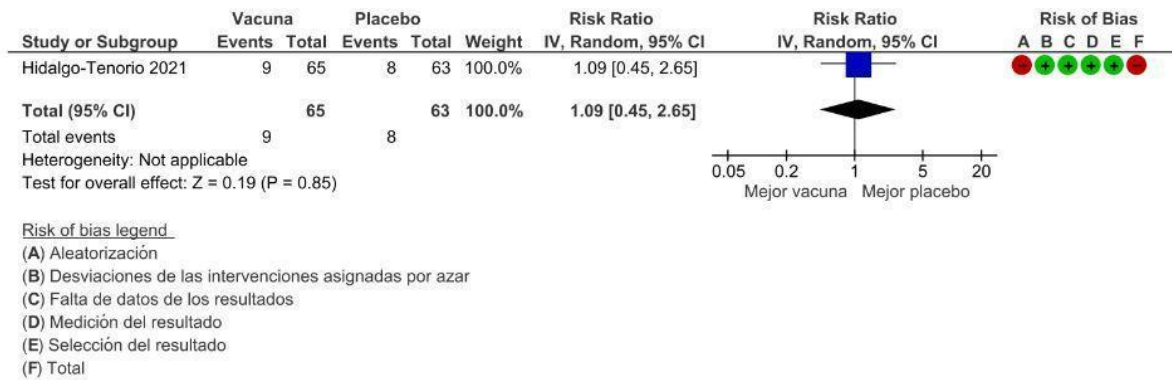
En la **Figura 24** se muestran los mismos resultados, medidos en diferencia de riesgos. No se sabe si la vacuna reduce el riesgo de condilomas acuminados, puesto que la certeza de la evidencia ha sido evaluada como muy baja (DR 0,04; IC 95% -0,05 a 0,14; un estudio, 128 participantes; certeza de evidencia: muy baja)

Figura 24. Condilomas acuminados en hombres con VIH. Resultados medidos en diferencia de riesgos.

4.3.2.2 Lesión escamosa intraepitelial de alto grado

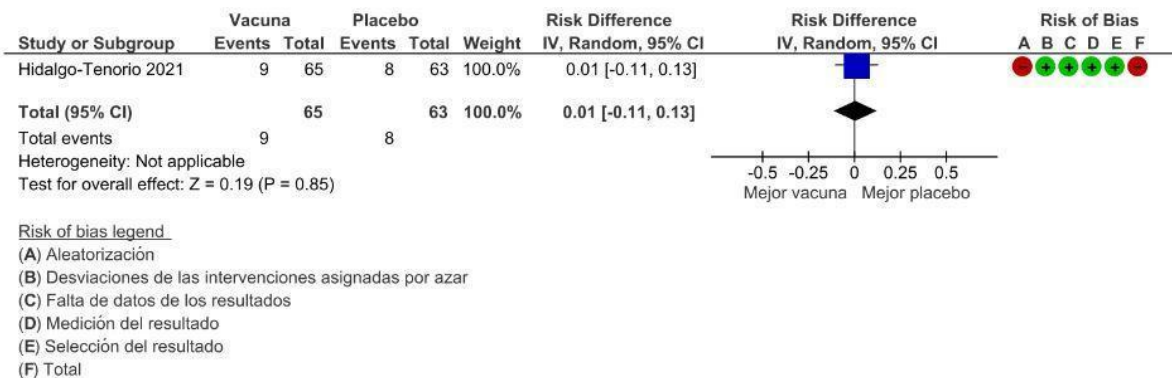
En la **Figura 25** se muestran los resultados del estudio de Hidalgo-Tenoria et al. (33) de lesión escamosa intraepitelial de alto grado, medidos en riesgo relativo. No se sabe si la vacuna reduce el riesgo de lesión escamosa intraepitelial de alto grado, puesto que la certeza de la evidencia ha sido evaluada como muy baja (RR 1,09; IC 95% 0,45 a 2,65; un estudio, 128 participantes; certeza de evidencia: muy baja).

Figura 25. Lesión escamosa intraepitelial de alto grado. Resultados medidos en riesgo relativo.



En la **Figura 26** se muestran los mismos resultados, medidos en diferencia de riesgos. No se sabe si la vacuna reduce el riesgo de lesión escamosa intraepitelial de alto grado, puesto que la certeza de la evidencia ha sido evaluada como muy baja (DR 0,01; IC 95% -0,11 a 0,13; un estudio, 128 participantes; certeza de evidencia: muy baja).

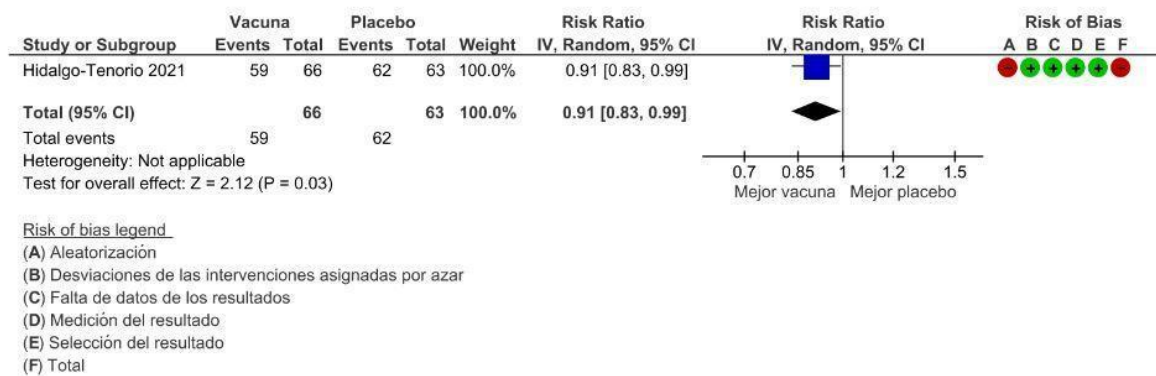
Figura 26. Lesión escamosa intraepitelial de alto grado. Resultados medidos en diferencia de riesgos.



4.3.2.3 Efectos adversos totales

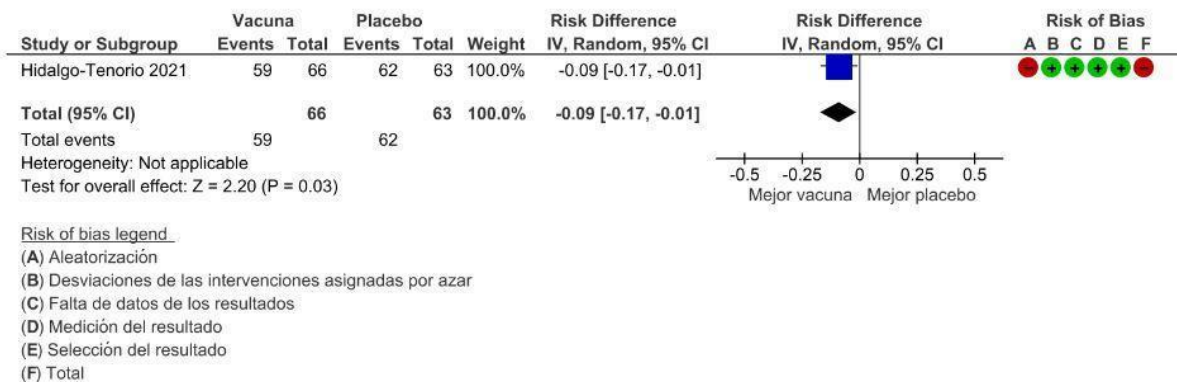
En la **Figura 27** se muestran los resultados del estudio de Hidalgo-Tenorio et al (33) de los efectos adversos totales, medidos en riesgo relativo. El resultado muestra que la vacuna podría reducir ligeramente el riesgo de sufrir efectos adversos totales (RR 0,91; IC 95% 0,83 a 0,99; un estudio, 128 participantes; certeza de evidencia: baja).

Figura 27. Efectos adversos totales en hombres con VIH. Resultados medidos en riesgo relativo.



En la **Figura 28** se muestran los mismos resultados, medidos en diferencia de riesgos. No se sabe si la vacuna aumenta el riesgo de efectos adversos totales, puesto que la certeza de la evidencia ha sido evaluada como muy baja (DR -0,09; IC 95% -0,17 a -0,01; un estudio, 128 participantes; certeza de evidencia: muy baja).

Figura 28. Efectos adversos totales en hombres con VIH. Resultados medidos en diferencia de riesgos.



4.4 TABLA RESUMEN DE LOS RESULTADOS

4.4.1 Hombres de 16 a 26 años sin VIH tratados con vacuna tetravalente frente a los serotipos 6, 11, 16 y 18

Tabla 3. Resumen de los resultados en hombres sin VIH

Resultados		Proporción de eventos		Riesgo Relativo (IC 95%) Diferencias de Riesgos (IC 95%) NNT	Participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
		Vacuna	Placebo				
Infección persistente por VPH serotipos 6, 11, 16 o 18	Intención de tratar	162 de 2.345	309 de 2.344	RR: 0,52 (0,43 a 3,64) DR Giuliano et al.: -0,07 (-0,09 a -0,05). NNT: 15 (12 a 20) DR Mikamo et al.: -0,04 (-0,07 a -0,02). NNT: 25 (95% 15 a 50).	4.689 (2 estudios)	Alta	En diferencia de riesgos y NNT resultados heterogéneos.
	Vírgenes a los tipos de VPH más relevantes	62 de 2.185	202 de 2.183	RR: 0,26 (0,13 a 0,53) DR Giuliano et al.: -0,07 (-0,09 a -0,05). NNT: 15 (12 a 20). DR Mikamo et al.: -0,04 (-0,06 a -0,02). NNT: 25 (17 a 50).	4.368 (2 estudios)	Moderada ¹	En diferencia de riesgos y NNT resultados heterogéneos.
Condilomas acuminados		32 de 2.523	84 de 2.528	RR: 0,39 (0,26 a 0,58) DR Giuliano et al.: -0,03 (-0,04 a -0,01). NNT: 34 (25 a 100). DR Mikamo et al.: -0,00 (-0,01 a 0).	5.051 (2 estudios)	RR: Alta DR: Giuliano et al.: Alta DR Mikamo et al.: Moderada ²	En diferencia de riesgos y NNT resultados heterogéneos.
Neoplasias intraepiteliales de pene, perianal y periné		6 de 2.523	6 de 2.528	RR: 1,03 (0,34 a 3,13) DR: -0,00 (-0,00 a 0).	5.051 (2 estudios)	RR: Baja ³ DR: Alta	Sin efecto

¹ Se ha reducido un nivel por la heterogeneidad. ² Se ha reducido un nivel por la imprecisión.

³ Se han reducido dos niveles por la imprecisión.

Tabla 3. Resumen de los resultados en hombres sin VIH (continuación)

Resultados	Proporción de eventos		Riesgo Relativo (IC 95%) Diferencias de Riesgos (IC 95%) NNT	Participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Vacuna	Placebo				
Infección intraanal persistente por VPH tipos 6, 11, 16 o 18 en hombres que tienen sexo con hombres	51 de 331	116 de 327	RR: 0,45 (0,34 a 0,59). DR Giuliano et al.: -0,22 (-0,30 a -0,15). NNT: 5 (4 a 7). DR Mikamo et al.: -0,06 (-0,13 a 0,0).	658 (2 estudios)	RR: Alta. DR Giuliano et al.: Alta DR Mikamo et al.: Moderada ⁴	En diferencia de riesgos y NNT resultados heterogéneos.
Neoplasia intraepitelial anal grados 2 o 3	18 de 275	39 de 276	RR: 0,46 (0,27 a 0,79). DR: -0,08 (-0,13 a -0,03). NNT: 13 (8 a 34).	551 (1 estudio)	Alta	
Efectos adversos totales	1.700 de 2.574	1.587 de 2.588	RR: 1,08 (1,03 a 1,12) DR: 0,05 (0,02 a 0,07). NND: 20 (15 a 50).	5.162 (2 estudios)	Alta	
Efectos adversos relacionados con la vacuna	1.579 de 2.574	1.450 de 2.588	RR: 1,09 (1,05 a 1,15). DR: 0,05 (0,03 a 0,08). NND: 20 (13 a 34).	5.162 (2 estudios)	Alta	
Efectos adversos severos	8 de 2.020	11 de 2.029	RR: 0,73 (0,29 a 1,91). DR: -0,00 (-0,01 a 0).	4.049 (1 estudio)	RR: Moderada ⁵ DR: Alta	Sin efecto
Abandonos por efectos adversos	0 de 554	3 de 559	RR: 0,14 (0,01 a 2,78). DR: -0,01 (-0,01 a 0).	1.113 (1 estudio)	RR: Baja ⁶ DR: Alta	Sin efecto

⁴Se ha reducido un nivel por la imprecisión. ⁵Se ha reducido un nivel por la imprecisión.

⁶Se han reducido dos niveles por la imprecisión.

En la **Tabla 4** se muestra el efecto de la vacuna en los resultados de eficacia medidos por cada 10.000 personas vacunadas. Para ello se ha utilizado el número necesario a tratar según el resultado combinado de la diferencia de riesgos de los dos estudios (26,30), y en caso de heterogeneidad entre ambos estudios, se ha utilizado el resultado del estudio de Giuliano et al. (26) debido a que alcanza significación estadística en todos los resultados.

Tabla 4. Casos evitados por cada 10.000 personas vacunadas

Medidas de eficacia	Casos evitados (IC 95%)
Infección persistente por VPH serotipos 6, 11, 16 o 18	666 (500 a 833)
Condilomas acuminados	294 (100 a 400)
Neoplasias intraepiteliales de pene, perianal y periné	0
Infección intraanal persistente por VPH serotipos 6, 11, 16 o 18 en hombres que tienen sexo con hombres	2.000 (1.428 a 2.500)
Neoplasia intraepitelial anal grados 2 o 3	769 (294 a 1.250)

4.4.2 Hombres con VIH mayores de 18 años tratados con vacuna tetravalente frente a los serotipos 6, 11, 16 y 18

Tabla 5. Resumen de los resultados en hombres con VIH

Resultados	Proporción de eventos		Riesgo Relativo (IC 95%) Diferencias de riesgos (IC 95%) NNT	Participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Vacuna	Placebo				
Condilomas acuminados	7 de 65	4 de 63	RR: 1,70 (0,52 a 5,51). DR: 0,04 (-0,05 a 0,14).	128 (1 estudio)	Muy baja ¹	Sin efecto
Lesión escamosa intraepitelial de grado alto	9 de 65	8 de 63	RR: 1,09 (0,45 a 2,65) DR: 0,01 (-0,11 a 0,13).	128 (1 estudio)	Muy baja ²	Sin efecto
Efectos adversos totales	59 de 66	62 de 63	RR: 0,91 (0,83 a 0,99). DR: -0,09 (-0,17 a -0,01).	128 (1 estudio)	RR: Baja ³ DR: Muy baja ⁴	Sin efecto

¹Se han reducido dos niveles por el alto riesgo de sesgo y un nivel por la imprecisión. ²Se han reducido dos niveles por el alto riesgo de sesgo y un nivel por la imprecisión. ³Se han reducido dos niveles por el alto riesgo de sesgo ⁴Se han reducido dos niveles por el alto riesgo de sesgo y un nivel por la imprecisión.

5. DISCUSIÓN

5.1 RESUMEN DE LOS RESULTADOS

5.1.1 Eficacia de la vacuna

Los resultados muestran que en hombres no infectados por el VIH la vacuna reduce el riesgo de desarrollo de: neoplasia intraepitelial anal de grados 2 o 3; infección persistente por VPH tanto en población general como en el grupo de hombres vírgenes a los serotipos más relevantes; infección intraanal persistente en hombres que tienen sexo con hombres; y condilomas acuminados.

Estos resultados, medidos en riesgo relativo, muestran una mayor eficacia de la vacuna en la reducción de las infecciones persistentes por VPH en el subgrupo de vírgenes a los serotipos más relevantes (RR 0,26), seguida de los condilomas (RR 0,39), infección intraanal en hombres que tienen sexo con hombres (RR 0,45), neoplasia intraepitelial anal grados 2 o 3 (RR 0,46) y finalmente infección persistente por VPH (RR 0,52).

Los Números Necesarios a Tratar para evitar un caso son los siguientes: 15 para la infección persistente en el estudio de Giuliano et al. (26) y 25 en el de Mikamo et al. (30); 34 para los condilomas en el estudio de Giuliano et al. (26), mientras que en el de Mikamo et al. (30) no se ha podido calcular el NNT; 13 en el caso de la neoplasia intraepitelial anal grados 2 o 3, y 5 para la infección intraanal persistente en hombres que tienen sexo con hombres en el estudio de Giuliano et al. (26), mientras que en el de Mikamo et al. (30) no se ha podido calcular el NNT al no alcanzar la significación estadística en las reducciones de riesgo. En el resto de medidas de eficacia no se ha calculado el NNT por el mismo motivo.

En el caso de las neoplasias intraepiteliales de pene, periné y perineal, los resultados no muestran que la vacuna reduzca el riesgo de desarrollarlas, aunque el tiempo de seguimiento en los estudios probablemente no era suficiente para poder detectar un posible efecto, por ser largo el periodo de latencia desde la infección a la aparición de un cáncer.

El estudio realizado exclusivamente en hombres con VIH (33), no encuentra que la vacuna reduzca el riesgo de condilomas ni de lesión escamosa intraepitelial de alto grado.

No se ha reportado ningún caso de cáncer anal, de pene, periné o peranal. Además, los estudios incluidos no han medido las lesiones benignas, premalignas o malignas producidas por el VPH en la orofaringe.

5.1.2 Seguridad de la vacuna

Los resultados muestran que es segura y bien tolerada; no se han registrado muertes atribuibles a la vacuna. En hombres sin VIH, aumenta ligeramente el riesgo de efectos adversos totales (RR 1,08) y efectos adversos relacionados con la vacunación (RR 1,09). No aumenta, e incluso podría reducir, el riesgo de efectos adversos severos (RR 0,73) y abandonos del estudio por los efectos adversos (RR 0,14); ambas con muy pocos casos y sin llegar a la significación estadística. En hombres con VIH es igualmente segura, llegando incluso a reducir el riesgo de presentar efectos adversos totales (RR 0,91).

El Número Necesario a Dañar es de 20 para los efectos adversos totales en hombres no VIH y para los efectos adversos relacionados con la vacunación. Para el resto de medidas de seguridad analizadas no se ha podido calcular el NND al no alcanzarse la significación estadística en las reducciones de riesgo.

5.2 LIMITACIONES DE ESTA REVISIÓN Y DE LA EVIDENCIA

La principal debilidad de esta revisión es el bajo número de estudios localizados, ya que solo se han incluido tres ensayos clínicos.

No obstante, no parece probable que en las búsquedas bibliográficas se nos haya escapado algún otro estudio realizado, porque en los países donde se ha podido evaluar la eficacia de las vacunas hay una obligación legal de registrar los estudios de vacunas en personas humanas y no hemos localizado en los registros de Ensayos Clínicos otros estudios terminados cuyos resultados no hayan sido publicados aún.

Y en cualquier caso, es poco probable que se realicen nuevos estudios sobre el tema dado que los resultados de los estudios publicados encuentran que la vacuna parece eficaz y segura en hombres también, como se había observado en estudios en mujeres.

Los estudios incluidos también presentan algunas debilidades. En el caso del único estudio en hombres VIH + (33), se ha realizado en un bajo número de personas y hemos considerado que tiene un alto riesgo de sesgo en el proceso de aleatorización. Los resultados de eficacia no llegan a la significación estadística y el alto riesgo de sesgo disminuye notablemente la certeza de la evidencia que aporta. Es por esto que no se ha podido demostrar la eficacia de la vacuna para las medidas de este estudio. Podría ser que un estudio en hombres con VIH con mayor número de participantes y de bajo riesgo de sesgo aporte mejor evidencia de la

eficacia de la vacuna en este colectivo. Aunque también puede ser que, debido a la propia infección por el VIH, los hombres infectados no consigan la inmunidad suficiente como para que la vacuna sea eficaz en ellos. Pudiera ser también que personas infectadas de VIH estuvieran parte de ellas también infectadas previamente por el VPH.

En cuanto a los otros dos estudios, si bien presentan un bajo riesgo de sesgo en todos los ámbitos valorados, el estudio de Mikamo et al. (30) se ha realizado en un número de hombres menor que el estudio de Giuliano et al. (26). En parte por este motivo, los resultados del estudio de Mikamo et al. (30) son más imprecisos; además no alcanza la significación estadística en la reducción de condilomas ni la infección intraanal persistente en hombres que tienen sexo con hombres, a pesar de que el resultado combinado sí logra alcanzarla. Tal vez sea debido a este bajo número de participantes y al corto periodo de seguimiento por lo que no se ha podido demostrar que la vacuna sea eficaz reduciendo el riesgo de neoplasias intraepiteliales de pene, periné y perianal.

En relación con la mayor imprecisión de los resultados del estudio de Mikamo et al. (30), algunos resultados medidos en reducción de riesgos presentan gran heterogeneidad entre ambos estudios en hombres no VIH (26,30), siendo la reducción de riesgos mayor en el estudio de Giuliano et al. (26). Esto ocasiona que el NNT entre ambos sea sustancialmente diferente y en algunos casos no se haya podido calcular este valor para el estudio de Mikamo et al. (30). Esto probablemente se debe en parte al menor número de participantes del estudio japonés, pero también por un menor riesgo de base de sus participantes. Es por esto que, de cara a la práctica clínica, es importante tener en cuenta el riesgo epidemiológico basal en cada población a la hora de valorar la conveniencia de la vacunación generalizada.

El tiempo de seguimiento de los estudios es otra de sus debilidades; la duración ha sido de 3 años en los estudios en hombres no VIH (26,30) y 2 años en el estudio en hombres VIH + (33). Esto es importante en el desarrollo de lesiones asociadas al VPH, puesto que tras una infección persistente se forman las lesiones, benignas o premalignas, y posteriormente las premalignas evolucionan a cáncer. En ninguno de los estudios se ha reportado ningún caso de cáncer, probablemente debido a que no ha pasado el tiempo suficiente para que se desarrolle. Debido a esto, con los resultados de estos estudios no se puede demostrar de manera directa la eficacia de la vacuna para reducir los cánceres asociados al VPH, que es precisamente la medida más interesante clínicamente.

A pesar de no tener una evidencia directa, parece bastante probable que, al reducir la infección persistente por el VPH y algunas lesiones premalignas anales, también reduzca el riesgo de que se desarrolle un cáncer a partir de estas.

Es por esto que tal vez no sea necesario realizar ensayos clínicos de mayor tiempo de seguimiento; la evidencia epidemiológica tras las campañas de vacunación en hombres aportará evidencia a esta cuestión.

Por otra parte, los estudios incluidos no miden la eficacia de la vacuna en la infección del VPH en la orofaringe, ni las lesiones que produce, llegando al cáncer de orofaringe. En los próximos años habrá evidencia disponible en este sentido, ya que hay registrado un ensayo clínico que medirá la eficacia en la infección oral persistente, aún sin empezar el reclutamiento (35).

Los resultados de esta revisión coinciden con los de la revisión realizada por la ECDC en el 2020 (10,36). En esa revisión se incluyen los dos ensayos clínicos en hombres no VIH incluidos en nuestra revisión (26,30), además de un estudio observacional (36). La revisión de la ECDC también utiliza el sistema GRADE para valorar la certeza de la evidencia, llegando a la misma valoración que en nuestra revisión.

A diferencia de nuestra revisión, la realizada por la ECDC no incluye un metaanálisis combinando los resultados, ni incluye el ensayo clínico en hombres VIH + (33) al ser este de una fecha posterior. Es por esto que la revisión que hemos realizado recopila nueva evidencia sobre este tema y añade nueva información con el metaanálisis.

6. CONCLUSIONES

La vacuna del VPH es segura y eficaz en prevenir la infección persistente y algunas de las lesiones producidas por este virus en hombres sin VIH. A pesar de la falta de evidencia en la prevención del cáncer asociado al VPH y de la eficacia en hombres con VIH, los resultados de esta revisión apoyan la vacunación frente a este virus en hombres.

7. BIBLIOGRAFÍA

- (1) European Centre for Disease Prevention and Control [Internet]. 2018 [citado el 20 de septiembre de 2022]. Factsheet about human papillomavirus. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/human-papillomavirus/factsheet>
- (2) Mateos-Lindemann ML, Pérez-Castro S, Rodríguez-Iglesias M, Pérez-Gracia MT. Diagnóstico microbiológico de la infección por virus del papiloma humano. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2017 [citado el 9 de marzo de 2023]; 35(9):593–602. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-diagnostico-microbiologico-infeccion-por-virus-S0213005X16301173>
- (3) Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. 2022 [citado el 20 de septiembre de 2022]. STD Facts - Human papillomavirus (HPV). Disponible en: <https://www.cdc.gov/std/hpv/stdfact-hpv.htm>
- (4) Morris SR. Infección por el virus del papiloma humano (VPH) [Internet]. Manual MSD versión para público general. [citado el 20 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-es/hogar/infecciones/enfermedades-de-transmisi%C3%B3n-sexual-ets/infecci%C3%B3n-por-el-virus-del-papiloma-humano-vph>
- (5) Organización Panamericana de Salud (OPS) [Internet]. 2022 [citado el 20 de septiembre de 2022]. Vacuna contra el Virus del Papiloma Humano (VPH). Disponible en: <https://www.paho.org/es/vacuna-contra-virus-papiloma-humano-vph>
- (6) International Agency for Research on Cancer [Internet]. 2020 [citado el 20 de septiembre de 2022]. Cancer fact sheets. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>
- (7) Hartwig S, St Guily JL, Dominiak-Felden G, Alemany L, de Sanjosé S. Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe. *Infect Agent Cancer* [Internet]. 2017 [citado el 9 de marzo de 2023]; 12:19. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5387299/>
- (8) International Agency for Research on Cancer [Internet]. 2020 [citado el 20 de septiembre de 2022]. Cancer today. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/home>

(9) Departamento de Salud. Cáncer en la Comunidad Autónoma de Euskadi 2001-2021

(Anexos) [Internet]. 2023 [citado el 9 de marzo de 2023]. Disponible en:

<https://www.euskadi.eus/informacion/registros-de-cancer/web01-a3regepi/es/>

(10) Guidance on HPV vaccination in EU countries: focus on boys, people living with HIV and 9-valent HPV vaccine introduction [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2020 [citado el 9 de marzo de 2023]. Disponible en:

<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Guidance-on-HPV-vaccination-in-EU-countries2020-03-30.pdf>

(11) De Ganzó AF, Borio CS, Pastorini M, Lozano M, Goñi S. Las partículas similares a virus (VLPs, virus-like particles) y su empleo en vacunología. Divulgatio. Perfiles académicos de posgrado [Internet]. 2018 [citado el 9 de marzo de 2023]; 2(5):48-76

Disponible en: <http://ridaa.unq.edu.ar/handle/20.500.11807/2776>

(12) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Cervarix suspensión inyectable en jeringa precargada [Internet]. [citado el 20 de septiembre de 2022].

Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07419004/FT_07419004.html

(13) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Gardasil suspensión inyectable en jeringa precargada [Internet]. [citado el 20 de septiembre de 2022].

Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/06357007/FT_06357007.html

(14) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Gardasil 9 suspensión inyectable en jeringa precargada [Internet]. [citado el 20 de septiembre de 2022].

Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151007002/FT_1151007002.html

(15) Vaccine Scheduler [Internet]. [citado el 20 de septiembre de 2022]. Human

Papillomavirus Infection: Recommended vaccinations. Disponible en:

<https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=38&SelectedCountryIdByDisease=-1>

(16) Pachón del amo I, Arteaga Rodríguez A, Martínez Aragón MV, Peña-Rey, I, Pérez Gómez B, del Amo Valero J, et al. Virus del papiloma humano. Situación actual, vacunas y perspectivas de su utilización (2007) [Internet]. Ministerio de Sanidad. [citado el 20 de septiembre de 2022]. Disponible en:

https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/VPH_2007.pdf

- (17) Ministerio de Sanidad. Calendario vacunación toda la vida [Internet]. 2022 [citado el 1 de febrero de 2023]. Disponible en:
https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/CalendarioVacunacion_Todalavida.pdf
- (18) Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones [Internet]. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Julio 2018 [citado el 20 de septiembre de 2022]. Disponible en:
https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf
- (19) Redacción Médica [Internet]. 2022 [citado el 20 de septiembre de 2022]. Tres CCAA se adelantan al calendario nacional para vacunar de VPH a niños. Disponible en:
<https://www.redaccionmedica.com/secciones/sanidad-hoy/tres-ccaa-se-adelantan-al-calendario-nacional-para-vacunar-de-vph-a-ninos-3418>
- (20) Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*. 2016; 5, 1: 210. Disponible en:
<https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>.
- (21) Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. Disponible en:
https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71?gclid=Cj0KCQjwIumhBhClARIsABO6p-z1XyUJPr5gSL08nemHdx_WOTVI-jny2TSoUKcoihERRCGjdBcQAT4aAiv3EALw_wcB
- (22) Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. editor(s). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3* (actualizado febrero 2022). Cochrane, 2022. Disponible en: training.cochrane.org/handbook.
- (23) Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3* (actualizado febrero 2022). Cochrane, 2022. Disponible en: training.cochrane.org/handbook.
- (24) Review Manager (RevMan) [Programa de ordenador]. Versión 5.4, The Cochrane Collaboration, 2020

(25) Schünemann HJ, Higgins JPT, Vist GE, Glasziou P, Akl EA, Skoetz N, et al. Chapter 14: Completing ‘Summary of findings’ tables and grading the certainty of the evidence. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (actualizado febrero 2022). Cochrane, 2022 Disponible en: training.cochrane.org/handbook

(26) Giuliano AR, Palefsky J, Goldstone S, Moreira ED, Penny ME, Aranda C, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med*. 2011;364(5), 401–411. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa0909537#article_citing_articles

(27) Giuliano AR, Palefsky J, Goldstone S, Moreira ED, Penny ME, Aranda C, et al. Protocolo para: Giuliano AR, Palefsky J, Goldstone S, Moreira ED, Penny ME, Aranda C, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med*. 2011;364(05):401-11. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa0909537/suppl_file/nejmoa0909537_protocol.pdf

(28) Giuliano AR, Palefsky J, Goldstone S, Moreira ED, Penny ME, Aranda C, et al. Suplemento de: Giuliano AR, Palefsky J, Goldstone S, Moreira ED, Penny ME, Aranda C, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med*. 2011;364(05):401-11. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa0909537/suppl_file/nejmoa0909537_appendix.pdf

(29) Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED, Aranda C, Jessen H, et al. HPV Vaccine against Anal HPV Infection and Anal Intraepithelial Neoplasia. *N Engl J Med*. 2011;365:1576-85. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1010971#:~:text=A%20vaccine%20that%20can%20prevent,preventive%20screening%20and%20treatment%20program.>

(30) Mikamo H, Yamagishi Y, Murata S, Yokokawa R, Han SR, Wakana A, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of a quadrivalent HPV vaccine in Japanese men: A randomized, Phase 3, placebo-controlled study. *Vaccine*. 2019;37(12): 1651-1658. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.01.069>

(31) Mikamo H, Yamagishi Y, Murata S, Yokokawa R, Han SR, Wakana A, et al. Protocolo para: Mikamo H, Yamagishi Y, Murata S, Yokokawa R, Han SR, Wakana A, et al. Efficacy,

safety, and immunogenicity of a quadrivalent HPV vaccine in Japanese men: A randomized, Phase 3, placebo-controlled study. *Vaccine*. 2019;37(12): 1651-1658. Disponible en: <https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0264410X19301549-mmc2.pdf>

(32) Mikamo H, Yamagishi Y, Murata S, Yokokawa R, Han SR, Wakana A, et al. Suplemento de: Mikamo H, Yamagishi Y, Murata S, Yokokawa R, Han SR, Wakana A, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of a quadrivalent HPV vaccine in Japanese men: A randomized, Phase 3, placebo-controlled study. *Vaccine*. 2019;37(12): 1651-1658. Disponible en: <https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0264410X19301549-mmc1.docx>

(33) Hidalgo-Tenorio C, Pasquau J, Omar-Mohamed, M, Sampedro A, López-Ruz MA, López Hidalgo J, et al. Effectiveness of the Quadrivalent HPV Vaccine in Preventing Anal \geq HSILs in a Spanish Population of HIV+MSM Aged > 26 Years. *Viruses*. 2021; 13, 144. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/v13020144>

(34) Hidalgo-Tenorio C, Ramírez-Taboada J, Gil-Anguita C, Esquivias J, Omar-Mohamed M, Sampedro A, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus (qHPV) vaccine in HIV-positive Spanish men who have sex with men (MSM). *AIDS Res Ther*. 2017; 14, 34. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12981-017-0160-0>

(35) ClinicalTrials [Internet]. 2023 [citado el 14 de abril de 2023]. Efficacy Against Oral Persistent Infection, Immunogenicity and Safety of the 9-valent Human Papillomavirus Vaccine (9vHPV) in Men Aged 20-45 Years (V503-049). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04199689>

(36) Evidence of the efficacy of the HPV vaccines in males [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2020 [citado el 14 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/efficacy-hpv-vaccine-males-2020-03-30.xlsx>

8. ANEXO I

Características de los participantes aleatorizados en el estudio de Hidalgo-Tenorio et al. (34).

	HIV-MSM vaccine (n = 66)	HIV-MSM placebo (n = 63)	p*
Age, years; mean (\pm SD)	37.3 (\pm 10.6)	40.5 (\pm 10.02)	0.082
Spanish nationality, n (%)	63 (95.5)	60 (95.2)	0.2
University education, n (%)	34 (51.5)	35 (55.5)	0.56
Partners in the previous 12 months; median (IQR)	1 (1–3)	1 (1–5)	0.8
Life-time partners; n, median (IQR)	50 (20–300)	100 (45–350)	0.041*
Years of sexual activity; median (IQR)	17 (9–24)	21 (13–27)	0.025*
Condom use, n (%)	53 (80.3)	47 (74.6)	0.4
Perianal/genital condylomas at screening, n (%)	20 (30.3)	20 (31.7)	0.86
History of condylomas, n (%)	19 (28.8)	15 (23.8)	0.52
Duration of HIV; mean months (IQR)	58 (26–120)	77 (37–138)	0.2
History of AIDS; n (%)	19 (28.8)	21 (33.3)	0.58
CD4 mean nadir; cells/ μ L (\pm SD)	336 (\pm 227.3)	334.2 (\pm 193.7)	0.96
CD4 mean; cells/ μ L (\pm SD)	733 (\pm 252.7)	710.4 (\pm 266.6)	0.62
CD8 mean; cells/ μ L (\pm SD)	999.9 (\pm 463.6)	992.2 (\pm 374.9)	0.98
VL of HIV log ₁₀ ; copies/mL (\pm SD)	3.76 (\pm 4.5)	3.67 (\pm 4.46)	0.8
VL <50 copies/mL, n (%)	53 (80.3)	53 (84.1)	0.57
Virological failure, n (%)	1 (1.5)	3 (4.8)	0.29
Median duration of ART; months (IQR)	42 (17–86)	43 (17–129)	0.42
Number of lines of ART, median (IQR)	1 (1–2)	1 (1–2)	0.56
Syphilis treated, n (%)	16 (24.2)	12 (19.1)	0.47
Other STD, n (%)	11 (16.6)	12 (19.1)	0.72
Latent tuberculosis treated, n (%)	5 (7.6)	10 (15.9)	0.14
HCV, n (%)	2 (3)	2 (3.2)	1
HBV, n (%)	2 (3)	0 (0)	0.49
Smoking, packets/year, median (IQR)	0.2 (0–1)	6.5 (0–18)	0.008*
Ex-smoking, n (%)	10 (15)	13 (20.6)	0.042
Ex-IVDA, n (%)	1 (1.5)	0 (0)	0.42
Alcohol (standard units of alcohol; SUA)	0 (0–1)	0.4 (0–1.4)	0.15

9. ANEXO II

Información extraída de los estudios incluidos en la revisión:

Estudio 1	NCT00090285
Primer/a autor/a y año de publicación	Anna R. Giuliano (2011), Joel M. Palefsky (2011), Stephen E. Goldstone (2013) Stephen E. Goldstone (2021)
Citas	(26,27,28,29)
Métodos	Ensayo clínico aleatorizado paralelo
Lugar de realización y periodo de tiempo en que se ha hecho	18 países. Regiones: África, Asia-Pacífico, Europa, Latinoamérica y Norteamérica. Periodo inicial 3 años. Tras desenmascaramiento, un seguimiento de 7 años (10 años totales).
Objetivos del estudio	<p>Objetivo principal de seguridad: Demostrar que un régimen de 3 dosis de la vacuna tetravalente contra el VPH, administrada a los 0, 2 y 6 meses, generalmente es bien tolerada en hombres jóvenes</p> <p>Objetivo principal de eficacia: Demostrar que la vacuna tetravalente contra el VPH, administrada en régimen de 3 dosis, reduce la incidencia de verrugas genitales externas relacionadas con el VPH 6, 11, 16 o 18, neoplasia intraepitelial (PIN) de pene/perianal/perineal, cáncer de pene, perianal o perineal en hombres jóvenes sin experiencia previa con el tipo de VPH relevante, en comparación con placebo.</p> <p>Objetivo de eficacia del subestudio de HSH: investigar el impacto de la administración de un régimen de 3 dosis de la vacuna tetravalente del VPH en la incidencia combinada de VPH 6-, 11-, 16- o 18- neoplasia intraepitelial anal o cáncer anal en sujetos HSH que son vírgenes a los tipos relevantes de VPH.</p> <p>Objetivos secundarios de eficacia: (1) Demostrar que la vacuna tetravalente contra el VPH, cuando se administra en un régimen de 3 dosis, reduce la incidencia de infección persistente por VPH 6, 11, 16 o 18 en hombres jóvenes que no han tenido los tipos relevantes de VPH, en comparación con placebo (2) Demostrar que la vacuna tetravalente contra el VPH, cuando se administra en un régimen de 3 dosis, reduce la incidencia de detección del VPH 6, 11, 16 o 18 en uno o más visitas, en hombres jóvenes sin experiencia previa con los tipos relevantes de VPH, en comparación con placebo</p> <p>Objetivo de inmunogenicidad: Evaluar las respuestas séricas inducidas por la vacuna contra el VPH 6, el VPH 11, el VPH 16 y el VPH 18 en hombres jóvenes.</p>
Cálculo del tamaño de muestra	Sí. El criterio principal de valoración de la eficacia es la incidencia de verrugas anogenitales relacionadas con el VPH 6, 11, 16 y 18. En la evaluación intensiva de los HSH, se espera que la proporción de hombres que serán seropositivos en el Día 1 y/o PCR positivos entre el Día 1 y el Mes 7 inclusive, sea del 36 %, 18 % y 10 %, para los tipos de VPH. 6/11, 16 y 18, respectivamente. En los hombres restantes, se espera que la proporción de hombres que serán seropositivos en el Día 1 y/o PCR positivos entre el Día 1 y el Mes 7 inclusive sea del 15 %, 18 % y 10 %, para los tipos de VPH 6/11 , 16 y 18, respectivamente. Asumiendo tasas de abandono durante la fase de vacunación del estudio del 15% entre heterosexuales y 5 % entre HSH, y 5 % anual a partir de entonces tanto para heterosexuales como para HSH, se espera que aproximadamente 2.500 sujetos de los 4.040 inscritos completen el estudio hasta el mes 36 y sean elegibles para la población de análisis primario para cada uno de los 4 tipos de VPH de la vacuna. Se espera que aproximadamente 330 sujetos elegibles adicionales abandonen entre el Mes 7 y el Mes 36. Suponiendo que los sujetos que abandonan tendrán un seguimiento promedio la mitad de los que lo completan, el seguimiento total proyectado de los sujetos

	<p>elegibles será de al menos 6500 años-persona (combinados entre los grupos de tratamiento).</p>
Pacientes o población	<p>Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Varones heterosexuales sanos entre las edades de 16 años y 23 años y 364 días. • Hombres sanos que tienen sexo con hombres (HSH) entre las edades de 16 años y 26 años y 364 días. • Sin evidencia clínica de lesiones genitales que sugieran una enfermedad de transmisión sexual y sin antecedentes de verrugas anogenitales • El médico discutirá otros criterios adicionales <p>Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inscrito simultáneamente en un estudio clínico que involucre la recolección de muestras genitales • Antecedentes de vacunación previa conocida con una vacuna contra el VPH • Recibió una vacuna inactivada dentro de los 14 días o una vacuna de virus vivo dentro de los 21 días anteriores a la inscripción • Antecedentes de una reacción alérgica grave que requirió intervención médica. • Recibió cualquier inmunoglobulina o productos derivados de la sangre dentro de los 6 meses anteriores a la primera inyección del estudio • Antecedentes de esplenectomía, trastornos inmunitarios o recibir inmunosupresores • Inmunocomprometidos o diagnosticados con infección por VIH • Trombocitopenia conocida o cualquier trastorno de la coagulación que contraindique las inyecciones intramusculares • Antecedentes de abuso reciente o continuo de alcohol o drogas <p>Pacientes aleatorizados: 4065 en el estudio inicial. 1803 en el estudio a largo plazo.</p> <p>Pacientes evaluados al final: 3633 en el estudio inicial. 1373 en el estudio a largo plazo.</p>
Intervenciones Comparadas	<p>Intervención 1: Gardasil™ vacuna recombinante del VPH (tipos 6, 11, 16, 18)</p> <p>Intervención 2: Placebo</p>
Resultados medidos en el estudio	<p>Resultados principales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incidencia de verrugas genitales externas relacionadas con el virus del papiloma humano (VPH) tipo 6/11/16/18, neoplasia intraepitelial de pene/perianal/perineal, cáncer de pene, perianal o perineal [Marco de tiempo: Estudio base: hasta el mes 36. En estudio general: hasta 10 años después de la primera dosis de la vacuna contra el VPH] • Estudio general: incidencia de verrugas genitales relacionadas con el VPH tipo 6/11 [Marco de tiempo: hasta 10 años después de la primera dosis de la vacuna contra el VPH] • Estudio general: Incidencia de neoplasia intraepitelial anal relacionada con el VPH tipo 6/11/16/18 y cáncer anal Hasta 10 años después de la primera dosis de la vacuna contra el VPH • Estudio base: número de participantes con reacciones adversas graves en el lugar de la inyección [Marco de tiempo: estudio base: hasta el día 5 después de cualquier vacunación] • Estudio base: número de participantes con eventos adversos graves relacionados con la vacuna [Marco de tiempo: estudio base: hasta el mes 36] • LTFU (EXT2): número de participantes con eventos adversos graves relacionados con la vacuna [Marco de tiempo: Grupo de vacunación temprana: hasta 12 años después de la última dosis de

	<p>la vacuna contra el VPH; LTFU (EXT2) Grupo de vacunación de recuperación: hasta 7 años después de la última dosis de la vacuna contra el VPH]</p> <ul style="list-style-type: none"> • LTFU (EXT2): Número de participantes que fallecieron [Marco de tiempo: LTFU (EXT2): Grupo de vacunación temprana: hasta 12 años después de la última dosis de la vacuna contra el VPH; LTFU (EXT2) Grupo de vacunación de recuperación: hasta 7 años después de la última dosis de la vacuna contra el VPH] <p>Resultados secundarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estudio base: Incidencia de infección persistente relacionada con el VPH 6/11/16/18 [Marco de tiempo: Estudio base: hasta el mes 36] • Estudio base: Incidencia de detección de ácido desoxirribonucleico (ADN) relacionado con el VPH 6/11/16/18 [Marco de tiempo: Estudio base: hasta el mes 36] • Títulos medios geométricos para los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 en los meses 7, 36, 72, 120 Evaluados por inmunoensayo Luminex competitivo (cLIA) • Porcentaje de participantes seropositivos para el VPH tipo 6, 11, 16 y 18 en los meses 7, 36, 72 y 120 evaluados por cLIA [Periodo: Mes 7] • Títulos medios geométricos para los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 en el mes 120 evaluados mediante inmunoensayo de inmunoglobulina G Luminex (IgG LIA) [Marco de tiempo: Mes 120] • Porcentaje de participantes seropositivos para el VPH tipo 6, 11, 16 y 18 en el mes 120 evaluados por IgG LIA [Marco de tiempo: Mes 120] <p>Otros: Estudio base: subestudio para evaluar la incidencia de neoplasia intraepitelial anal relacionada con el VPH 6/11/16/18 y cáncer anal en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) [Marco de tiempo: Estudio base: hasta el mes 36]</p>
¿Está registrado el estudio?	Sí. En ClinicalTrials.gov: NCT00090285
Financiación del estudio	Merck Sharp & Dohme LLC
Declaración de conflicto de intereses	<p>Los doctores. Giuliano, Ferris, Moreira, Penny y Palefsky informan haber recibido subvenciones de Merck, ya sea personalmente o a través de su institución; el Dr. Penny informa haber recibido subvenciones de glaxoSmithKline; el Dr. Goldstone informa haber recibido subvenciones de Qiagen; los doctores. Giuliano, Ferris, Moreira, Hillman y Chang informan que reciben honorarios por hablar o por ser miembros de la junta de Merck; el Dr. Moi informa que su institución ha recibido financiación de Merck; el Dr. Penny informa tener acciones u opciones sobre acciones en AstraZeneca; el Dr. Palefsky informa haber recibido honorarios por consultoría de GlaxoSmithKline; los doctores. Giuliano, Palefsky, Goldstone, Moreira, Moi y Chang informan haber recibido reembolsos de viaje de Merck; el Dr. Bryan informa tener una patente aprobada, presentada o pendiente relacionada con el tema tratado en este artículo; y el Dr. Bryan, el Dr. Marshall, el Dr. Vuocolo, el Dr. Barr, el Dr. Haupt, el Sr. Radley y el Dr. Guris son empleados de Merck y poseen acciones u opciones sobre acciones de Merck. No se informó ningún otro conflicto de interés potencial relevante para este artículo.</p>
Declaración de compartir datos del estudio (<i>Data sharing statement</i>)	No

Estudio 2	NCT01862874
Primer/a autor/a y año de publicación	Hiroshige Mikamo (2019)
Citas	(30,31,32)
Métodos	Ensayo clínico aleatorizado paralelo
Lugar de realización y periodo de tiempo en que se ha hecho	En 24 lugares de Japón.
Objetivos del estudio	<p>Objetivo primario: Demostrar que un régimen de 3 dosis de V501 reducirá la combinación incidencia de infección persistente relacionada con el VPH 6, 11, 16 o 18</p> <p>Objetivo secundario: Demostrar que un régimen de 3 dosis de V501 reducirá la incidencia combinada de infección persistente relacionada con el VPH 6, 11, 16 o 18, condiloma acuminado, neoplasia intraepitelial del pene/perianal/perineal, neoplasia del pene, perianal o cáncer perineal en comparación con placebo</p> <p>Objetivo exploratorio: Evaluar las respuestas inmunitarias anti-VPH 6, 11, 16 o 18 generadas por V501 en todos los sujetos, grupo de sujetos Hombres heterosexuales (HM) y grupo de sujetos Hombres que tienen sexo con hombres (HSH), respectivamente</p>
Cálculo del tamaño de muestra	Sí. La inscripción planificada de 1.100 participantes se basó en las tasas de incidencia observadas de infección persistente relacionada con VPH6/11/16/18 en hombres asiáticos que recibieron placebo en un estudio global de la vacuna tetravalente VPH. Según una tasa de incidencia estimada de infección persistente relacionada con VPH6/11/16/18 de 2,3 por 100 años-persona, y suponiendo una eficacia de la vacuna del 85 %, aproximadamente el 59 % de los participantes inscritos tendrían datos evaluables y un análisis intermedio cuando se observan 11 casos de infección persistente, el estudio tiene al menos un 90% de potencia para lograr el éxito de la hipótesis principal.
Pacientes o población	<p>Criterios de inclusión: Hombres de 16 a 26 años. Japoneses Sin evidencia clínica de lesión genital macroscópica que sugiera una enfermedad de transmisión sexual y sin verrugas genitales externas clínicamente presentes. Otros criterios de inclusión se discutirán con el investigador durante la selección.</p> <p>Criterios de exclusión: Antecedentes de vacunación previa conocida con una vacuna contra el VPH o planes para recibir una fuera del estudio Historia de verrugas genitales externas Antecedentes de reacción alérgica grave que requirió intervención médica. Recibió inmunoglobulina o productos derivados de la sangre en los últimos 6 meses o planea recibirlos antes del mes 7 del estudio Antecedentes de esplenectomía, está actualmente inmunocomprometido o se le ha diagnosticado inmunodeficiencia, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), linfoma, leucemia, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, enfermedad inflamatoria intestinal u otra afección autoinmune Recibió terapia inmunosupresora en el último año, excluyendo corticosteroides inhalados, nasales o tópicos y ciertos regímenes de corticosteroides sistémicos Trombocitopenia conocida o trastorno de la coagulación que contraindicaría las inyecciones intramusculares Abuso continuo de alcohol o drogas en los últimos 12 meses</p>

	Pacientes aleatorizados: 1124 Pacientes evaluados al final: 968
Intervenciones Comparadas	Intervención 1: Vacuna tetravalente frente al VPH [tipos 6, 11, 16 y 18] GARDASIL™ Intervención 2: Placebo
Resultados medidos en el estudio	Resultados principales: Incidencia combinada de infección persistente relacionada con el VPH tipo 6, 11, 16 o 18 hasta el mes 36 Porcentaje de participantes con temperatura máxima $\geq 37,5$ °C informados en la tarjeta de informe de vacunación [Marco de tiempo: hasta 5 días después de cualquier vacunación] Porcentaje de participantes con un evento adverso en el lugar de la inyección indicado en la tarjeta de informe de vacunación [Marco de tiempo: hasta 5 días después de cualquier vacunación] Porcentaje de participantes con un evento adverso sistémico [Marco de tiempo: hasta 15 días después de cualquier vacunación] Porcentaje de participantes con un evento adverso sistémico relacionado con la vacuna Hasta 15 días después de cualquier vacunación Resultados secundarios: Incidencia combinada de infección persistente o enfermedad relacionada con el VPH tipo 6, 11, 16 o 18 hasta el mes 36
¿Está registrado el estudio?	Sí. En ClinicalTrials.gov: NCT01862874
Financiación del estudio	Merck Sharp & Dohme LLC
Declaración de conflicto de intereses	Mikamo H y Yamagishi Y no tienen nada que declarar. Murata S, Yokokawa R, Han SR, Wakana A, Miyuki Sawata y Yoshiyuki Tanaka son empleados de MSD K.K. en Tokio, Japón.
Declaración de compartir datos del estudio (<i>Data sharing statement</i>)	No

Estudio 3	ISRCTN14732216
Primer/a autor/a y año de publicación	Carmen Hidalgo-Tenorio (2017, 2021)
Citas	(33,34)
Métodos	Ensayo clínico aleatorizado paralelo
Lugar de realización y periodo de tiempo en que se ha hecho	Realizado en España: Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada) Reclutamiento de voluntarios: del 15/05/2012 al 15/05/2014 Fin del estudio: 12/05/2017
Objetivos del estudio	Los objetivos fueron: evaluar la efectividad de la vacuna tetravalente del VPH contra las HSIL anales, las lesiones anogenitales externas (EAGL) y la infección con los genotipos de la vacuna VPH en HSH VIH y para determinar la inmunogenicidad de la vacuna durante cuatro años y los factores de riesgo para \geq HSIL.
Cálculo del tamaño de muestra	Sí. Según nuestros propios datos, el 67,2% de los pacientes HSH VIH+ tienen una biopsia anal patológica y, de estos, el 29,8% tienen HSIL (\geq AIN2) con una tasa de colonización por genotipos de alto riesgo del 74,2%. Para demostrar una reducción de al menos un 50% con la administración de la vacuna tetravalente del VIH, con una potencia estadística del 80% y un nivel de significación del 5%, sería necesario incluir 29 pacientes por grupo. Sin embargo, aumentamos la muestra a 60 en cada brazo con la intención de fortalecer el poder estadístico al 98%.
Pacientes o población	Criterios de inclusión: Pacientes HSH VIH positivos de ≥ 18 años de edad que, en el momento de la inclusión en el estudio, no estaban infectados simultáneamente por los cuatro genotipos de VPH que aborda la vacuna tetravalente. Pacientes que tenían una anoscopia de alta resolución (HRA) normal en

	<p>la selección para la inclusión o solo tenían condilomas y/o lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL) en la biopsia anal.</p> <p>Criterios de exclusión: Pacientes HSH con VIH que tenían infección anal simultánea con los cuatro genotipos abordados por la vacuna, y que al menos tenían los genotipos de VPH 16 y 18. Infección oportunista activa en el momento del reclutamiento en el estudio. Pacientes que en la anoscopia de cribado tuvieran HSIL, ASCC o hubieran recibido tratamiento para estas lesiones (se excluyeron estos pacientes porque los pacientes con HSIL tienen mayor probabilidad de progresión a ASCC). Antecedentes de alergia al aluminio y/o excipiente de extracto de levadura</p> <p>Pacientes aleatorizados: 129 Pacientes evaluados al final: 110 Edad media (±desviación estándar): 38,8 años (±10.4)</p>
Intervenciones Comparadas	<p>Intervención 1: Vacuna tetravalente frente al VPH (tipos 6/11/16/18) Intervención 2: Placebo</p>
Resultados medidos en el estudio	<p>Resultados principales: La eficacia de la vacuna tetravalente contra el VPH se evalúa a través del desarrollo de HSIL o cáncer anal en la mucosa anal mediante anoscopia de alta resolución al inicio y a los 48 meses.</p> <p>Resultados secundarios: La eliminación de los genotipos del VPH en la mucosa del canal anal después de la vacunación se mide mediante PCR al inicio del estudio, 12, 24, 36 y 48 meses La prevalencia de lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL) y VPH de alto riesgo en la mucosa anal se mide mediante anoscopia de alta resolución al inicio, 12, 24, 36 y 48 meses La seroconversión a los cuatro serotipos de VPH utilizados después de la vacunación se mide mediante PCR al inicio, 12, 24, 36 y 48 meses Los efectos adversos después de la vacunación se miden mediante un cuestionario especialmente diseñado (que incluye preguntas sobre dolor, náuseas, diarrea, sarpullido, dolor abdominal, dolor en el lugar de la inyección) y análisis de sangre (para determinar si hay efectos renales, hepáticos o musculares) en basal, 2 y 6 meses después de cada vacunación</p>
¿Está registrado el estudio?	Sí. ISRCTN14732216
Financiación del estudio	Fundación Progreso Y Salud, Consejería De Salud Y Bienestar Social
Declaración de conflicto de intereses	Los autores declaran no tener conflictos de interés
Declaración de compartir datos del estudio (<i>Data sharing statement</i>)	No