

VACUNA CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

REVISIÓN NARRATIVA

TRABAJO FINAL DE GRADO

6° Medicina - Curso 2014/2015

Alumna: **SOFÍA SANTOLARIA SANCHO**

Tutor: Guillermo Marcos Aragüés

Título del Trabajo de Fin de Grado:

“VACUNA CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO. Revisión narrativa”

- Alumna: SOFÍA SANTOLARIA SANCHO
- Tutor: GUILLERMO MARCOS ARAGÜÉS

Departamento de Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública.

Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza.

ÍNDICE

1. Resumen	3
2. Palabras clave	3
3. Objetivos de la revisión	4
4. Introducción	5
5. Métodos	16
6. Vacuna contra el Virus del Papiloma Humano	21
7. Desarrollo y discusión	24
8. Conclusiones	39
9. Referencias bibliográficas	42
ANEXOS	47

1. RESUMEN

La vacunación frente al virus del papiloma humano (VPH) constituye una herramienta novedosa y de gran impacto en la prevención primaria del cáncer de cuello uterino, que a la vez suscita desconfianza por las incógnitas que todavía quedan por resolver sobre sus principales propiedades, a pesar de tener un balance beneficio-riesgo favorable. La posología, indicaciones, inmunogenicidad, eficacia y seguridad de las dos vacunas disponibles, Cervarix® (bivalente VPH 16/18) y Gardasil® (tetraivalente 6/11/16/18), así como otras novedades o cuestiones relacionadas con su administración, están actualizadas y discutidas en esta revisión.

[ABSTRACT] Vaccination against human papillomavirus (HPV) is a recently developed tool with high impact on primary cervical cancer prevention. At the same time, it raises distrust because of the questions that remain to be resolved on its main properties, despite having a favorable benefit-risk balance. The dosage, indications, immunogenicity, efficacy and safety of the two available vaccines, Cervarix® (bivalent HPV 16/18) and Gardasil® (tetraivalent 6/11/16/18), and other developments or issues arising from administration are updated and discussed in this review.

2. PALABRAS CLAVE

- Virus del Papiloma Humano
- VPH
- Infección por VPH
- Enfermedad de transmisión sexual
- Cáncer de cuello de útero
- Cáncer de cérvix
- Vacuna
- Calendario vacunal infantil

3. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN

Este primer apartado está dedicado a explicar los motivos de la elección del tema central del trabajo, así como el tipo de revisión bibliográfica escogida y las preguntas sobre las que se ha centrado la investigación.

La idea original sobre la que versa mi Trabajo de Fin de Grado (TFG) es elaborar una recopilación de los conocimientos existentes sobre la vacuna contra el virus del papiloma humano. Lo he escogido porque es un tema de actualidad, controvertido, sobre el que existe un cierto grado de incertidumbre, puesto que todavía no se conocen sus beneficios a largo plazo y también porque las actitudes y comportamientos entorno a dicha vacunación continúan generando dudas hoy en día; además, la elección del tema tiene una connotación subjetiva puesto que fui de las primeras niñas que se vacunaron a título individual nada más comercializarse la vacuna en España. Además es un asunto en el que están involucradas algunas de las especialidades que más me interesan, como la Pediatría y la Ginecología, así como Medicina Preventiva y Salud Pública, que desempeña un papel es fundamental en la inmunidad colectiva.

A la hora de encauzar el contenido me he decantado por realizar una revisión narrativa del tema ya que encaja con el planteamiento que llevaba en mente para realizar el trabajo, que era recopilar, analizar, sintetizar y discutir la información publicada sobre la vacuna durante los últimos años, aportando también novedades sobre el tema. A pesar de que en ocasiones puede no cumplir el suficiente rigor científico al basarse en la opinión del autor e incluir sesgos e imprecisiones, no me ha sido posible realizar una revisión bibliográfica sistemática debido a las diferencias metodológicas y a la complejidad de la misma.

El objetivo del trabajo es que al finalizar su lectura se hayan resuelto las dudas que todavía giran en torno a la vacuna contra el VPH y que yo me he planteado antes de realizar la investigación, como por ejemplo: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la vacuna? ¿Cuáles son sus efectos secundarios? ¿A qué población está destinada la vacunación sistemática? ¿Se pueden vacunar los hombres? ¿Existe alguna novedad entorno a la misma?

4. INTRODUCCIÓN

El virus del papiloma humano (VPH o HPV del inglés *human papillomavirus*) comprende un grupo de virus ADN que pertenecen a la familia de los *Papillomaviridae* integrada por 16 géneros diferentes del virus, de los cuales más de 150 tipos poseen una gran capacidad para causar infecciones en el ser humano.

Se ha identificado un tropismo diferenciado entre las distintas clases genotípicas de VPH, dividiéndose en cutaneotrópicos (los que tienen predilección por las células de la piel y provocan lesiones o tumores cutáneos), que se corresponden con el género beta, y los mucosotrópicos (los que afectan a las células epiteliales de las mucosas de tracto genital, ano, orofaringe y vías respiratorias pudiendo desarrollar lesiones tumorales), que se incluyen en el género alpha de los papillomavirus, según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer ¹.

El genoma del VPH está formado por una molécula de ADN bicatenario circular asociada a nucleosomas integrados por histonas. El VPH está envuelto por una cubierta protéica integrada por 2 moléculas, L1 y L2, que forman parte de la estructura del virus y que además de poseer efecto antigénico, L1 marca las diferencias genotípicas entre los diferentes tipos de papilomavirus.

CLASIFICACIÓN DEL VPH

Los VPH transmitidos sexualmente, es decir, los que tienen predilección por las mucosas (aproximadamente unos 45 serotipos), se clasifican en 2 categorías según su potencial oncogénico por la American Cancer Society ²:

- VPH de BAJO riesgo de malignidad: los tipos **6, 11**, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 70, 72, 73 y 81.

Estos tipos de virus no son carcinógenos puesto que no desarrollan cáncer, sin embargo, no están exentos de presentar patología pues se asocian a la aparición de lesiones benignas como las verrugas genitales o condilomas acuminados, y las lesiones preneoplásicas de bajo grado. Son el genotipo 6

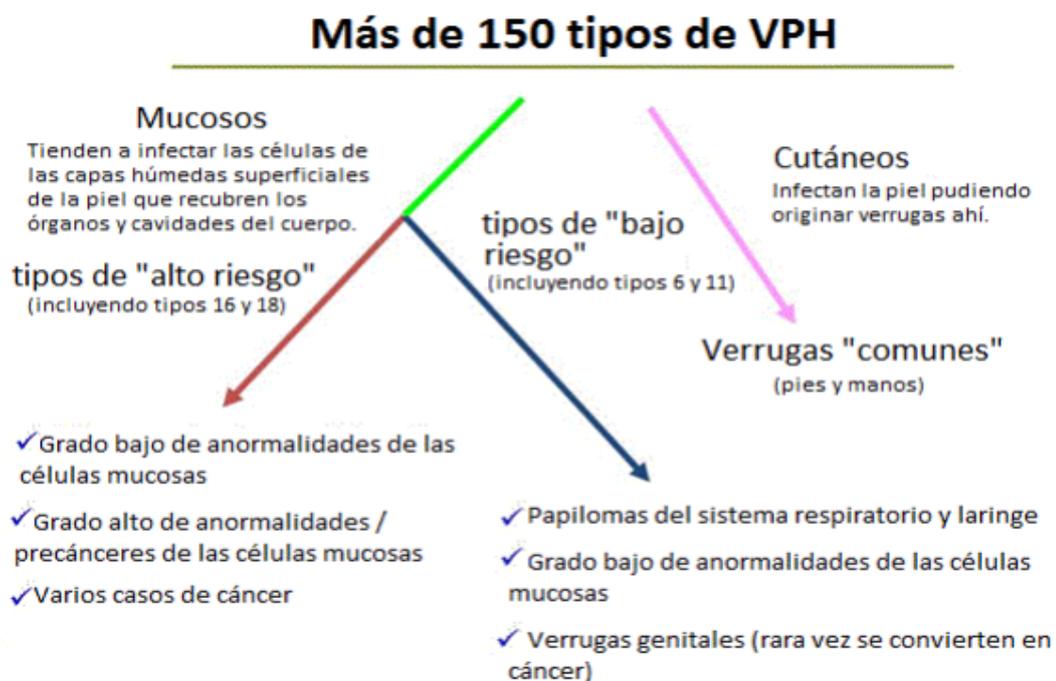
y el 11 los más importantes epidemiológicamente, ya que son los causantes de hasta el 90% de las verrugas genitales en ambos sexos.

Se ha demostrado la relación entre estos tipos de VPH (mayoritariamente 6 y 11) con la papilomatosis laríngea recurrente tanto en el niño como en el adulto ³.

- VPH de ALTO riesgo de malignidad (oncogénicos): los tipos **16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68.**

Estos tipos de virus se asocian fundamentalmente a lesiones precancerosas y por lo tanto están implicados en el desarrollo de neoplasias anogenitales, incluyendo cáncer de cuello de útero, vagina, vulva y ano en mujeres, y cáncer de pene y ano en varones. Los tipos 16 y el 18 son los más importantes puesto que son los responsables de aproximadamente el 70% de los cánceres de cérvix por VPH y los otros 10 tipos explican el 25 - 35% de los casos restantes.

También se ha demostrado la asociación de estos tipos de VPH con lesiones neoplásicas extragenitales a nivel de cabeza y cuello, específicamente en cavidad oral, orofaringe y larínge, tanto en el sexo masculino como en el femenino.



American Cancer Society [Homepage en Internet]. El VPH y las pruebas para el VPH; 2014 [Actualizada el 8 de Julio de 2014; consultado en Febrero de 2015]. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/acspc-043358-pdf.pdf>.

HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN

En la mayoría de los casos la infección es transitoria (90%) y se resuelve espontáneamente sin dejar secuelas graves (12 - 24 meses en mujeres, 6 - 12 meses en varones), por lo que son irrelevantes desde el punto de vista oncogénico. Sin embargo, en un 3 - 10 % de las mujeres infectadas por los VPH de alto riesgo, la infección se vuelve persistente y las convierte en grupo de riesgo de desarrollo de neoplasias, al producirse la malignización de las lesiones tras 10 - 20 años desde la infección debido al desarrollo de mutaciones; este hecho establece un nuevo modelo de carcinogénesis en el que la infección permanente por VPH es el elemento clave para el desarrollo de lesiones precursoras y cáncer de cuello uterino.

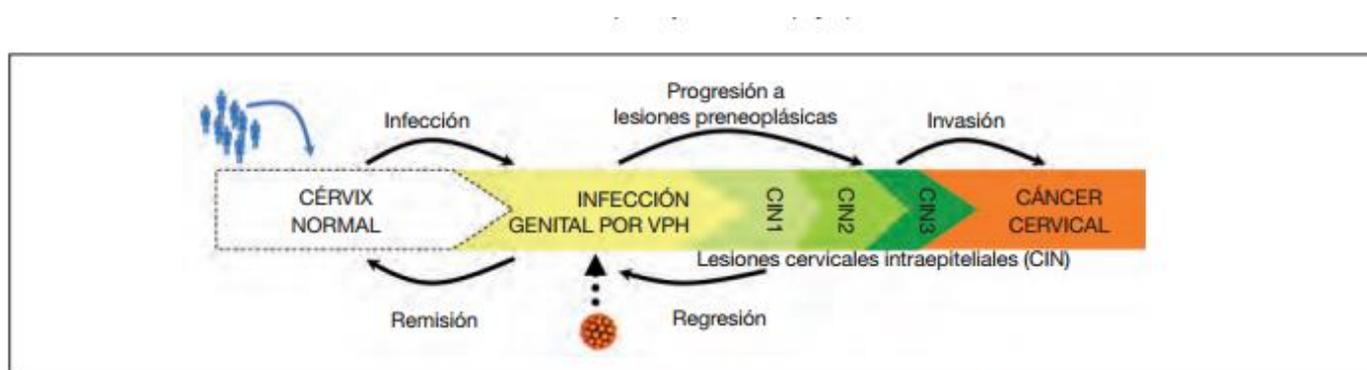


Figura 5 Esquema de un modelo matemático que simula la historia natural del virus del papiloma humano y el cáncer de cuello de útero.

A. Torné Bladé et al. *Guía de Cribado del Cáncer de Cuello de Útero en España, 2014. Revista Española de Patología [Revista en línea]. 2014; 47 (Supl 1): 1 - 43. Disponible en: http://secitologia.org/siteweb/wp-content/uploads/2014/10/Patologia_Guia-cancer.pdf.*

MECANISMO PATOGENICO

El ciclo de vida del VPH sigue el programa de diferenciación de la célula huésped, el queratinocito, presente en el epitelio de las mucosas. Se opina que el virus infecta los tejidos mediante microabrasiones y que una vez se ha facilitado el acceso a las zonas basales del epitelio, accede a las células por endocitosis. Ya en el interior celular, se transporta el genoma viral al núcleo de la célula basal, cuando el VPH al carecer de las enzimas necesarias para replicar su ADN, hace uso de las herramientas del huésped en el que se aloja. Es entonces cuando se transcriben 6 proteínas precoces (E) asociadas a la regulación de los genes virales y la transformación celular, y una región de

secuencias reguladoras del ADN; más adelante se codificarán 2 proteínas tardías (L) que formarán la cápsula del virus ⁴.

Las proteínas más importantes para que se produzca la malignización de las lesiones causadas por el VPH son las proteínas E6 y E7. Estos genes precoces modifican el ciclo celular y mantienen al queratinocito en el estado idóneo para la replicación del genoma viral y la expresión tardía de los genes L1 y L2, una vez que los queratinocitos diferenciados han migrado a las capas superiores del epitelio mucoso de la célula huésped para llevar a cabo la replicación viral masiva.

La proteína E7 proviene de unos de los principales reguladores del ciclo celular, del gen supresor tumoral denominado pRb, y gracias a ella el virus induce la síntesis inicial del ADN celular de los queratinocitos. A su vez, la importancia de E6 radica en la capacidad de dirigir la degradación de la proteína p53, producto de otro gen de supresión tumoral que mantiene la integridad del genoma al reparar el ADN dañado y destruye las células dañadas potencialmente tumorales mediante apoptosis. Esta propiedad de E6 induce la inmortalidad de la célula infectada, al inhibir su apoptosis y mantenerla con vida hasta que produzca su propio ADN.

En resumen, la acción conjunta de E7 y E6, inhibiendo a pRb la primera y destruyendo a p53 la segunda, favorece la estimulación del ciclo celular con la proliferación descontrolada de las células infectadas por el virus que, asociado al efecto anti-apoptótico resultante de la inactivación de p53, es una potente combinación oncogénica.

La explicación para las diferencias de capacidad oncogénica entre las 2 categorías de papilomavirus, es la afinidad con las proteínas E7 que se unen a pRb; siendo mayor entre los tipos de alto riesgo VPH 16 y 18 que en los virus no-oncogénicos, como VPH 6 y 11.

Las células cancerosas promovidas por el papilomavirus son incapaces de integrar el ADN viral en el suyo propio, puesto que solo contienen una parte del genoma del virus. Es por esto, que solo una pequeña proporción de individuos infectados con VPH presentan cáncer.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por el virus del papiloma humano es la infección de transmisión sexual más frecuente en el mundo y el principal agente causal del cáncer cérvico-uterino, encontrándose en el 99'7% de los casos. El VPH afecta a hombres y mujeres por igual, por lo tanto ambos pueden ser portadores asintomáticos y vehículos del contagio.

Todos los papilomavirus se transmiten por contacto de persona a persona a través de la piel. De entre todos ellos, alrededor de 45 serotipos (los más relevantes epidemiológicamente) se transmiten por vía sexual, mediante el contacto entre superficies mucosas y cutáneas de personas previamente infectadas por el virus al mantener relaciones sexuales sin protección, ya sean de tipo oral, vaginal o anal.

La transmisión sexual del virus es directamente proporcional al número de parejas sexuales que se han tenido a lo largo de la vida. Se considera la conducta sexual como el principal factor que determina el riesgo de contagio por VPH. Como dato a tener en cuenta, el riesgo estimado de contagio tras una relación sexual sin protección con una persona infectada oscila entre el 40 y el 80 %.

Hay evidencia de otras formas de contagio menos comunes y prevenibles, como instrumentos médicos inadecuadamente esterilizados y juguetes sexuales, o la transmisión vertical al recién nacido en el momento del parto, si la madre estuviese infectada por determinados tipos de VPH y presentase verrugas genitales, lo que produciría papilomatosis laríngea en el niño.

► PREVALENCIA del VPH en España

La prevalencia de infección por papilomavirus en la población femenina se sitúa en un 10 - 15% a partir de los 30 años a nivel mundial, aunque con diferencias territoriales. Mientras que en Europa, los estudios epidemiológicos realizados informan de que el virus está presente en un 8'2% de las mujeres (cuya es citología normal), en España la prevalencia es del **14'3%** ⁵ en mujeres entre los 18 y 65 años de edad. Este dato es variable entre comunidades, siendo más alta la prevalencia en La Rioja, Murcia, Baleares, Navarra

(superior al 15 %), y más baja en Cantabria, Asturias, Castilla y León y Castilla-La Mancha (inferior al 10 %).

La frecuencia de infección por el virus es más elevada en mujeres jóvenes de entre 18 y 25 años, existiendo una prevalencia del 29%. Hasta un 50% de las adolescentes y jóvenes adultas adquieren la infección durante sus primeros 4 - 5 años de vida sexual activa. A partir de los 30 años, la tasa de infección se reduce a un 5 - 10 % y vuelve a elevarse a partir de los 40 - 45 años.

Estos datos de prevalencia se deben en gran medida a los cambios que se han producido en la conducta sexual de las jóvenes españolas con respecto a generaciones pasadas, puesto que se ha producido un inicio más precoz de las primeras relaciones sexuales y un aumento del número de compañeros sexuales.

En cuanto a la incidencia de cáncer de cérvix invasivo es de 15 casos por cada 100.000 mujeres (tasa cruda) por año. A escala mundial, la neoplasia de cuello de útero es el segundo cáncer más frecuente en mujeres entre los 15 a 45 años de edad, después del cáncer de mama.

En el ámbito nacional, la incidencia del cáncer de cérvix es de 7 - 8 casos por cada 100.000 mujeres al año, lo que quiere decir que se diagnostican unos 2.100 casos anuales. Este hecho provoca entre 700 - 800 muertes al año, lo que a su vez significa que al menos dos mujeres mueren al día en España por cáncer de cérvix ⁵.

Según la Guía de Cribado del Cáncer de Cuello de Útero en España de 2014 ⁶, se estima que de la totalidad de mujeres españolas sexualmente activas, **casi 2 millones** presentan una infección detectable por VPH y 438.358 una citología anormal, la mayoría de ellas en edades comprendidas entre los 25 y 65 años. Pero si se tienen en cuenta las coberturas estimadas de cribado, solo se detectaría una citología anormal a 287.067 mujeres mayores de 18 años en un periodo de 3 años gracias a las técnicas de screening (137.472 células escamosas atípicas de significado incierto/células glandulares atípicas de significado incierto [ASCUS/AGUS], 8.428 células escamosas atípicas H [ASC-H], 107.238 lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado [LSIL] y entre 33.930 - 60.033 lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado [HSIL]). Resultado de este cribado oportunista, se detectarían 6.139 casos de CIN3 al

año. A pesar de todos estos esfuerzos, cada año se seguirán diagnosticando unos 2.511 casos nuevos de CCU y se producirán unas 848 muertes anuales por cáncer de cérvix ⁵ (Ver ANEXO J).

Los genotipos de alto riesgo oncogénico detectados con más frecuencia en las mujeres españolas son el 16 (2'9%), el 52 (1'8%), el 51 (1'6%), el 31 (1'3%) y el 66 (1'2%), mientras que el tipo 18 sólo se encuentra en el 0'5% de las mujeres estudiadas. A pesar de lo llamativo de esta información, datos epidemiológicos a escala europea aseguran que el 76% del total de los cánceres invasivos están producidos por las cepas 16 y 18, lo que explica que ambas estén incluidos en las 2 vacunas comercializadas contra el virus.

Respecto a los tipos de VPH de bajo riesgo oncogénico (6 y 11), se sabe que son los más frecuentes en las mujeres españolas (0'4 y 0'3% respectivamente) y que son los responsables de aproximadamente el 90% de las verrugas genitales y del 10% de las Neoplasias Intraepiteliales Cervicales tipo 1 (CIN 1).

(Ver ANEXO II y III)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la mayoría de las personas el papilomavirus no produce síntomas o es una infección subclínica; o lo que es lo mismo, muchas de las personas infectadas por el virus no saben que lo están y lo que es muy peligroso para su transmisión.

A pesar de que el 90 - 95% de las infecciones por VPH curan solas sin ningún tratamiento, puede suceder que la infección no se elimine y persista durante más de 6 meses desarrollando alguna de las siguientes formas de expresión clínica (Ver ANEXO IV):

I) **Verrugas genitales** o condilomas acuminados.

Es la forma clínica más común y frecuente de la infección por el VPH, producida por los tipos de VPH de bajo riesgo oncológico (tipos 6 y 11) en el 95% de los casos. La aparición de verrugas genitales supone el primer indicio clínico de infección por el papilomavirus.

II) **Papilomatosis laríngea recurrente.**

Producida por los tipos de VPH de bajo riesgo en el 100% de los casos.

III) **Lesiones cervicales inespecíficas**, como las atipias o las lesiones preneoplásicas (CIN, SIL o displasias), resultado de la infección persistente por alguno de los tipos oncogénicos.

LESIONES PRECANCEROSAS		
CIN Neoplasia cervical intraepitelial	DISPLASIA	SIL Lesion escamosa intraepitelial
CIN 1	Leve	L-SIL (Bajo grado)
CIN 2	Moderada	H-SIL (Alto grado)
CIN 3	Grave (= Carcinoma in situ)	
	Cáncer invasor de cérvix	

Cuanto mayor es el grado de displasia, mayor es la detección de variantes de alto riesgo oncogénico. El Documento de Consenso de las Sociedades Científicas Españolas de 2011, confirma la presencia de genoma viral de los tipos 16 y 18 en el 70-90% de las SIL de alto grado y en el 20-25% de las de bajo grado ⁷.

IV) **CÁNCER DE CÉRVIX.**

Es la forma clínica de mayor relevancia siendo el resultado final de la progresión de las lesiones preneoplásicas causadas por el VPH. Es el segundo cáncer más frecuente en la mujer a nivel mundial, por detrás del cáncer de mama. Se ha detectado genoma viral de los tipos 16 y 18 del VPH en prácticamente el 100% de los cánceres.

V) **Cáncer de vagina y vulva** en la mujer, de **pene** en el hombre y **de ano** en ambos sexos.

En estas formas clínicas también están implicados los VPH oncogénicos (mayoritariamente los genotipos 16 y 18), sin embargo, sus incidencias son muy inferiores a las del cáncer de cérvix.

VI) **Cáncer de la cavidad oral, orofaringe y laringe**, en ambos sexos.

Relacionados también con los VPH oncogénicos (especialmente 16 y 18). Su incidencia ha ido en aumento en ambos sexos durante los últimos años.

► **FACTORES DE RIESGO**

Que la infección por VPH no se autolimita y progrese a alguna de las formas clínicas anteriormente comentadas, depende de una gran cantidad de factores, entre ellos los más relevantes son la **mayor edad** de las mujeres, la presencia de **tipos del VPH** con mayor riesgo oncológico y la existencia de coinfecciones.

Los principales factores de riesgo de la infección por VPH son (*ver ANEXO V 7*):

- No utilización o uso incorrecto de preservativos.
- Número elevado de compañeros sexuales a lo largo de la vida sexual.
- Comienzo de relaciones sexuales a edades tempranas.
- Promiscuidad sexual del hombre (6 o más parejas sexuales previas).
- Multiparidad (cinco o más alumbramientos).
- Uso prolongado de anticonceptivos.
- Uso de terapia hormonal más de 5 años.
- Tabaquismo.
- **Coinfección** por C. Trachomatis y Virus Herpes Simple tipo 2 (VHS-2).
- Nivel socioeconómico bajo.
- Dificultad de acceso a programas de prevención sanitaria.
- Inmunodepresión: factores genéticos, SIDA, fármacos, consumo de drogas...
- Pertenecer a algunos grupos sociales marginales (prostitutas, adictas a drogas o a alcohol, reclusas y portadoras del virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]).
- Déficit de micronutrientes.

Todos estos factores están incluidos en el contexto socio-sanitario en el que se sitúan las pacientes y que deben tenerse en cuenta a la hora de abordar su caso (*Ver ANEXO VI*).

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO de la infección por VPH

La principal herramienta de screening poblacional de lesiones premalignas y neoplásicas causadas por el VPH es la **citología**, mediante la **técnica de Papanicolau**, que va dirigida a mujeres asintomáticas sexualmente activas y en edades comprendidas entre los 25 y 65 años de edad, cada 3-5 años tras 2 citologías iniciales normales realizadas en un intervalo de un año ⁶ (Ver ANEXO VII).

Las pruebas de detección del VPH constituyen un marcador muy sensible y precoz del riesgo de cáncer o lesiones precursoras, especialmente en mujeres por encima de 30 años, incluidas en los últimos años en las recomendaciones de las sociedades científicas para la prevención secundaria del cáncer de cérvix.

Las técnicas más empleadas actualmente en los programas de cribado se basan en la detección del genoma del VPH y el análisis de las secuencias de su ADN, y son:

- “Captura de híbridos” → Técnica de amplificación de la señal, con muy buena relación entre la especificidad y sensibilidad.
- **PCR** (reacción en cadena de polimerasa) → Alta sensibilidad. Es el sistema más utilizado para detectar VPH.
- Detección del ARN-VPH → Misma sensibilidad que la detección de ADN-VPH pero con una especificidad ligeramente mayor.
- Anticuerpos frente al VPH → Poca utilización actualmente y no disponible en muchos laboratorios.

El diagnóstico precoz de las neoplasias relacionadas con el VPH es la principal indicación para la realización de estas técnicas.

Es preciso recordar que como la infección por papilomavirus tiende a autolimitarse en la mayoría de los casos, la mera infección por el VPH no precisa tratamiento específico; sin embargo, las lesiones asociadas al virus sí que deben recibir tratamiento.

No hay evidencia de que las vacunas actuales frente al VPH tengan algún efecto terapéutico para la curación de la infección o de la patología relacionada con el VPH.

PREVENCIÓN frente al VPH

Dentro de las estrategias preventivas frente al papilomavirus, el método más seguro para evitar el contagio es eludir cualquier contacto oral, anal o genital de una persona a otra, es decir, la abstinencia sexual. En su defecto, para quienes tienen una vida sexual activa, una relación monógama a largo plazo y esquivar la promiscuidad son también formas fiables de prevenir el contagio.

Está abalado por múltiples estudios e investigaciones, que el uso adecuado y constante del **preservativo** puede reducir el riesgo de transmisión y contagio del VPH entre compañeros sexuales. Hay que especificar, que esta medida no elimina el virus y únicamente protege de la infección a un 60-70% de los casos; el 30-40 % restante que no está protegido es debido al contacto con lesiones genitales en zonas no cubiertas por el preservativo y el mal uso del mismo, lo que deniega una protección completa frente al virus.

Recientemente ha sido demostrado el papel protector de la **circuncisión** en la transmisión del virus, puesto que disminuye la prevalencia de infección en el varón y extiende su efecto protector a la incidencia de cáncer cervical en las mujeres cuyas parejas están circuncidadas.

Las **citologías periódicas** mediante la técnica de Papanicolau constituye la principal técnica de cribado del cáncer de cérvix, al reducir la morbilidad y mortalidad por cáncer de cérvix en más del 75% en las poblaciones en que se utiliza de forma sistemática y continuada. La incorporación de la detección de ADN viral en los virus oncogénicos ha optimizado la técnica del cribado.

Los programas de **vacunación profiláctica** frente al VPH, han demostrado una alta eficacia y efectividad en la prevención de la infección por el VPH, así como de las lesiones benignas y premalignas relacionadas con este virus. Y es esta estrategia preventiva el tema central de mi Trabajo de fin de Grado.

5. MÉTODOS

Para obtener información sobre el eje central del trabajo he investigado sobre bibliografía relacionada con el virus del papiloma humano, y en particular con lo referente a la vacuna y sus puntos débiles.

He realizado la búsqueda bibliográfica investigando tanto documentos primarios (artículos originales), como secundarios (bases de datos, resúmenes, revisiones sistemáticas) y terciarios, es decir, aquellos que sintetizan los documentos anteriores.

En primer lugar, accedí a las bases de datos por excelencia: Pubmed, Medline (NLM) y la biblioteca Cochrane, para luego profundizar en la materia indagando en bibliotecas virtuales, revistas y publicaciones digitales, así como en diferentes páginas web oficiales, de guías de práctica clínica o en el Google Scholar.

FUENTES DE INFORMACIÓN CONSULTADAS:

1) Bases de datos bibliográficos informatizados:

- U.S. National Library of Medicina (NLM), **Medline-Pubmed:**
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- **Biblioteca Cochrane:**
<http://www.update-software.com/clibplus/clibplus.asp>
- **Biblioteca Cochrane Plus:**
<http://www.bibliotecacochrane.com/>
- **Embase**, base de datos biomédica de Elsevier:
<http://www.elsevier.com/online-tools/embase>
- **Índice Médico Español (IME), base de datos del CSIC:**
https://bddoc.csic.es:8180/inicioBuscarSimple.html?tabla=docu&bd=IME&estado_formulario=show
- **Biblioteca de la Universidad de Zaragoza:**
<http://biblioteca.unizar.es/>

2) Páginas web de Organismos Oficiales:

- **Organización Mundial de la Salud (OMS).**
<http://www.who.int/es/>

- **Agencia Internacional Para La Investigación Del Cáncer (IARC** en inglés).
<http://www.iarc.fr/>
- **American Cancer Society.**
<http://www.cancer.org/>
- **Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad,** Gobierno de España.
<http://www.msssi.gob.es/>
- **Asociación Española de Pediatría (AEPED).**
<http://www.aeped.es/>
- **Comité Asesor de Vacunas (CAV) de la AEPED.**
<http://vacunasaep.org/>
- **Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia.**
<http://www.aepcc.org/index.php>
- **Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS).**
<http://www.iacs.aragon.es/awgc/>
- **Agencia Europea del Medicamento (EMA).**
<http://www.ema.europa.eu/ema/>
- **Instituto Nacional de Estadística (INE).**
<http://www.ine.es/>

3) Páginas web de Medicina Clínica Basada en la Evidencia y guías de práctica clínica:

- **Fisterra**
<http://www.fisterra.com/>
- **Up to Date:**
<http://www.uptodate.com/es/home>
- **Trip Data Base:**
<http://www.uptodate.com/es/home>

4) Otros:

- **Google Académico:**
<https://scholar.google.es>

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

El proceso de búsqueda de información para elaborar el estudio lo comencé en Febrero de 2015 y he continuado durante los meses siguientes hasta finalizar el desarrollo del proyecto, puesto que siempre existen dudas sobre si existe información más novedosa o de mayor relevancia.

Inicialmente, introduje en la barra de búsqueda de Pubmed palabras clave en castellano, que debían estar presentes en el título, el abstract o el texto completo del artículo, como: “vacuna HPV” o “vacuna virus papiloma humano”. Ante la escasez de publicaciones aptas para la revisión decidí a probar con los mismos descriptores pero esta vez en inglés, con el que obtuve mejores resultados; entonces, empleé las siguientes palabras: “virus and papilloma and human”, “HPV vaccine”, “human and papillomavirus”.

- BIBLIOTECA COCHRANE PLUS
 - “Vaccine and HPV” – 0 resultados en castellano, 344 en inglés.

- PUBMED
 - “Vacuna virus papiloma humano” - Vacuna [All Fields] AND ("viruses"[MeSH Terms] OR "viruses"[All Fields] OR "virus"[All Fields]) AND papiloma[All Fields] AND humano[All Fields] → 2 artículos descartados, al tratar únicamente sobre la Comunidad Valenciana.
 - “Vacuna HPV” - Vacuna [All Fields] AND HPV [All Fields] → 4 artículos, de los que se acepta 1 para el trabajo.
 - “Virus and papilloma and human” - (("viruses"[MeSH Terms] OR "viruses"[All Fields] OR "virus"[All Fields]) AND ("papilloma"[MeSH Terms] OR "papilloma"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] OR "humans"[All Fields] OR "human"[All Fields])) AND (Review[ptyp] AND "loattrfree full text"[sb] AND ("2012/01/01"[PDAT] : "2015/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms]) → 5725 artículos iniciales que se quedaron en 36 al aplicar los criterios de búsqueda.
 - “Human and papillomavirus” - ("humans"[MeSH Terms] OR "humans"[All Fields] OR "human"[All Fields]) AND ("papillomaviridae"[MeSH Terms] OR "papillomaviridae"[All Fields] OR "papillomavirus"[All Fields]) AND (Review[ptyp] AND "loattrfree full

text"[sb] AND ("2012/01/01"[PDAT] : "2015/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang]) → 204 artículos.

- “HPV vaccine” - (("vaccines"[MeSH Terms] OR "vaccines"[All Fields] OR "vaccine"[All Fields]) AND HPV[All Fields]) AND (Review[ptyp] AND "loattrfree full text"[sb] AND ("2012/01/01"[PDAT] : "2015/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms]) → 5803 artículos iniciales que se quedaron en 67 al aplicar los criterios de búsqueda.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se aceptaron como válidos aquellos artículos que se centraban en el VPH, su vacuna, las características de la vacuna (inmunogenicidad, eficacia, eficiencia, seguridad...) y los puntos de ésta que continúan generando dudas hoy en día.

A la hora de seleccionar los artículos tras introducir las palabras clave en la base de datos, se emplearon algunos criterios de búsqueda que acotaban el número de documentos que serían relevantes para la investigación. Para poder aceptar un artículo de Pubmed para la elaboración del TFG, éste tenía que haber sido publicado con el texto completo de manera gratuita, tanto en inglés como en español entre los años 2012 y 2015, y debía versar sobre humanos y clasificarse como revisión, en cuanto al tipo de documento. Además descarté aquellos artículos que no hubiesen sido realizados en Europa o se refiriesen a España. En cuanto a la elección de documentos de la Biblioteca Cochrane Plus, el período de fechas para la búsqueda avanzada de artículos fue ampliado desde 2007 a 2015 para no perder tanta información sobre la historia experimental del desarrollo de la vacuna.

Una vez ya preseleccionados los artículos al aplicar los filtros de búsqueda, procedía a leer breve resumen de cada uno de los artículos en los que se citaba el término agilizando así la elección de los artículos sobre los que se basa esta memoria.

He de reconocer que ha sido complicado acceder a documentos de rigor científico que cumpliesen los criterios de búsqueda anteriormente descritos, puesto que para poder visualizarlos en muchas ocasiones se debía estar suscrito a algunas de estas fuentes de información, pagar una cuota o

pertenecer al Sistema Nacional de Salud o al Servicio Aragonés de Salud (SALUD) y poseer una clave que permita la lectura de los artículos.

Además de las principales bases de datos bibliográficos, la documentación se ha fundamentado en documentos o artículos oficiales publicados por organismos, sociedades o asociaciones españoles de relevancia.

6. VACUNA CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

La vacunación frente al virus del papiloma humano constituye una herramienta de prevención muy novedosa y de gran impacto en la prevención primaria oncológica.

Actualmente, en España se dispone de dos vacunas frente a la infección por VPH: la vacuna bivalente **Cervarix®** (VPH-2: incluye los tipos 16 y 18) y la vacuna tetravalente **Gardasil®** (VPH-4: incluye los tipos 6, 11, 16 y 18). Ambas son meramente profilácticas ofreciendo la posibilidad de prevenir la infección inicial por el virus frente a los genotipos incluidos en ellas, pero sin efecto terapéutico alguno sobre la infección ya establecida ni sobre las potenciales lesiones secundarias a la misma.

La Agencia Europea de Medicamentos autorizó su prescripción en 2006 para la prevención de lesiones genitales precancerosas (cérvix, vulva y vagina) y cáncer de cuello de útero; además la versión VPH-4, también está indicada para la profilaxis de verrugas genitales.

En España, la comercialización de la vacuna tetravalente se aprobó en Febrero de 2007 por el Grupo de Trabajo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones de las Comunidades Autónomas ⁸ (CCAA) (*Ver ANEXO VIII*), que acordó proponer a la Comisión de Salud Pública las siguientes recomendaciones respecto a la vacuna:

- Iniciar la vacunación sistemática de las niñas de una cohorte, a elegir entre los 11 - 14 años de edad por cada CCAA, en función de sus necesidades, prioridades y logística de los programas de vacunación.
- Dicha Ponencia revisará periódicamente estas recomendaciones cuando se obtengan nuevas evidencias científicas.

Por otra parte, la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones hace las siguientes consideraciones:

- En el contexto de una vacunación universal deberá ponerse en marcha un grupo de trabajo específico que elabore las recomendaciones pertinentes para la mejora del cribado de cáncer de cuello de útero.

- Se deberán realizar estudios periódicos para conocer los genotipos circulantes de los virus del papiloma humano.

Dicho documento fue también aprobado en Septiembre de 2007 por la Comisión de Salud Pública y en Octubre de ese mismo año por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS), el cual recomendó su introducción en el calendario de vacunación, y por tanto, su administración de manera gratuita y universal. (Ver ANEXO IX)

A partir de estas aprobaciones estatales y siguiendo las recomendaciones de la Ponencia, se les permitió a las CCAA comenzar a incluir a título individual en sus calendarios de vacunaciones la vacuna frente al papilomavirus a los 12 años desde 2008. En Aragón, el Departamento de Salud y Consumo aprobó en Enero de 2008 la introducción de la vacuna frente al VPH en el Calendario de Vacunación Infantil de la Comunidad Autónoma de Aragón y que fue publicado en el Boletín Oficial de Aragón del 15 de Febrero de 2008⁹.

Sin embargo, no es hasta 2014 cuando se incluye dicha vacuna en el Calendario de Vacunación Común aprobado por el CISNS el 21 de Marzo de 2013 para los 14 años. En 2014 dicho calendario vuelve a ser modificado y en 2015 se decide vacunar a la edad de 12 años.

TIPOS DE VACUNAS, COMPOSICIÓN Y PRESENTACIÓN

Las vacunas frente al VPH están compuestas por moléculas similares al virus que se obtienen por recombinación genética en el laboratorio a partir de *baculovirus* o de *sacharomyces cerevisiae*. Se trata de **vacunas inactivadas** compuestas por proteínas estructurales L1 no infecciosas de la envoltura externa del virus (gen estructural inmunógeno de la cápside viral). La propiedad principal de esta proteína es su capacidad de autoensamblaje, lo que le permite conformar una estructura esférica y formar partículas similares al virus (*virus-like particles* o VLPs) que pueden llegar a desencadenar una respuesta inmunitaria de anticuerpos que previene la infección por VPH.

Las VLPs son muy semejantes al papilomavirus original, tanto morfológica como antigénicamente, con gran poder inmunógeno pero sin poder patógeno. Es por esto que las vacunas no pueden causar infección ni lesiones

neoplásicas ya que carecen de capacidad infectiva, replicativa y oncogénica al no contener ADN del virus (ausencia de los oncogenes E6 y E7), lo que les confiere máxima seguridad.

A continuación se exponen las fichas técnicas ¹⁰ de las vacunas, actualizadas en Abril de 2015 y Marzo de 2015 respectivamente, por el Comité Asesor de Vacunas (CAV) de la Asociación Española de Pediatría (AEP) (*Ver ANEXO IX*):

- *Vacuna bivalente* - Cervarix® (GlaxoSmithKline): Contiene VLPs de los genotipos de alto riesgo VPH 16 y 18. Contiene 20 µg de partículas tipo L1-HVP16 y 20 µg de partículas tipo L1-HVP18 con el adyuvante AS04 que contiene 500 µg de hidróxido de aluminio y monofosforil lípido A (MPL).
- *Vacuna tetravalente* - Gardasil® (Sanofi Pasteur MSD): Contiene VLPs de los genotipos VPH 16 y 18 y además los genotipos de bajo riesgo 6 y 11. Contiene 20 µg de partículas tipo L1-HVP6, 40 µg de partículas tipo L1-HVP11, 40 µg de partículas tipo L1-HVP16 y 20 µg de partículas tipo L1-HVP18 con 225 µg de aluminio como adyuvante.

Estas dos vacunas no son intercambiables entre sí. Se recomienda que la secuencia de administración se complete con la vacuna con la que se inició.

Las vacunas se comercializan en suspensión inyectable en jeringuilla precargada de 0,5 ml, de color blanco y turbia. Deben ser conservadas entre +2 y +8 °C y no pueden congelarse al contener sales de aluminio, puesto que se inactivaría la vacuna.

La vía de administración para la vacuna es mediante inyección intramuscular. El lugar de elección es la región deltoidea de la parte superior del brazo o la zona anterolateral del muslo.

7. DESARROLLO Y DISCUSIÓN

No hay duda de que la vacunación sistemática y universal en la infancia ha sido uno de los mayores logros sanitarios en la historia de la humanidad, convirtiéndose en una de las herramientas más eficientes de Salud Pública por sus propiedades anticipadoras y preventivas. Sin embargo, la vacuna contra el VPH ha generado desde su aprobación por la EMA una gran cantidad de seguidores y detractores a partes iguales, ante la incertidumbre y suspicacia que provocó su descubrimiento y comercialización así como la inclusión de la misma en los calendarios vacunales infantiles españoles.

Es por esto que en el siguiente apartado de la investigación voy a tratar de resolver aquellas incógnitas que surgieron tras la aplicación de la vacuna; de las cuales, muchas de ellas a día de hoy continúan sin estar resueltas ¹¹ (Ver ANEXO X).

¿Cuál es la POSOLOGÍA correcta de la vacuna?

2 - 3 dosis.

Recientemente, se han publicado datos del estudio HPV-048 ¹⁰ en el que la vacuna bivalente ha demostrado la no inferioridad inmunológica para la posología con 2 dosis respecto a la pauta con 3 dosis, no solo para VPH 16 y 18, sino también para VPH 31 y VPH 45. Por consiguiente, la EMA ha autorizado en Febrero de 2014 la pauta con 2 dosis (0 y 6 meses) para niñas de 9 a 14 años, mientras que a partir de 15 años se mantiene la posología con 3 dosis hasta tener más datos. A su vez, la vacuna tetravalente también ha demostrado, en el estudio de Dobson et al, la no inferioridad con 2 dosis frente a la administración de 3 dosis. Por este motivo, la EMA ha autorizado en Junio de 2014 la nueva posología con 2 dosis (0 y 6 meses) en chicas de 9 a 13 años, mientras que a partir de los 14 años se mantiene la pauta con 3 dosis ante la escasez de información.

Desde Enero de 2015 y por recomendación del Comité Asesor de Vacunas de la AEP, se han realizado cambios en el calendario vacunal para la vacuna frente al papilomavirus en las adolescentes menores de 13 o 14 años,

pudiendo administrarse solamente con **2 dosis** ¹⁰. De este modo se establece la siguiente pauta de vacunación:

- Ambas vacunas están autorizadas a partir de los 9 años de edad.
- Se recomienda la vacunación sistemática de todas las niñas entre los 11 y 12 años de edad, así como de aquellas adolescentes que no hubiesen recibido la vacuna por superar la edad fijada por cada comunidad.
- Pautas de vacunación según el preparado vacunal:
 - VPH-4 (Gardasil®): Para niños y niñas.
 - Entre 9 y 13 años: 2 dosis, a los 0 y 6 meses; o 3 dosis, a los 0, 2 y 6 meses.
 - >14 años: 3 dosis, a los 0, 2 y 6 meses.

Las 3 dosis deben ser administradas dentro de un periodo de un año. La 2ª dosis debe ser administrada un mes tras la 1ª dosis, y la 3ª al menos 3 meses después de la 2ª.

- VPH-2 (Cervarix®): Sólo para niñas.
 - Entre 9 y 14 años: 2 dosis, a los 0 y 6 meses.
 - >15 años: 3 dosis, a los 0, 1 y 6 meses.

La 2.ª dosis puede administrarse entre 1 y 2'5 meses después de la 1ª, y la 3.ª dosis entre 5 y 12 meses tras la 1ª.

- Se recomienda completar la pauta de vacunación tras recibir la primera dosis.
- Cuando la pauta es de 2 dosis, el intervalo entre ambas será de 6 meses para las 2 presentaciones comerciales.
- Es posible su coadministración tanto con las vacunas de MenC, las de hepatitis A y B y con Tdpa.

Además, el Calendario de Vacunación del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (SNS), que fue actualizado en Enero de 2015, ha establecido la vacunación sistemática con la vacuna contra el VPH en todas las comunidades autónomas de España para todas las niñas de 12 años de edad; dando como fecha límite para su implantación el mes de Diciembre de 2016.

¿A quién va dirigida la administración de la vacuna? ¿Cuáles son sus INDICACIONES?

Ambas vacunas anti-VPH están indicadas en **niñas y mujeres a partir de los 9 años** para la **prevención** de lesiones genitales premalignas (cervicales, vaginales y vulvares), así como para evitar el cáncer de cérvix relacionado causalmente con los subtipos oncogénicos del papilomavirus, con el fin de lograr la protección antes de las primeras relaciones sexuales. Además, el CAV-AEP recomienda la vacunación de todas las adolescentes que no hubiesen recibido la vacuna por superar la edad fijada por cada comunidad autónoma para la vacunación sistemática.

Sin embargo, es llamativa la carencia de ensayos clínicos aleatorizados disponibles que valoren los resultados en niñas de 9 a 14 años, a las que precisamente va dirigida la vacunación sistemática, puesto que solamente se dispone de aquellos en los que se ha incluido a mujeres de entre 15 y 45 años¹¹. Resulta paradójico puesto que los ensayos clínicos tratan de obtener resultados que se asemejen lo más posible a la realidad y sin embargo se deja fuera de los estudios a la población diana.

El Documento de Consenso de 2011 sobre la vacunación frente al VPH firmado por 9 Sociedades Científicas Españolas (incluida la AEP) y según los grados de evidencia del sistema GRADE ¹² (ver ANEXO XI), dictamina ¹³:

- Vacunación sistemática de todas las mujeres preadolescentes o adolescentes entre 9 y 14 años, independientemente de su actividad sexual (calidad de la evidencia A, recomendación fuerte a favor).
- Recomendación de vacunación para todas las mujeres hasta los 26 años, independientemente de su actividad sexual (calidad de la evidencia A, recomendación fuerte a favor).
- Valoración individualizada de vacunación a mujeres de más de 26 años (calidad de la evidencia B, recomendación débil a favor).
- Recomendación de vacunación a mujeres después del tratamiento de lesiones intraepiteliales de cuello de útero, vagina y vulva o de verrugas genitales (calidad de la evidencia B, recomendación fuerte a favor).

Además, en varones opina que:

- Valoración individualizada de vacunación con Gardasil® de varones de 9 a 26 años de edad para la prevención de verrugas genitales (calidad de la evidencia B, recomendación débil a favor).
- Recomendación de vacunación con Gardasil® de varones de 9 a 26 años de edad para la prevención de neoplasia anal (calidad de la evidencia D, recomendación débil a favor).

Según el Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) que elaboró el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA para la evaluación de la vacuna tetravalente (Gardasil®), quedaba autorizada la comercialización de la vacuna al emitirse en Septiembre de 2006 un dictamen favorable que incluía unas recomendaciones sobre las condiciones de su uso, comentando las indicaciones de la VPH-4 para la prevención de ¹⁴:

- Lesiones genitales precancerosas (cervicales, vulvares y vaginales) y cáncer cervical, relacionados causalmente con tipos oncogénicos del VPH.
 - Lesiones displásicas vulvares y vaginales de alto grado (neoplasia intraepitelial vulvar de grados 2/3 y neoplasia intraepitelial vaginal de grados 2/3).
 - Displasia cervical de alto grado (neoplasia intraepitelial cervical de grados 2/3).
 - Carcinoma cervical.
- Verrugas genitales externas (condilomas acuminados) relacionadas causalmente con tipos específicos del VPH en ambos sexos de 9 a 26 años.
- Cáncer anal causado por VPH 16 y 18 y la prevención de neoplasia anal intraepitelial de cualquier grado causada por VPH 6, 11, 16 y 18 en ambos sexos de 9 a 26 años de edad, según la ficha técnica aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense (esta indicación ha sido informada favorablemente por el CHMP de la EMA en Abril de 2014).

Las indicaciones de las vacunas tetravalente están basadas en la demostración de una adecuada inmunogenicidad tras su administración en cerca de 1700 niños y niñas de 9 a 15 años y en la demostración de la eficacia en estudios con casi 21000 mujeres de 16 - 26 años con seguimiento de 3

años, 4000 mujeres de 24 a 45 años y aproximadamente 4000 hombres a partir de los 26 años de edad ¹⁰.

¿Cómo es la INMUNOGENICIDAD de la vacuna?

La acción de la vacuna está mediada por una doble respuesta inmunitaria: humoral, y en menor grado, celular (responsable de la protección cruzada frente a otros serotipos del virus así como de la inmunidad a largo plazo).

Según un informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios elaborado en 2012 ¹⁴, la correcta vacunación profiláctica contra el papilomavirus consigue unas tasas de seroconversión anti-VPV próximas al 100% con títulos de anticuerpos muy superiores a los alcanzados tras la infección natural por el virus, en tan solo un mes después de la tercera dosis. Aun así, existen amplias lagunas en el conocimiento de la respuesta inmunitaria frente al virus, puesto que no son virus citolíticos ni provocan inflamación local, además carecen de una fase hematogena al ser mucosos y cutáneos exclusivamente, lo que dificulta la extrapolación al VPV de experiencias previas obtenidas con otras políticas vacunales. Además, todavía **no se ha identificado la mínima concentración de anticuerpos necesaria** para obtener la protección para las vacunas frente al VPV.

Los niveles de anticuerpos anti-VPV permanecieron altos durante el seguimiento a largo plazo de los sujetos vacunados a estudio. También se observó que los títulos obtenidos entre individuos vacunados inicialmente seropositivos y seronegativos fueron similares tras la vacunación.

¿Existe inmunidad A LARGO PLAZO?

Hay dudas sobre la perpetuidad de la inmunidad de la vacuna, puesto que más allá de los títulos humorales altos de los primeros 9 años únicamente se conocen aquellos valores obtenidos mediante modelos matemáticos ⁵. Además, la vacuna se administra en niñas a partir de los 9 años de edad, sin embargo, el cáncer de cuello uterino es excepcional antes de los 30 años, alcanzando su incidencia máxima a la edad de 40 - 50 años. Este hecho supone que los beneficios de la vacuna no se conocerán hasta 2030 - 2035.

¿Existe PROTECCIÓN CRUZADA para la vacuna?

Se postula que ambas vacunas poseen **potencial de protección cruzada** (para otros tipos de VPH oncogénicos no incluidos en los preparados) y de **inmunidad de rebaño** (a personas no vacunadas), lo que permite obtener una protección global superior a la esperada frente a lesiones preneoplásicas por VPH. Sin embargo, parece que el grado de inmunidad cruzada es bastante modesto y quedaría limitado a algunos tipos emparentados filogenéticamente con los 16 y 18 (sobre todo el 31), además se agotaría con el tiempo.

¿Debe administrarse una DOSIS DE RECUERDO de la vacuna?

Existen evidencias científicas de que una dosis de recuerdo de la vacuna Gardasil® o Cervarix® a los 5-6 años tras la primera dosis en mujeres previamente vacunadas, provoca una potente y rápida subida de los anticuerpos anti-VPH, mayor que la producida después de la tercera dosis de la primovacunación; lo que indica la presencia de memoria inmunológica y permite prever la capacidad protectora de la vacuna a largo plazo, sin embargo, no se puede asumir que la respuesta ante una nueva infección natural por VPH pueda responder de igual manera.

De manera oficial, el Comité Asesor de Vacunas de la AEP, en su última actualización sobre la vacuna del papilomavirus en Mayo de 2015 asegura que **no es necesaria ninguna dosis de recuerdo** tras la primovacunación para ninguna de las 2 vacunas comercializadas ¹⁰.

¿Está recomendada la VACUNACIÓN SISTEMÁTICA?

El uso de la vacuna tetravalente fue aprobado en Julio de 2006 y de la bivalente un año más tarde, por la Food and Drug Administration Norteamericana y recomendado por el Advisory Committee on Immunization Practices de los Centers for Disease Control de Atlanta, lo que supuso una buena garantía de seguridad.

En 2008 y 2011 nueve Sociedades Científicas Españolas y el Servicio de Epidemiología del Institut Català d'Oncologia firmaron un documento de

consenso ¹³ en el que manifestaban su apoyo a los programas de vacunación frente al VPH. En él los expertos animaban a las administraciones estatales a una mayor implicación con la vacunación contra el VPH para aumentar la cobertura de los programas preventivos del cáncer de cuello de útero, reclamando campañas de vacunación también en los centros escolares para así consolidar los programas de vacunación entre las niñas. Como novedad frente al documento de consenso de 2008, en 2011 hicieron hincapié en las campañas de concienciación entre las mujeres adultas y propusieron una nueva vía de tratamiento profiláctico para los hombres con lesiones anogenitales (*Ver ANEXO XII*). No obstante, otras sociedades relevantes, como la Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria, la Asociación para la Defensa de la Sanidad Pública o la Sociedad de Epidemiología no están incluidas en el documento de consenso, al posicionarse en contra.

¿Qué es GARDASIL 9?

Gardasil 9® es la nueva vacuna recombinante frente al VPH aprobada recientemente en Estados Unidos (en Diciembre de 2014) por la Agencia de Alimentos y Medicamentos (FDA), contando con la opinión positiva del CHMP y la EMA, y a la espera de conseguir la autorización para ser comercializada en Europa. En Marzo de 2015 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha manifestado aceptación técnica previa a su aprobación.

La novedosa vacuna recombinante frente al virus es nonavalente y amplía con 5 nuevos genotipos del VPH, los 4 contenido en la actual Gardasil®. Por lo tanto, Gardasil 9® incluye hasta nueve tipos virales de alto riesgo (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58) y está indicada para la inmunización activa de mujeres y hombres a partir de los 9 años de edad, frente a lesiones precancerosas y cánceres que afectan a cérvix, vulva, vagina y ano y verrugas genitales causadas por algunos tipos del VPH ¹⁵, pudiendo prevenir hasta el 90% de los casos.

La vacuna ha sido aprobada para ser administrada en mujeres de 9 a 26 años y en varones de 9 a 15 años de edad. Su principal indicación es la prevención de los cánceres de cérvix, vulva, vagina y ano causados por VPH de los tipos

16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58, y las verrugas genitales causadas por el VPH, tipos 6 y 11 ¹⁶.

Los tipos de virus contenidos en la vacuna provocan aproximadamente el 90% de los casos de cáncer de útero y, en torno al 80% de las lesiones cervicales de alto grado (lesiones precancerosas de cuello de útero, identificadas como CIN 2, CIN 3 y AIS) en todo el mundo. Los otros dos tipos, VPH 6 y 11, causan el 90% de los casos de verrugas genitales.

Según varios medios de comunicación digitales del ámbito sanitario, como *Diario Farma*, *PM Farma*, *Gaceta Medica* o *Acta Sanitaria*, el *New England Journal of Medicine (NEJM)* ha publicado recientemente un estudio en el cual se pone de manifiesto que Gardasil 9 [®] presenta una eficacia del 97% en la prevención de lesiones de alto grado en el cuello de útero, vagina y vulva causadas por los cinco tipos oncogénicos de VPH adicionales (31, 33, 45, 52, 58) en mujeres entre 16 y 26 años de edad.

¿Sigue siendo necesario el CRIBADO DEL CÁNCER DE CÉRVIX?

Por supuesto que sí. (*Ver ANEXO XIII*)

Existen evidencias más que suficientes para asegurar la efectividad del screening en la prevención del cáncer de cuello uterino, gracias al test de Papanicolau o al test de ADN del VPH. Sin embargo, se debe tener en cuenta la posible influencia negativa que ha tenido la vacunación en el cumplimiento de los programas de cribado en una parte de la población al hacer que muchas mujeres sintiesen que ya no lo necesitan al creer estar protegidas por la vacuna. Es por esto, que se ha aceptado de manera universal la coexistencia de un programa de vacunación con uno de cribado frente al VPH para evitar el deterioro de las medidas preventivas de salud pública.

Además, el Consenso de las Sociedades Científicas Españolas de 2011 establece que la vacunación de mujeres hasta 26 años, con máxima prioridad en el grupo etario de 9 a 14 años, combinada con un cribado es altamente eficiente en cualquier escenario epidemiológico y debe ser considerada una estrategia prioritaria de prevención oncológica. De su alta cobertura dependerá decisivamente que puedan conseguirse a medio plazo

disminuciones de la incidencia, la morbilidad y la mortalidad provocadas por las enfermedades relacionadas con el VPH ⁷.

¿Qué ocurre si se vacuna a una mujer ya infectada por el VPH?

Se sabe que la vacuna no elimina la infección, pero no qué efecto clínico tendría vacunar a mujeres con infecciones previas. Datos recientes sugieren que vacunar a mujeres con infecciones previas elevaría el riesgo de displasia, condicionando de manera paradójica un mayor riesgo de evolución a cáncer de cuello de útero.

Además, se desconoce el efecto que podría tener la vacuna en mujeres con coinfecciones múltiples por VPH ¹⁷.

¿Se puede administrar la vacuna junto a otros productos o medicamentos?

Sí.

Al tratarse de vacunas inactivadas, pueden administrarse de forma concomitante con otras vacunas inactivadas o vivas atenuadas, pero en lugares anatómicos distintos.

Se ha evaluado la seguridad y la ausencia de interferencia significativa con la respuesta de anticuerpos para ambas vacunas cuando se administran junto a otras que pertenecen a la misma franja de edad, como son la DTPa (difteria, tétanos y tos ferina), la VPI (poliomielitis) y la hepatitis B. Es cierto que los índices de seroconversión no se han visto afectados, pero hay que reseñar que se ha observado una tendencia descendente de la media geométrica de la titulación (GMT) de anticuerpos anti-VPH ha tendido a ser más baja tras la con administración concomitante, sin conocer la relevancia clínica de esta observación.

Sin embargo, tras las últimas modificaciones llevadas a cabo en el calendario infantil de vacunaciones en 2015 por el Consejo Interterritorial del SNS, las vacunas contra el papilomavirus pasarían a administrarse a los 12 años

juntos con la 3ª dosis de la vacuna para enfermedad meningocócica y la de la varicela, cuyas interferencias inmunológicas se desconocen todavía.

Las vacunas pueden administrarse a mujeres que toman anticonceptivos hormonales y de manera concomitante a cualquier intervalo con inmunoglobulinas y hemoderivados.

No obstante, se desconoce qué situaciones pueden disminuir su efectividad como la inmunodeficiencia o enfermedades autoinmunitarias.

¿Es la vacuna EFICAZ?

La Real Academia de la lengua Española define la palabra eficacia como la “capacidad de lograr el efecto que se desea o se espera”. A pesar de que todavía existen ciertas lagunas, son un gran número de organizaciones las que corroboran la eficacia de la vacuna contra el VPH.

Diferentes ensayos clínicos afirman que la eficacia para ambas vacunas es superior al 70% en mujeres de entre 16 y 26 años previamente vacunadas, con seguimiento clínico de unos 4 años, para la prevención de las lesiones precancerosas de bajo y alto grado (incluido CIN2+ y CIN3+) con los VPH oncogénicos 16 y 18 como responsables ¹⁸. Sin embargo, estas vacunas aún no han sido aprobadas para la prevención de cáncer de pene o de orofaringe.

Además, la vacuna VPH-4 ha demostrado tener una eficacia del 98% frente a verrugas genitales en mujeres y del 90 % en hombres, así como datos favorables de protección frente a otras lesiones precancerosas genitales y anales ¹⁷. Es por esto que en Abril de 2014 se ha autorizado su uso para la prevención de lesiones anales precancerosas y de cáncer anal.

Un nuevo dato de gran relevancia clínica es que vacunar a mujeres que han sido o van a ser tratadas por lesiones preneoplásicas de tracto genital inferior reduce el riesgo de recidiva de estas lesiones en un rango alrededor del 75%, tal y como se expresó en el Documento de Consenso de 2012 ¹³. Esto se demuestra en un estudio de *Joura et al* en el que se ha observado la eficacia protectora moderada de la vacuna VPH-4 en mujeres que previamente han precisado conización cervical por patología preneoplásica, y en otro de *Ghelardi et al* que también ha apreciado una reducción significativa de

recurrencia de CIN cervical en mujeres con antecedente de escisión electroquirúrgica tras la vacunación con VPH-4.

La eficacia de ambas vacunas fue evaluada en 4 ensayos clínicos de Fase II y III aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo con mujeres de entre 16 - 26 años que fueron reclutadas y vacunadas sin cribado previo de presencia de infección por VPH. Por el contrario, solo se dispone de un estudio en mujeres entre 25 y 45 años de edad, un rango poblacional en el que lo habitual es haber mantenido ya relaciones sexuales y tener, por tanto, más posibilidad de infección; por lo que no se puede concluir si la vacuna es eficaz en este grupo de edad ante la escasez de información.

¿Vale la vacuna lo que cuesta? ¿Es la vacuna EFICIENTE? ¿Y EFICAZ?

Las vacunas frente al VPH son exclusivamente profilácticas (no son curativas) y además sólo protegen a la mujer de que aquellos tipos de VPH de los que no esté infectada en el momento de la vacunación. Es por esto que la vacuna será más efectiva si únicamente se vacunan aquellas mujeres no expuestas al virus, es decir, aquellas que aún no han iniciado su actividad sexual cuando se les administra la vacuna. Por lo tanto, una amplia cobertura de la vacunación es fundamental para obtener una efectividad elevada en la población, independientemente de su eficacia a nivel mundial.

En países de renta baja o media-baja, donde la prevalencia del cáncer de cuello de útero es alta y los programas de detección precoz son débiles, los resultados de los estudios de evaluación económica realizados son muy favorables, indicando la administración de la vacuna a preadolescentes mayores. Por el contrario, en los países de renta media-alta los resultados dependen de que si se cumplen mejoran la relación coste-efectividad de la vacuna. Estos factores son:

- Que la vacuna confiera inmunidad duradera, evitando la revacunación.
- Que su coste descienda tras su financiación.
- Que se logren altas tasas de vacunación.

- Que se mantengan o mejoren los programas de cribado de cáncer de cuello de útero.

Por todos los motivos anteriormente descritos, es crucial extender la vacunación a todas las chicas y mujeres hasta los 26 años. Aun así, el hecho de que la vacunación frente al VPH sea costo-efectiva no quiere decir que deba ser financiada por el Estado.

¿La vacuna es SEGURA? ¿Cuáles son sus EFECTOS ADVERSOS?

Una vez pasadas las fases I, II y III de los ensayos clínicos, las vacunas han debido superar los exigentes controles de seguridad planteados por la OMS, así como los mecanismos de farmacovigilancia en la fase actual de aplicación clínica post-comercialización para asegurar una vacunación sin riesgos y su balance beneficio/riesgo óptimo. En junio de 2009, la OMS reafirmó su adecuado perfil de seguridad, tras revisar todos los datos existentes, y constató que los efectos adversos más frecuentes son la reactogenicidad local y el dolor muscular generalizado; ratificado de nuevo por el Global Advisory Committee on Vaccine Safety de la OMS, el 12 de Marzo de 2014.

Ningún acontecimiento adverso sistémico grave ha sido relacionado causalmente con la vacunación. Las reacciones adversas más frecuentes se dieron en el lugar de la inyección, fueron transitorias y de intensidad leve o moderada. Los efectos adversos observados, por orden de frecuencia, fueron los siguientes (*Ver ANEXO XIV*):

- Reactogenicidad local, es decir, los efectos en el lugar de inyección (dolor, enrojecimiento e hinchazón).
- Dolor muscular generalizado, generalmente leve y bien tolerado.
- Síncope vagal postvacunacional, en adolescentes y jóvenes.
- Cefalea de intensidad leve o moderada.
- Anafilaxia.
- Fiebre.

Un efecto adverso indirecto a la administración de la vacuna es el sentimiento de blindaje que pueden tener las jóvenes al recibir la vacuna, lo que puede influir en su conducta sexual y conducir al abandono de precauciones en las

relaciones sexuales y a adquirir una infección de transmisión sexual en el futuro (ITS).

Hay que reseñar que en mujeres previamente infectadas se ha observado una tendencia, aunque no significativa, a aumentar los casos de displasia moderada/grave, aun cuando las infecciones se debieran a tipos incluidos en la vacuna ⁶.

¿Se deben tomar algunas PRECAUCIONES con la vacuna? ¿Tiene CONTRAINDICACIONES?

Deben tenerse en cuenta las contraindicaciones y precauciones generales que se tienen con cualquier vacuna inactivada.

No se recomienda en menores de 9 años ni cuando existe hipersensibilidad grave a alguno de los principios activos o cualquiera de los excipientes de la vacuna.

No se ha demostrado interacción con el uso de anticonceptivos orales en ninguna de las vacunas.

La administración debe posponerse en individuos que padezcan una enfermedad aguda grave que curse con fiebre o en pacientes con tratamientos inmunosupresores.

Puede administrarse concomitantemente o con cualquier intervalo con inmunoglobulinas y hemoderivados.

No está indicada la vacunación durante el embarazo y es recomendable evitar el embarazo hasta un mes después de la tercera dosis. Además la vacuna tetravalente puede ser administrada en mujeres durante el período de la lactancia materna.

¿Qué pasa con la infección por VPH y la vacunación en HOMBRES?

El hombre tiene un rol muy importante en la enfermedad relacionada con el VPH, no solo como transmisor a las mujeres sino también como género que padece la infección, teniendo en España una prevalencia del 38 - 43%.

El VPH está asociado al 84% de los casos del cáncer de ano y sus lesiones precancerosas en el varón, del 47% del cáncer de pene, del cáncer del área ORL (boca, orofaringe, laringe) por encima del 20 - 30%; siendo los serotipos 6, 11, 16 y 18 los responsables en más del 95% de los casos.

Se está confirmando el efecto rebaño en los varones, al observar que en algunos países al existir la vacunación sistemática en mujeres se está reduciendo la carga de la enfermedad por el VPH ¹⁰.

La inmunogenicidad y seguridad de Gardasil® ha sido demostrada en 5.417 chicos y hombres de 9 a 26 años de edad. Se ha observado que las respuestas de anticuerpos frente a VPH en el séptimo mes entre chicos de 9 a 15 años no fueron inferiores a los de hombres de 16 a 26 años. La eficacia protectora no ha sido evaluada en hombres.

Se ha autorizado el uso de la vacuna VPH (Gardasil®) en Abril de 2014 para la prevención de lesiones anales precancerosas (lesión anal intraepitelial: AIN) y cáncer anal, en base a un estudio realizado en 598 varones que declararon mantener relaciones sexuales con otros hombres de edades comprendidas entre 16 y 26 años. También se ha afirmado que dicha vacuna posee una eficacia del 90% para la prevención de las verrugas genitales externas en varones; sin embargo, existe poca información entorno a la prevención de lesiones precancerosas y neoplasias de ano y del área oro-faringo-laríngea, aunque un informe reciente del CHMP de la EMA ha opinado favorablemente que existe una tendencia hacia la prevención con la administración de la vacuna. Por el contrario, de la vacuna VPH-2 solo se tienen datos de inmunogenicidad en un estudio con 181 varones, observándose una respuesta inmunitaria normal y equiparable a la de las mujeres.

En Europa, ningún país vacuna a varones, aunque una de las vacunas existentes, la VPH-4, está autorizada para la prevención de verrugas genitales externas relacionadas con los tipos específicos de VPH en varones de 9 a 26 años desde 2011. Además la ficha técnica de la vacuna tetravalente aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense contempla la indicación de la VPH-4 cáncer anal causado por VPH 16 y 18 y la prevención de neoplasia anal intraepitelial de cualquier grado causada por VPH 6, 11, 16 y 18 en ambos sexos de 9 a 26 años de edad. Esta indicación ha sido informada favorablemente por el CHMP de la EMA en Abril de 2014.

Solamente algunos países, como EE. UU., Canadá y Australia, han incluido recientemente la vacunación de varones en sus calendarios.

Actualmente existe un debate abierto sobre la estrategia de vacunación en varones, pero parece ser más beneficiosa la basada en incrementar la cobertura vacunal y la vacunación selectiva de varones homosexuales.

El documento de Consenso de las Sociedades Científicas Españolas en 2011, dictamina que ¹³:

- Valoración individualizada de vacunación con Gardasil® de varones de 9 a 26 años de edad para la prevención de verrugas genitales (calidad de la evidencia B, recomendación débil a favor).
- Recomendación de vacunación con Gardasil® de varones de 9 a 26 años de edad para la prevención de neoplasia anal (calidad de la evidencia D, recomendación débil a favor).

8. CONCLUSIONES

El incremento de la prevalencia de infección cervical por papilomavirus en España durante los últimos años, especialmente en mujeres jóvenes, así como las modificaciones en los hábitos sexuales de la población, reclaman una férrea estrategia de prevención ante el inevitable aumento de los casos de neoplasias de cérvix uterino que supondría no llevar un control minucioso de la población en riesgo. Es por esto que hacer uso de todas las herramientas de las que se dispone para tratar de evitar la muerte de dos mujeres al día por esta causa es de vital importancia.

Son varios los recursos con los que se cuenta para la detección precoz de cáncer de cérvix, consecuencia de una infección persistente por el VPH con muchos determinantes y factores que influyen en su desarrollo sobre los que se puede incidir mediante vacunaciones, prevención secundaria y especialmente a través de la promoción de la salud sexual y con planes de salud pública. La meta final es tratar de reducir al máximo el número de casos de cáncer de cérvix, por ello debemos emplear conjuntamente todas las medidas de prevención. Por esta razón, la vacunación no sustituye al cribado y debe coexistir un programa de vacunación junto a uno de screening frente al VPH. Además se debe prestar especial atención a aquellas poblaciones susceptibles de creerse protegidas únicamente por la vacunación y rehusar de los sistemas de cribado y las precauciones durante las relaciones sexuales.

Una de las herramientas más recientes y a la vez más controvertidas incluidas en la prevención primaria de la patología relacionada con la infección es la vacunación frente al VPH, cuya comercialización en España fue aprobada en 2007, pero que sin embargo no ha sido incluida en el calendario común de vacunación infantil del CISNS hasta 2014, aunque en Aragón comenzó a administrarse de modo sistemático y gratuito en 2008. La reforma del calendario común del CISNS ha rectificado la franja etaria de aplicación de la vacunación sistemática, pasando a coadministrarse a niñas de 12 años junto a las vacunas de la Meningitis C y de la Varicela, cuyas interacciones inmunológicas se desconocen todavía.

Las vacunas frente al VPH han sido avaladas por los principales organismos y asociaciones del país (Documento de Consenso de las Sociedades Científicas

Españolas de 2011) y de Europa (EMA, OMS, CHMP...). Sin embargo, el apoyo no ha sido unánime porque, por ejemplo, en España aquellas sociedades más involucradas con los temas de prevención como la Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria, la Asociación para la Defensa de la Sanidad Pública o la Sociedad de Epidemiología no apoyaron el Documento de Consenso al manifestarse en contra de la vacunación sistemática contra le VPH.

El principal objetivo de las dos vacunas incluidas es reducir la incidencia, y con ella, el número de casos de cáncer de cérvix al evitar la infección persistente por el virus y las lesiones preneoplásicas asociadas a los más prevalentes y de mayor riesgo oncogénico (VPH 16 y 18). Sin embargo, éstas son meramente profilácticas y protegen de los tipos de virus para los que la mujer no está infectada cuando se vacuna y están incluidos en la misma, que actualmente son 4. No obstante, con la aparición de Gardasil 9®, una versión novedosa y mejorada de la tetravalente aprobada recientemente, se van a cubrir hasta 9 tipos de papilomavirus de alto riesgo oncogénico. Por ello, la vacunación sistemática será más efectiva cuanto antes se comience a vacunar a las mujeres, adelantándose a su debut sexual puesto que la probabilidad de infección por VPH será menor al no haber mantenido aun relaciones sexuales. Además las edades en las que niñas y adolescentes todavía se engloban en los programas de vacunación universal, la aceptación social es mayor que en las campañas dirigidas a adultos así como la cobertura y alcance de la vacunación. Por lo tanto, es de vital importancia extender la vacunación a todas las mujeres, al menos hasta los 26 años de edad para conseguir el máximo beneficio de la vacunación en la población diana.

He de decir que la información obtenida respecto a la eficacia y eficiencia de la vacuna ha sido muy dispar, inconcluyente, escasa y poco reciente. Existen ensayos clínicos que demuestran que sí, pero otros que no; por lo tanto, no puedo asegurar con certeza que las vacunas contra el virus del papiloma humano sean eficaces y eficientes. Quizá sí que lo son para determinadas poblaciones diana y bajo según qué condiciones, pero no es correcto extrapolarlo a la población general. El perfil de seguridad de las vacunas es adecuado con efectos secundarios de poca importancia, excepto cuando se aplica a mujeres con infecciones previas en las que,

paradójicamente, se elevaría el riesgo de displasia y por consiguiente el de desarrollar cáncer de cérvix.

Opino que no se debería desaprovechar la oportunidad de prevenir la infección aunque solamente sea contra una minoría de los tipos de virus gracias a la vacunación sistemática universal. Sin embargo, casi 10 años tras la comercialización y 7 de su inclusión en el calendario vacunal de las CCAA, son muchas las lagunas que todavía quedan por estudiar y conocer sobre las vacunas, especialmente sobre su respuesta a largo plazo; no hay consenso global y toda la incertidumbre generada injustifican en cierto modo las campañas de propaganda y financiación de la vacuna por parte del Estado. Es por esto que quizá la opción más adecuada sería atrasar la vacunación sistemática hasta que no se tuviese la certeza de sus efectos beneficiosos y reforzar los programas de cribado y educación sexual para que fuesen más exhaustivos y se incidiese especialmente sobre las poblaciones vulnerables que más pueden beneficiarse de ella, a la vista de los posibles efectos negativos indirectos.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) World Health Organization International Agency For Research On Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Volume 90 Human Papillomaviruses [Monografía en internet]. Lyon, France: World Health Organization International Agency For Research On Cancer; 2005. [Consultado en 2007]. Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol90/mono90.pdf>.
- 2) American Cancer Society [Homepage en Internet]. El VPH y las pruebas para el VPH; 2014 [Actualizada el 8 de Julio de 2014; consultado en Febrero de 2015]. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/acspc-043358-pdf.pdf>.
- 3) Moreno D. Virus del Papiloma Humano en: Manual de Vacunas en línea de la Asociación Española de Pediatría (AEP), Capítulo 42. Comité Asesor de Vacunas; 2014 [Consultado en Febrero de 2015]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/printpdf/profesionales/enfermedades/virus-del-papiloma-humano>.
- 4) Padilla J. Actualización en el Virus del Papiloma Humano. Formación Médica Continuada en Atención Primaria (FMC) [Revista en línea]. 2014; 21 (2): 67 – 75. Disponible en: http://amf-semfyc.com/web/article_ver.php?id=1130.
- 5) Comité Asesor de Vacunas (CAV) de la Asociación Española de Pediatría (AEP) [Homepage en Internet]. Virus del Papiloma Humano; 2014 [Actualizado en Diciembre de 2014; consultado en Febrero de 2015] Disponible en: <http://vacunasaep.org/printpdf/profesionales/enfermedades/virus-del-papiloma-humano>.
- 6) A. Torné Bladé et al. Guía de Cribado del Cáncer de Cuello de Útero en España, 2014. Revista Española de Patología [Revista en línea]. 2014; 47 (Supl 1): 1 – 43. Disponible en: http://secitologia.org/siteweb/wp-content/uploads/2014/10/Patologia_Guia-cancer.pdf.

- 7) Sociedades Científicas Españolas. Documento de Consenso 2011: Vacunación frente al Virus del Papiloma Humano. Asociación Española de Pediatría (AEP) [Documento en línea] 2012 [Consultado en Febrero de 2015]; (58). Disponible en: http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/VPH_Consenso_Sociedades_2011.pdf.
- 8) Grupo de Trabajo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Virus del Papiloma Humano: Situación actual, vacunas y perspectivas de su utilización [Documento en línea] 2007 [Consultado en Mayo de 2015.] Disponible en: http://www.saludcastillayleon.es/ciudadanos/es/vacunaciones/vacunacion-frente-virus-papiloma-humano/utilizacion-vacuna-vph-calendario-sistematico-infantil.ficheros/323397-Ponencia%20vacunas%20VPH_Febrero%202007.pdf
- 9) Departamento de Salud y Consumo. Introducción de la vacuna frente al Virus del Papiloma Humano en el calendario de vacunación de la C.A de Aragón 2008 [Documento en línea] 2008 [Consultado en Febrero de 2015]. Disponible en: http://www.aragon.es/estaticos/GobiernoAragon/Departamentos/SanidadBienestarSocialFamilia/Sanidad/Profesionales/13_SaludPublica/20_Programas_Salud/Documento_informativo_profesionales_vacuna_VPH_Aragon_2008.pdf.
- 10) Comité Asesor de Vacunas (CAV) de la Asociación Española de Pediatría (AEP) [Homepage en Internet]. Capítulo 42: Vacuna del Papiloma Humano. Asociación Española de Pediatría. c2015 [Actualizado en Mayo de 2015; consultado en Febrero y Mayo de 2015] Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-42>.
- 11) Martínez-González MA, Carlos S, De Irala J. Vacuna contra el Virus del Papiloma Humano: Razones para el optimismo y razones para la prudencia. Medicina Clínica [Revista en línea] 2008 [Consultado en Febrero de 2015]; 131(7):256-63. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-vacuna-virus-papiloma-humano-razones-optimismo-razones-13125301>.

- 12) Alonso P, Rotaeché del Campo R, Rigau D, Etxeberria A, Martínez L. La evaluación de la calidad de la evidencia y la graduación de la fuerza de las recomendaciones: el sistema GRADE. Fistera [Homepage en Internet]. 2013 [Actualizado en Julio de 2013; consultado en Mayo de 2015] Disponible en: <https://www.fistera.com/guias-clinicas/la-evaluacion-calidad-evidencia-graduacion-fuerza-recomendaciones-sistema-grade/#20464>.
- 13) Asociación Española de Coloproctología (AECOP), Asociación de Microbiología y Salud (AMYS), Asociación Española de Pediatría (AEP) Comité Asesor de Vacunas, Asociación Española de Urología (AEU), Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cérvicofacial, Servicio de Epidemiología del Institut Català d'Oncologia. Documento de Consenso de Sociedades Científicas Españolas: Vacunación frente al Virus del Papiloma Humano. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) [Documento en línea]; 2012. P. 1-4. [Consultado en Febrero de 2015]. Disponible en: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/salaprensa/notasprensa/2012/2012_05_28_Consenso_NP.pdf.
- 14) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Utilidad Terapéutica Vacuna frente al Virus del Papiloma Humano [6, 11, 16, 18] (Recombinante, adsorbida). GARDASIL. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2012.
- 15) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Gardasil 9, human papillomavirus 9-valent vaccine (recombinant, adsorbed). European Medicines Agency (EMA) [Documento en línea] 2015. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003852/WC500184904.pdf.
- 16) FDA. La FDA aprueba una nueva vacuna frente al VPH: GARDASIL 9. CAV de la AEP [Documento en línea] 2014. Disponible en:

<http://vacunasaep.org/profesionales/noticias/fda-aprueba-nueva-vacuna-frente-a-vph>.

- 17) Gavilán E, Padilla J. Novedades en la vacuna del papiloma humano. Actualización en Medicina de Familia [Revista en línea] 2013 [Consultado en Febrero de 2015]; 9(4):201-207. Disponible en: http://amf-semfyc.com/web/article_ver.php?id=1130.
- 18) Grupo de Trabajo VPH 2012 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Revisión del Programa de Vacunación frente a Virus del Papiloma Humano en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013.

▶ OTRAS FUENTES CONSULTADAS

- World Health Organization International Agency For Research On Cancer. Human Papillomaviruses [Documento en línea] IARC Monographs 100B. Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100B/mono100B-11.pdf>
- Zubizarreta R, Rego E, Nartallo V. Guía clínica del Papilomavirus. Fisterra [Documento online] 2011. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/papilomavirus/>
- Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Statement on the continued safety of HPV vaccination [Documento online] 2014. Disponible en: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/GACVS_Statement_HPВ_12_Mar_2014.pdf?ua=1
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Boletín mensual de la AEMPS [Documento online] 2015. Disponible en: http://aemps.es/informa/boletinMensual/2015/marzo/docs/boletin-mensual_marzo-2015.pdf.

- European Medicines Agency. EPAR summary for the public. GARDASIL: human papillomavirus vaccine [types 6, 11, 16, 18] (recombinant, adsorbed) [Documento en línea] 2008 [Actualizado en Agosto de 2014; consultado en Febrero de 2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000703/human_med_000805.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Gardasil 9, human papillomavirus 9-valent vaccine (recombinant, adsorbed). European Medicines Agency (EMA) [Documento en línea] 2015. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003852/WC500184904.pdf.
- Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, Ault KA; FUTURE I and II Study Group. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ*. 2012; 344:e1401.
- Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, *et al*. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*. 2015; 372:711-23.
- Ghelardi A, Bay P, Tonetti A, Marconi L, Luzi C, Martella F, *et al*. SPERANZA STUDY: preliminary results of HPV vaccination after loop electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia. EUROGIN 2015. Sevilla, España. 4-7 Febrero 2015.
- Intervenciones comunitarias para informar y educar acerca de la vacunación en la primera infancia (Revision Cochrane traducida). Cochrane Database of Systematic Reviews 2014 Issue 11. Art. No.: CD010232. DOI: 10.1002/14651858.CD010232.
- Couto E, Saeterdal I, Juvet LK, Klemp M. HPV catch-up vaccination of young women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2014, 14:867. Oslo, Norway. DOI:10.1186/1471-2458-14-867

► **ENLACES DE INTERÉS**

- Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría 2014. Disponible en: <http://vacunasaep.org/profesionales/calendario-de-vacunaciones-de-la-aep>.
- Calendarios españoles. CAV-AEP. Disponible en: <http://vacunasaep.org/profesionales/calendario-vacunas>.
- Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Enfermedades inmunoprevenibles: Papilomavirus. Disponible en: <http://vacunasaep.org/profesionales/enfermedades/papilomavirus>.
- Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Fichas técnicas de vacunas frente al Papilomavirus Humano. Disponible en: <http://vacunasaep.org/profesionales/fichas-tecnicas-vacunas/resultados?d>.
- Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Preguntas frecuentes sobre la vacunación frente al papilomavirus humano. Disponible en: http://vacunasaep.org/profesionales/pregunta-al-cav/papiloma_virus.
- National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Cervical cancer. Disponible en: <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/cervical>.
- OMS. Human Papillomavirus (HPV) <http://www.who.int/immunization/diseases/hpv/en/>.

ANEXOS

► **ANEXO I:**

**EPIDEMIOLOGÍA DE LA PATOLOGÍA CERVICAL
ASOCIADA AL VPH EN ESPAÑA**

Tabla 1 Carga de enfermedad cervical asociada al virus del papiloma humano en España

Indicador	Tasas reportadas ^a	Número estimado de mujeres ^b			
		> 18 años	25-65 años	> 18 años que atienden cribado en 3 años	25-65 años que atienden cribado en 3 años
Mujeres sexualmente activas	92,2%	18.147.440	12.836.899		
Cobertura cribado 3 años	54,3% (71,1% en 25-65)	10.584.502 (3.528.167 anualmente)	9.195.113	10.584.502	9.195.113
Cobertura cribado 5 años	61,6% (78,8% en 25-65)	11.901.824	10.174.359		
Infección VPH en mujeres sexualmente activas	14,3%	1.938.996	1.433.389	1.223.482	1.033.512
Infección VPH alto riesgo en mujeres sexualmente activas	12,2%	1.571.484	1.195.625	1.018.611	867.030
Lesiones precancerosas					
Citología					
	Anormal	438.358	336.441	287.067	247.400
	ASCUS/AGUS	210.046	163.529	137.472	119.976
	ASC-H	14.873	10.055	8.428	7.261
	LSIL	159.352	121.345	107.238	89.757
	HSIL*	54.087- 92.423	41.513-73.840	33.930- 60.033	30.406-54.240
Histología					
	Carcinoma <i>in situ</i> (CIN3)	6.139	5.675	-	-
Cáncer cervical invasor					
	Incidencia	2.511	-	-	-
	Mortalidad	848	-	-	-

^aTasas globales^{a-a}

^bEstimaciones según elaboración propia. Véase la metodología.

Incluye sospecha de carcinoma.

ASC-H: células escamosas atípicas H; ASCUS/AGUS: células escamosas atípicas de significado incierto/células glandulares atípicas de significado incierto; HSIL: lesión escamosa intraepitelial de alto grado; LSIL: lesión escamosa intraepitelial de bajo grado; VPH: virus del papiloma humano.

ESTIMACIONES DE LA CARGA DE ENFERMEDADES POR INFECCIÓN CERVICAL POR VPH EN ESPAÑA

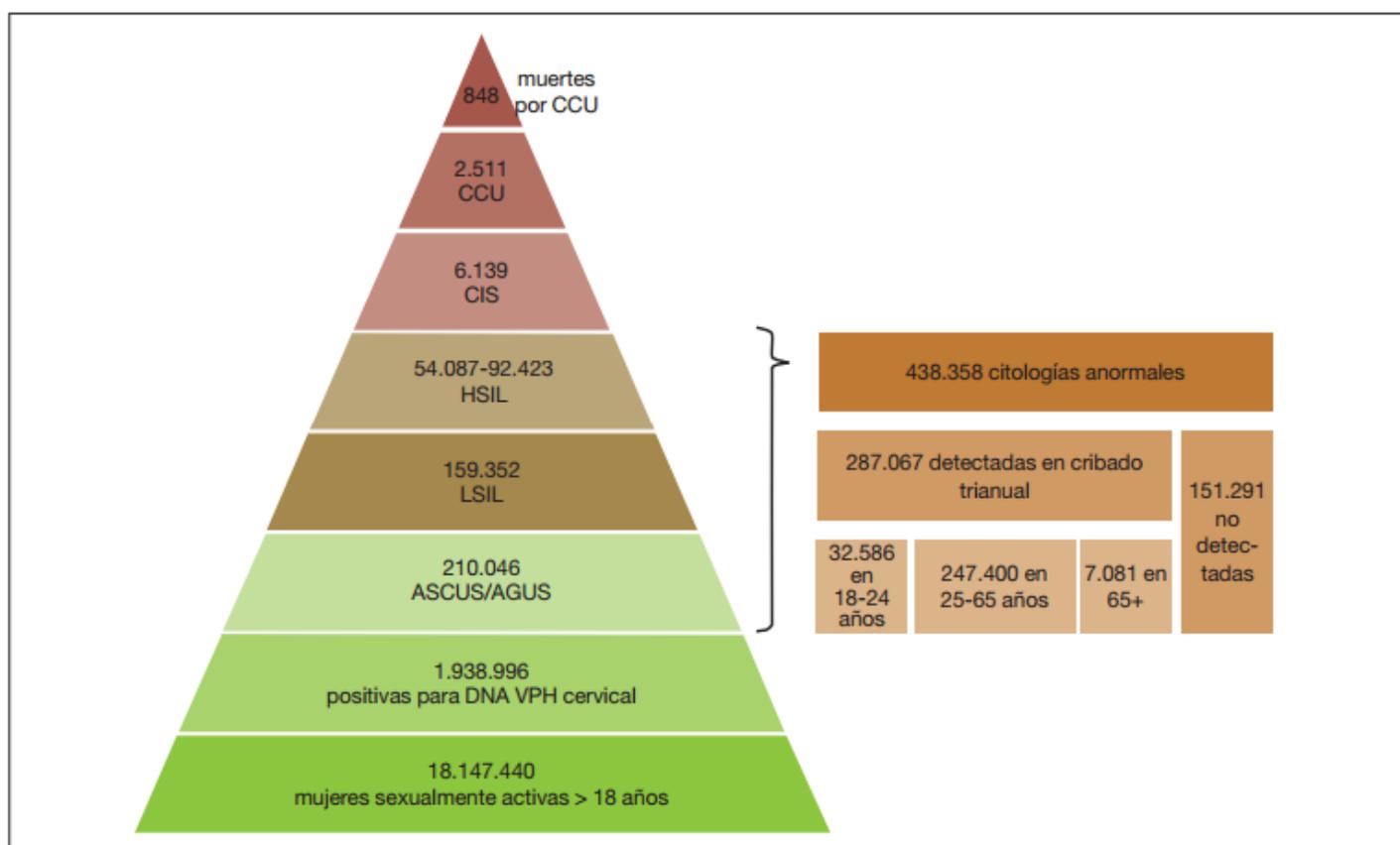


Figura 2 Carga de enfermedad cervical asociada al virus del papiloma humano en España.

ASCUS/AGUS: células escamosas atípicas de significado incierto/células glandulares atípicas de significado incierto; CCU: cáncer de cérvix uterino; CIS: carcinoma *in situ*; HSIL: lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado; LSIL: lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado; VPH: virus del papiloma humano.

A. Torné Bladé et al. *Guía de Cribado del Cáncer de Cuello de Útero en España, 2014. Revista Española de Patología [Revista en línea]. 2014; 47 (Supl 1): 1 – 43. Disponible en: http://secitologia.org/siteweb/wp-content/uploads/2014/10/Patologia_Guia-cancer.pdf*
(Referencia bibliográfica de las tablas del ANEXO I)

► **ANEXO II: DATOS EPIDEMIOLÓGICOS DE INTERÉS**

TABLA 1

Epidemiología de las infecciones y las lesiones por VPH. Datos más relevantes

Cifras	Cita
La prevalencia de infección en mujeres de entre 18 y 65 años en el momento de la citología fue del 14,3%, cifra que se acerca al 30% de las mujeres de 18-25 años. Mientras que el 84% de las infecciones corresponderían a tipos oncogénicos, solo en el 22% de las muestras positivas se detectó algún tipo de VPH de los que cubre la vacuna tetravalente	Estudio CLEOPATRE. Castellsagué X, et al. J Med Virol. 2012;84:947-56
En mujeres adolescentes de entre 13 y 24 años, el 38% de CIN 2 se resuelven después de 1 año, el 63% después de 2 años y el 68% después de 3 años	Moscicki AB, et al. Obstet Gynecol. 2010;116:1373-80
La duración de las infecciones nuevas en mujeres de 20 años de media es de 8 meses de media (IC 7-10); la persistencia más allá de 6 meses se asocia con mujeres de mayor edad, infección por serotipos oncogénicos y mujeres con coinfecciones múltiples	Ho GYF, et al. N Engl J Med. 1998;338:423-8
La incidencia acumulada de cáncer de cuello de útero en mujeres con CIN-3 al cabo de 30 años de seguimiento es del 31,3%	McCredie MRE, et al. Lancet Oncol. 2008;9: 425-34
La incidencia acumulada de cáncer invasivo de cuello de útero entre las mujeres de la India (incidencia moderada-alta) de 20-60 años con CIN-2es del 24,4% a los 108 meses; del 42% a los 36 meses para el caso de los CIN-3	Murthy NS, et al. Br J Cancer. 1990;61:732-6
Cáncer de cuello de útero: <ul style="list-style-type: none"> • España (2008) <ul style="list-style-type: none"> – Incidencia: 6,9 casos/100.000 habitantes – Mortalidad: 1,9 fallecimientos/100.000 habitantes • Unión Europea (2008) <ul style="list-style-type: none"> – Incidencia: 10,9 casos / 100.000 habitantes – Mortalidad: 5,5 fallecimientos / 100.000 habitantes 	Globocan 2008. International Agency for Research on Cancer. http://globocan.iarc.fr/

CIN: neoplasia intraepitelial cervical; IC: intervalo de confianza; VPH: virus del papiloma humano.

Se destaca que España, en comparación con otros países, tiene una prevalencia tanto de infección como de cáncer de cuello de útero o la mortalidad por dicho cáncer es baja. También se observa que la mayor parte de los serotipos involucrados en las infecciones no están cubiertos por las vacunas, que la mayoría de las infecciones no son persistentes y que en gran porcentaje no evolucionan a displasias ni a cáncer.

Gavilán E, Padilla J. *Novedades en la vacuna del papiloma humano. Actualización en Medicina de Familia [Revista en línea] 2013 [Consultado en Febrero de 2015]; 9(4):201-207. Disponible en: http://amf-semfyc.com/web/article_ver.php?id=1130.*

► **ANEXO III: RESULTADOS DEL ESTUDIO CLEOPATRE**

ESTUDIO CLEOPATRE: Estudio epidemiológico de base poblacional llevado a cabo en 17 Comunidades Autónomas españolas entre Junio de 2007 y Mayo de 2008, con el objetivo de estimar la prevalencia global y estratificada por edad de la infección de cuello uterino por VPH, así como los genotipos más frecuentes causantes de la misma y el papel que desempeña la conducta sexual como determinante de la infección.

En el estudio participaron 3.261 mujeres de entre 18 y 65 años a las que se les administró un cuestionario y se les tomó muestras de células exfoliadas del cuello de útero para determinación de VPH por la técnica de captura de híbridos y genotipado por PCR.

Tabla 1. Distribución de genotipos por diagnóstico histológico en los casos de cáncer invasor VPH ADN positivos en mujeres españolas

Genotipo	Carcinoma escamoso		Adenocarcinoma
	% global	%	%
VPH16	66,5%	66,3%	71,9%
VPH18	5,9%	4,3%	22,0%
VPH33	5,8%	4,3%	-
VPH31	3,4%	3,7%	-
VPH45	3,4%	3,4%	3,1%
VPH35	2,5%	2,6%	1,5%
VPH52	2,2%	2,3%	-
VPH56	1,7%	1,8%	-
VPH51	1,5%	1,6%	-
VPH39	1,2%	1,3%	-

Figura 1. Media de edad de la primera relación sexual según la edad actual de la mujer.

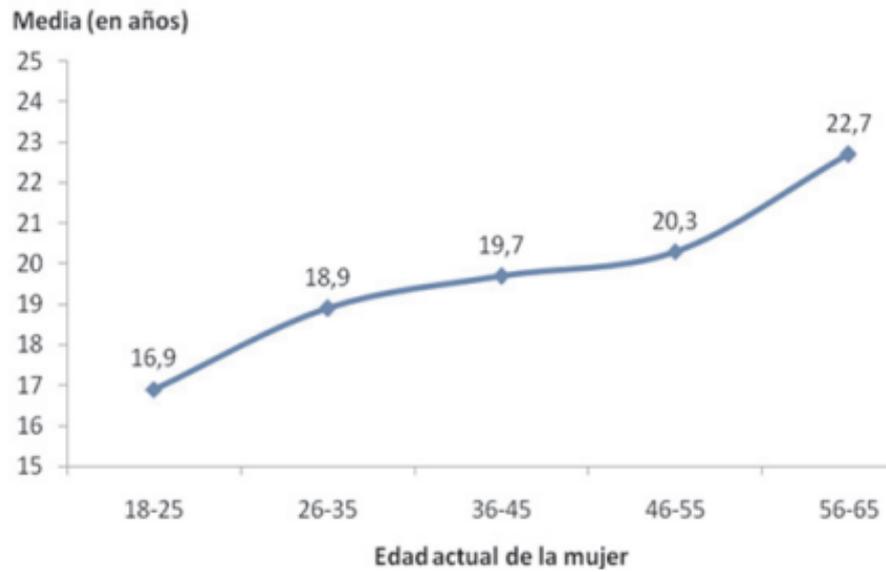


Figura 2. Porcentaje de mujeres que refieren de 2 a 4 parejas sexuales a lo largo de la vida según edad actual de la mujer.



Figura 4. Prevalencia del VPH según el número de compañeros sexuales a lo largo de la vida.

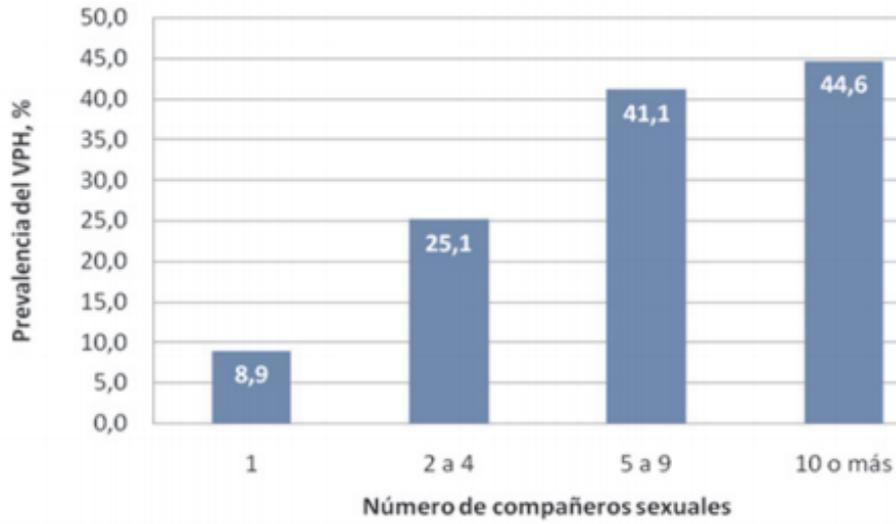
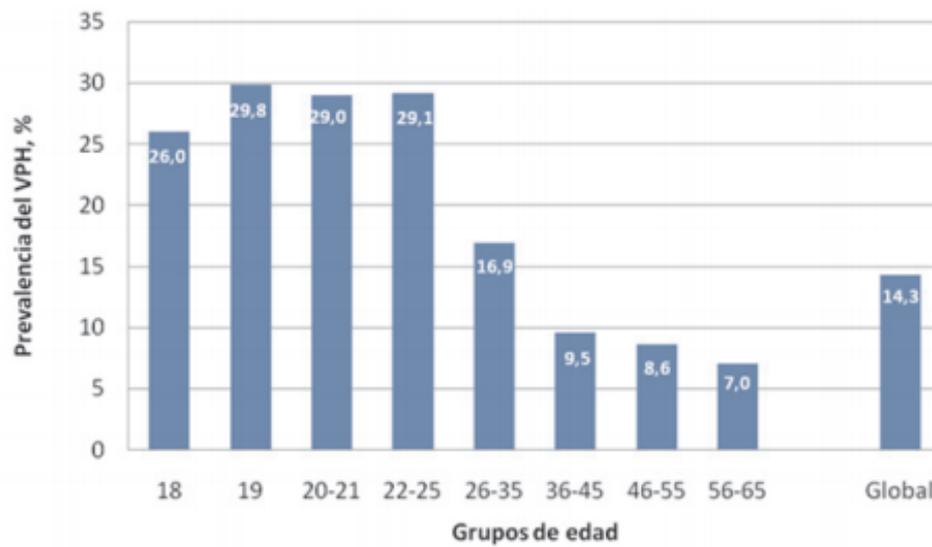


Figura 3. Prevalencia del VPH por edad.



Grupo de Trabajo VPH 2012 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Revisión del Programa de Vacunación frente a Virus del Papiloma Humano en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013.

► **ANEXO IV:**

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR
VPH**

TABLA 1. Enfermedades causadas por el virus del papiloma humano y epidemiología en nuestro entorno	
Verrugas extragenitales	Incidenca (España) en torno al 10% en población pediátrica; pico de incidencia entre 12-16 años
Verrugas genitales	Prevalencia 1-10% según región geográfica. Pico de incidencia entre 20-25 años
Cáncer de cuello de útero	Incidenca (España) 6,9/100.000 habitantes; (Europa) 10,9/100.000 habitantes ²
Cáncer anal	Incidenca (España) 0,5-1/100.000 habitantes; 1-6% tumores anorrectales ³
Cáncer de genitales externos	Pene: incidenca (Europa) 0,5-1,1/100.000 habitantes ⁴
Cáncer orofaríngeo ^a	Incidenca (España) 6,7/100.000 habitantes ⁴
Papilomatosis respiratoria recurrente	Incidenca (Europa) 25/100.000 ⁴

^aLa relación de estos cánceres con el VPH está establecida, pero su porcentaje es variable según los estudios consultados.

Padilla J. Actualización en el Virus del Papiloma Humano. Formación Médica Continuada en Atención Primaria (FMC) [Revista online] 2014 [Consultado en Febrero de 2015]; 21 (2): 67-75.

Disponible en: <http://www.fmc.es/es/actualizacion-el-virus-del-papiloma/articulo/90272308/#.VS0XBPmsVqU>.

► **ANEXO V:**

FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER CERVICAL

Medidas indirectas de probabilidad de exposición al VPH	Acción de promotores en la transición de infección VPH a neoplasia	Sinergia para la infección y progresión
Edad precoz de inicio de relaciones	Paridad	VIH Inmunocompromiso
Tipo de pareja/s sexual/es	Tabaco	
Promiscuidad	Contraceptivos hormonales	
Falta de circuncisión		
Edad		
Violencia y trauma (?)		
Número de parejas	Otras ETS (?)	
Factores de protección		
Circuncisión masculina en la pareja		
Utilización de DIU		
Participación en programas de cribado		
Participación en programas de vacunación VPH		

Sociedades Científicas Españolas. Documento de Consenso 2011: Vacunación frente al Virus del Papiloma Humano. Asociación Española de Pediatría. [Documento en línea] 2012 [Consultado en: Febrero de 2015]; (58). Disponible en:
http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/VPH_Consenso_Sociedades_2011.pdf.

► **ANEXO VI:**

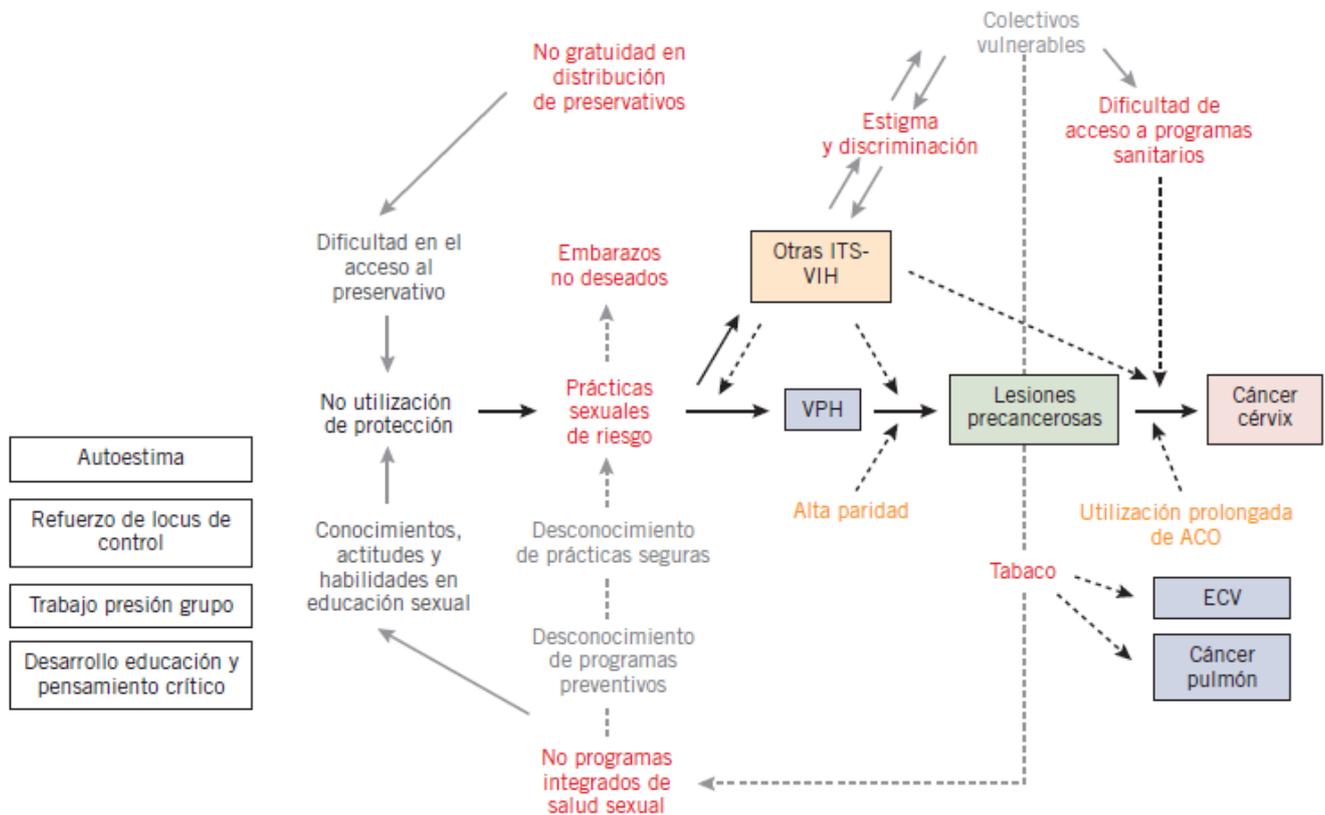


Figura 1. Modelo de determinantes en salud en la prevención del cáncer de cérvix.

Modificado de Cofiño R, Hernández R, Natal C, con permiso de los autores. Disponible en: <http://www.slideshare.net/rcofinof/prevencion-del-cancer-de-cuello-de-tero-hacia-dnde-vamos>

ACO: anticonceptivos orales combinados; ECV: enfermedad cardiovascular; ITS: infecciones de transmisión sexual; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VPH: virus del papiloma humano.

Padilla J. Actualización en el Virus del Papiloma Humano. Formación Médica Continuada en Atención Primaria (FMC) [Revista online] 2014 [Consultado en Febrero de 2015]; 21 (2): 67-75.

Disponible en: <http://www.fmc.es/es/actualizacion-el-virus-del-papiloma/articulo/90272308/#.VS0XBPmsVqU>.

► **ANEXO VII:**

ALGORITMO DE PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE CÉRVIX

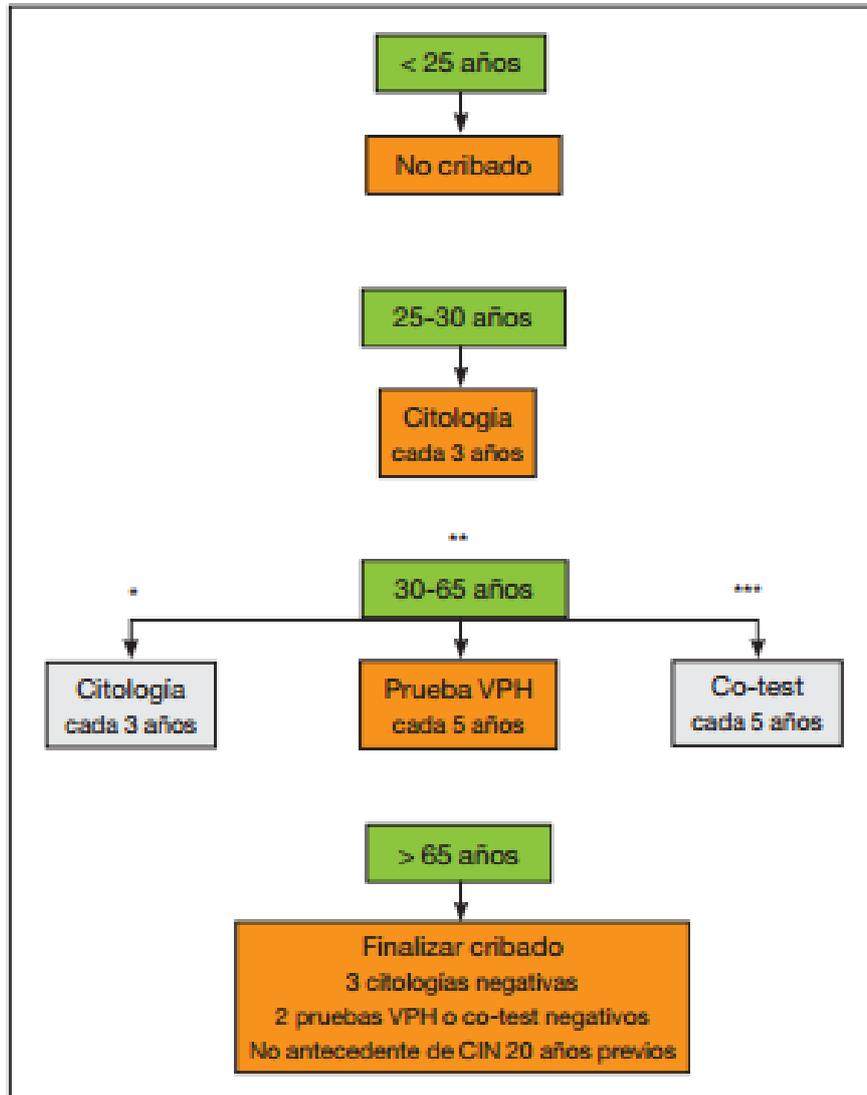


Figura 1 Estrategias de cribado en función del subgrupo de edad.

*Aunque la citología cervical exclusiva en el cribado primario continúa vigente, siempre que se cumplan los controles de calidad preceptivos, la transición a cribado con prueba VPH debería ser un objetivo alcanzable en el plazo de 3-5 años para todos los ámbitos del cribado primario de cáncer de cuello uterino. Esta recomendación se justifica en base a la ganancia en calidad y validez del cribado.

**La Sociedad Española de Epidemiología (SEE) considera aceptable comenzar la prueba VPH en el intervalo entre 30 y 35 años.

***Globalmente, el co-test no añade mayor rendimiento y eficacia a la prueba de VPH-AR como método único y conlleva un mayor gasto de recursos. La elección del co-test debe tener una finalidad transitoria mientras se incorpora e implementa la tecnología para la detección del VPH. La SEE no favorece el co-test como opción aceptable de cribado.

CIN: neoplasia cervical intraepitelial; VPH: virus del papiloma humano.

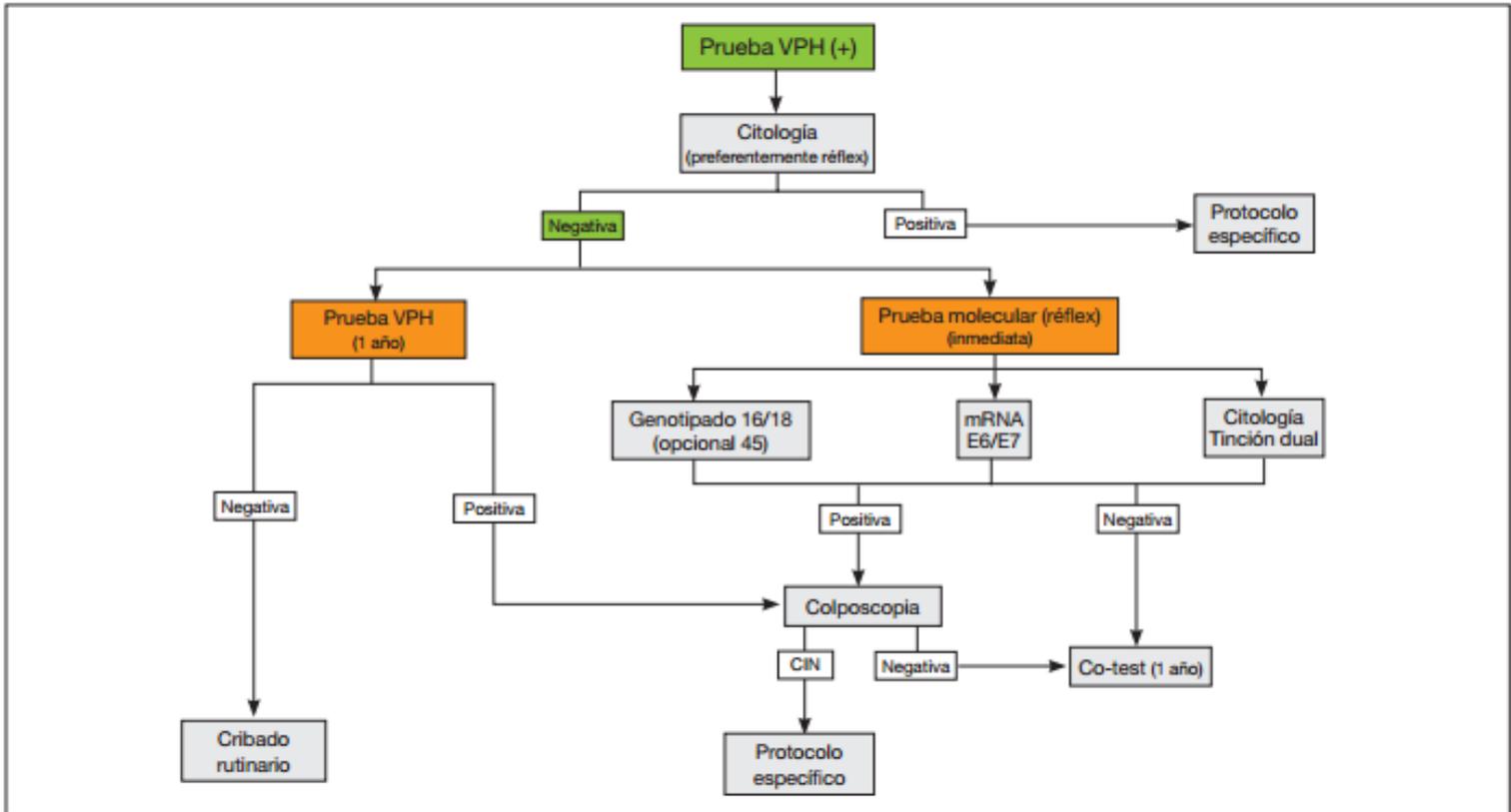


Figura 4 Algoritmo de actuación clínica en mujeres con prueba de detección del virus del papiloma humano positiva. CIN: neoplasia cervical intraepitelial; mRNA: ácido ribonucleico mensajero; VPH: virus del papiloma humano.

Torné Bladé et al. *Guía de Cribado del Cáncer de Cuello de Útero en España, 2014. Revista Española de Patología [Revista en línea]. 2014; 47 (Supl 1): 1 – 43. Disponible en: http://secitologia.org/siteweb/wp-content/uploads/2014/10/Patologia_Guia-cancer.pdf (Referencia bibliográfica para las dos tablas del ANEXO VII)*

► ANEXO VIII:



ESPAÑA | INTERNACIONAL | ECONOMÍA | CULTURA | CIENCIA | TECNOLOGÍA | MADRID | DEPORTES | SALUD | COMUNICACIÓN | TELEVISIÓN

Buscar en Google en elmundo.es en Salud Hemeroteca Versión text

MEDICINA | CÁNCER | SIDA Y HEPATITIS | DOLOR | TABAQUISMO | NEUROCIENCIA | MUJER | BIOCIENCIA | CORAZÓN

Portada > Salud > Cáncer

PROBABLEMENTE SE PRESCRIBIRÁ A NIÑAS ENTRE 11 Y 14 AÑOS

España aprueba comercializar la vacuna del papilomavirus humano desde septiembre

- La terapia previene la infección por un virus responsable del cáncer de cuello de útero
- Esta inmunización complementa a otras acciones para prevenir este tipo de tumor

Actualizado domingo 26/08/2007 20:00 (CET)

ELMUNDO.ES | EUROPA PRESS

MADRID.- La vicepresidenta primera del Gobierno, María Teresa Fernández de la Vega, ha anunciado que España autorizará la puesta en el mercado de la vacuna del papilomavirus humano (Gardasil), que ha demostrado su eficacia para prevenir el cáncer de cuello de útero.

En septiembre de 2006 la Agencia Europea del Medicamento dio el visto bueno a esta vacuna del VPH (virus del papiloma humano). Un año después, llegará su autorización en España, donde probablemente se prescribirá a niñas entre los 11 y los 14 años.

"Con ello, España se sitúa a la vanguardia en las técnicas de prevención y en el grupo de países europeos punteros en las políticas públicas de salud", ha asegurado Fernández de la Vega, al término de la reunión con el Consejo de Ministros.

La vicepresidenta ha destacado, además, que en octubre, tras la reunión con el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, se decidirá su inclusión **en el calendario vacunal común**. Alemania, Reino Unido, Bélgica, Francia o Dinamarca ya han tomado esta medida.



▲ La vicepresidenta del Gobierno tras la reunión con el Consejo de Ministros. (Foto: EFE)

Disponible en:

<http://www.elmundo.es/elmundosalud/2007/08/24/oncologia/1187957775.html>

► **ANEXO IX:**

CALENDARIO COMÚN DE VACUNACIÓN INFANTIL, 2014

CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

CALENDARIO COMÚN DE VACUNACIÓN INFANTIL

Calendario recomendado para el año 2014

VACUNAS	EDAD														
	0 meses	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	15 meses	18 meses	3 años	4 años	6 años	10 años	11 años	12 años	13 años	14 años
Poliomielitis		VPI1	VPI2	VPI3			VPI4								
Difteria-Tétanos-Pertussis		DTPa1	DTPa2	DTPa3			DTPa4			dTpa					Td
Haemophilus influenzae b		Hib1	Hib2	Hib3			Hib4								
Sarampión-Rubéola-Parotiditis					TV1			TV2							
Hepatitis B ^(a)	HB1 ^(a)	HB2 ^(a)		HB3 ^(a)											
Meningitis Meningocócica C ^(b)			MenC1 ^(b)		MenC2								MenC3		
Varicela ^(c)													VVZ ^(c)		
Virus del Papiloma Humano ^(d)															VPH ^(d)

^(a) En niños de madres portadoras la pauta es de 0, 1, 6 meses.

^(b) Según la vacuna utilizada puede ser necesaria la primovacunación con una dosis (4 meses) o dos dosis (2 y 4 meses de edad).

^(c) Personas que refieran no haber pasado la enfermedad ni haber sido vacunadas con anterioridad. Pauta con 2 dosis.

^(d) Vacunar solo a las niñas con pauta de 2 ó 3 dosis según la vacuna utilizada.

Disponible en:

<http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/CalendarioVacunacion2014.pdf>

CALENDARIO COMÚN DE VACUNACIÓN INFANTIL MODIFICADO, 2015

CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

CALENDARIO COMÚN DE VACUNACIÓN INFANTIL

Calendario recomendado año 2015

VACUNACIÓN	EDAD														
	0 meses	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	15 meses	18 meses	3 años	4 años	6 años	10 años	11 años	12 años	13 años	14 años
Poliomielitis		VPI1	VPI2	VPI3			VPI4								
Difteria-Tétanos-Pertussis		DTPa1	DTPa2	DTPa3			DTPa4			dTpa					Td
Haemophilus influenzae b		Hib1	Hib2	Hib3			Hib4								
Sarampión-Rubéola-Parotiditis					TV1			TV2							
Hepatitis B ^(a)	HB1 ^(a)	HB2 ^(a)		HB3 ^(a)											
Enfermedad meningocócica C ^(b)			MenC1 ^(b)		MenC2								MenC3		
Varicela ^(c)													VVZ ^(c)		
Virus del Papiloma Humano ^(d)													VPH ^(d)		
Enfermedad neumocócica ^(e)		VCN1 ^(e)	VCN2 ^(e)		VCN3 ^(e)										

^(a) En niños de madres portadoras la pauta es de 0, 1, 6 meses.

^(b) Según la vacuna utilizada puede ser necesaria la primovacuna con una dosis (4 meses) o dos dosis (2 y 4 meses de edad).

^(c) Personas que refieran no haber pasado la enfermedad ni haber sido vacunadas con anterioridad. Pauta con 2 dosis.

^(d) Vacunar solo a las niñas. La administración a los 12 años podrá hacerse efectiva hasta 2016.

^(e) Podrá hacerse efectiva hasta diciembre de 2016.

Disponible en:

<http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/infancia/vacunaciones/programa/vacunaciones.htm>

**RECOMENDACIONES DEL COMITÉ ASESOR DE VACUNAS
DE LA AEP PARA EL CALENDARIO DE VACUNACIONES,
2015**

CALENDARIO DE VACUNACIONES DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA 2015 Comité Asesor de Vacunas									
VACUNA	Edad en meses						Edad en años		
	0	2	4	6	12-15	15-18	2-3	6	11-12
Hepatitis B ¹	HB	HB	HB	HB					
Difteria, tétanos y tosferina ²		DTPa	DTPa	DTPa		DTPa		DTPa o Tdpa	Tdpa
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b ³		Hib	Hib	Hib		Hib			
Poliomielitis ⁴		VPI	VPI	VPI		VPI			
Meningococo C ⁵			MenC		MenC				MenC
Neumococo ⁶		VNC	VNC	VNC	VNC				
Sarampión, rubeola y parotiditis ⁷					SRP		SRP		
Virus del papiloma humano ⁸									VPH 2 dosis
Meningococo B ⁹		MenB	MenB	MenB	MenB				
Rotavirus ¹⁰		RV	RV	RV					
Varicela ¹¹					Var		Var		
Gripe ¹²				Gripe (anual)					
Hepatitis A ¹³				HA 2 dosis					

Sistemática
 Recomendada
 Grupos de riesgo

Disponible en:

http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/CalVacAEP_2015_PRINCIPAL_tabla.pdf

► **ANEXO IX:**

**FICHAS TÉCNICAS DE LAS VACUNAS CONTRA EL VPH
COMERCIALIZADAS EN ESPAÑA.**

Tabla 42.2. Vacunas frente al VPH comercializadas. Características diferenciales en cuanto a composición, posología e indicaciones en España.

Nombre comercial	Cervarix®	Gardasil®
Laboratorio	GlaxoSmithKline	Sanofi Pasteur MSD
Actualización de la ficha técnica	Abril 2015	Marzo 2015
Principio activo	Proteína L1 del VPH: - Tipo 16 (20 µg) - Tipo 18 (20 µg)	Proteína L1 del VPH: - Tipo 6 (20 µg) - Tipo 11 (40 µg) - Tipo 16 (40 µg) - Tipo 18 (20 µg)
Sistema de expresión de la proteína L1	Baculovirus	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Adyuvante	ASO4 = 500 µg Al (OH) ₃ y 50 µg MPL*	225 µg Hidroxi-fosfato-sulfato de Al amorfo
Indicación	Lesiones genitales premalignas (cervicales, vulvares y vaginales) y cáncer de cérvix causados por determinados tipos específicos del VPH en mujeres a partir de los 9 años de edad	Lesiones genitales preneoplásicas (cervicales, vulvares y vaginales) y cáncer cervical relacionados con ciertos tipos específicos del VPH en mujeres a partir de los 9 años Lesiones anales preneoplásicas, cáncer anal y verrugas genitales externas relacionadas con ciertos tipos específicos del VPH en hombres y mujeres a partir de los 9 años
Pauta de vacunación	0 y 6 meses (9-14 años) 0, 1 y 6 meses (≥ 15 años)	0 y 6 meses (9 a 13 años) 0, 2 y 6 meses (≥ 14 años)
Vía de administración	Intramuscular	Intramuscular

Comité Asesor de Vacunas (CAV) de la Asociación Española de Pediatría (AEP) [Homepage en Internet]. Capítulo 42: Vacuna del Papiloma Humano. Asociación Española de Pediatría. c2015 [Actualizado en Mayo de 2015; consultado en Febrero y Mayo de 2015] Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-42>.

► **ANEXO X:**

**CUESTIONES NO RESUELTAS SOBRE LA VACUNA
CONTRAL EL VPH**

1. Se desconoce la eficacia y la seguridad de la vacuna en un plazo mayor de 5 años
2. Se ignora si deberán usarse dosis de recuerdo
3. Se desconoce el mínimo valor de anticuerpos requerido para obtener protección
4. Falta información sobre la inmunogenicidad cruzada con otros tipos de VPH
5. Se desconoce si otros VPH ocuparán el nicho ecológico del VPH-16 y VPH-18
6. En niñas de 9-14 años no hay ensayos con lesiones (neoplasia intraepitelial cervical/adenocarcinoma in situ) como resultado
7. No hay todavía evidencia científica de reducción del cáncer invasivo
8. No se ha presentado la eficacia estratificada por conducta sexual
9. No hay datos de eficacia en mujeres con más de 4-5 parejas sexuales
10. Hacen faltan ensayos en mujeres mayores de 26 años
11. No se dispone de ensayos de eficacia en varones
12. No hay ensayos en lugares con mayor prevalencia, como África
13. Se ignora si la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, la desnutrición, etc., modifican la eficacia
14. Hay dudas sobre su prioridad frente a otras vacunas o estrategias preventivas
15. Se desconoce el impacto de la vacuna en los programas de cribado
16. Se ignora si la vacunación masiva perjudicará a los patrones de conducta
17. No está resuelta la financiación en los países que más necesitan la vacuna
18. Falta valorar mejor la aceptabilidad poblacional de la vacuna en España
19. Hay dudas al extrapolar la eficacia a un país de bajo riesgo como España
20. Se desconoce si las 2 vacunas existentes son intercambiables

VPH: vacuna contra el virus del papiloma humano.

Martínez-González MA, Carlos S, De Irala J. Vacuna contra el Virus del Papiloma Humano: Razones para el optimismo y razones para la prudencia. Medicina Clínica [Revista en línea] 2008 [Consultado en Febrero de 2015]; 131(7):256-63. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-vacuna-virus-papiloma-humano-razones-optimismo-razones-13125301>

VENTAJAS Y LIMITACIONES DE LA VACUNA CONTRA EL VPH

Ventajas

1. Alta inmunogenicidad (100%)
2. Posible protección cruzada frente al VPH-31 y VPH-45
3. Alta eficacia (casi el 100%) frente a las lesiones (neoplasia intraepitelial cervical/adenocarcinoma in situ) por VPH-16 y VPH-18
4. Disponibilidad de grandes ensayos de muy alta calidad metodológica
5. Excelentes datos de seguridad
6. Aprobación por las principales agencias reguladoras
7. Consensos favorables de la mayoría de las sociedades científicas

Limitaciones

1. Es ineficaz en mujeres previamente infectadas por el VPH-16 o VPH-18
2. Se trata de una vacuna incompleta, por faltarle eficacia frente a otros tipos de VPH
3. Posible potenciación de otros VPH por desplazamiento del nicho ecológico
4. La vacunación asume el supuesto de que habrá conductas futuras de riesgo
5. Posible efecto poblacional paradójico por «compensación de riesgos»
6. No permite prescindir del cribado
7. Problemas de aceptabilidad por tratarse de una infección de transmisión sexual
8. Desconocimiento de los efectos poblacionales de una vacunación masiva contra el VPH
9. Algunas sociedades profesionales no han sido consultadas o son reticentes
10. Todos los grandes ensayos disponibles han sido financiados por la industria
11. Alto coste: la vacuna es más cara que la suma de todo el calendario vacunal

VPH: virus del papiloma humano.

Martínez-González MA, Carlos S, De Irala J. Vacuna contra el Virus del Papiloma Humano: Razones para el optimismo y razones para la prudencia. Medicina Clínica [Revista en línea] 2008 [Consultado en Febrero de 2015]; 131(7):256-63. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-vacuna-virus-papiloma-humano-razones-optimismo-razones-13125301>

▶ ANEXO XI: SISTEMA GRADE

Calidad de la evidencia	Definición
Alta	Hay una confianza alta en que el estimador del efecto se encuentra muy cercano al efecto real.
Moderada	Hay una confianza moderada en el estimador del efecto: es probable que el estimador del efecto se encuentre cercano al efecto real pero hay la posibilidad que existan diferencias substanciales.
Baja	La confianza en el estimador del efecto es baja: el estimador del efecto puede ser substancialmente diferente al efecto real.
Muy baja	Hay una confianza muy baja en el estimador del efecto: es muy probable que el estimador del efecto sea substancialmente diferente al efecto real.

Diseño de estudio	Calidad de la evidencia inicial	Disminuir si	Aumentar si	Calidad del conjunto de la evidencia
Ensayos clínicos aleatorizados	Alta	Limitaciones en el diseño o la ejecución Importantes (-1) Muy importantes (-2)	Fuerza de asociación Fuerte (+1) Muy fuerte (+2)	Alta ⊕⊕⊕⊕
		Inconsistencia Importante (-1) Muy importante (-2)	Gradiente dosis-respuesta Presente (+1)	Moderada ⊕⊕⊕⊕
Estudios observacionales	Baja	Incertidumbre en que la evidencia sea directa Importante (-1) Muy importante (-2)	Consideración de los posibles factores de confusión que habrían reducido el efecto (+1) Sugerirían un efecto espurio si no hay efecto (+1)	Baja ⊕⊕⊕⊕
		Imprecisión Importante (-1) Muy importante (-2)		Muy baja ⊕⊕⊕⊕
		Sesgo de publicación Importante (-1) Muy importante (-2)		

Tabla 3. Implicaciones de las recomendaciones

Implicaciones de una recomendación fuerte	
Para los pacientes	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la intervención recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían.
Para los clínicos	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada.
Para los gestores	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones.
Implicaciones de una recomendación débil	
Para los pacientes	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero un número importante de ellos no.
Para los clínicos	Se reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el médico tiene que ayudar a cada paciente a llegar a la decisión más consistente con sus valores y preferencias.
Para los gestores	Existe necesidad de un debate importante con la participación de los grupos de interés.

Alonso P, Rotaache del Campo R, Rigau D, Etxeberria A, Martínez L. La evaluación de la calidad de la evidencia y la graduación de la fuerza de las recomendaciones: el sistema GRADE. Fisterra [Homepage en Internet]. 2013 [Actualizado en Julio de 2013; consultado en Mayo de 2015] Disponible en: <https://www.fisterra.com/quias-clinicas/la-evaluacion-calidad-evidencia-graduacion-fuerza-recomendaciones-sistema-grade/#20464>.

► **ANEXO XII:**

**DOCUMENTO DE CONSENSO DE LAS SOCIEDADES
CIENTÍFICAS ESPAÑOLAS DE 2011 - VACUNACIÓN
FRENTE AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO**

A continuación se nombran algunas de los principales datos y recomendaciones que se especificaron en este consenso:

- Implementación de altas coberturas en vacunación en mujeres hasta 26 años y cribado (prevención secundaria), fundamentales para alcanzar los niveles de eficacia y eficiencia deseables en la prevención del cáncer de cuello de útero.
- Edad idónea para recibir la vacuna entre los 11 y los 14 años, antes del primer contacto sexual.
- Adelanto de la edad con la que las mujeres comienzan a mantener relaciones sexuales, por lo que la vacunación debe adelantarse a ese hecho y vacunar lo más tempranamente a las niñas.
- Existencia de eficacia comprobada de la vacunación en mujeres de hasta 45 años (en este caso la recomendación de vacunación sería estudiada individualmente).
- Recomendación de la vacunación masculina, ante la eficacia demostrada frente a lesiones genitales benignas en el hombre y resultados optimistas en la prevención de neoplasias de pene, ano y orofaringe.

Las nueve sociedades científicas que acordaron el documento fueron: la Asociación Española de Coloproctología (AECOP), Asociación de Microbiología y Salud (AMYS), Asociación Española de Pediatría (AEP) Comité Asesor de Vacunas, Asociación Española de Urología (AEU), Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMGG), Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cérvicofacial, junto con el Servicio de Epidemiología del Institut Català d'Oncologia.

► ANEXO XIII: SISTEMAS DE PREVENCIÓN

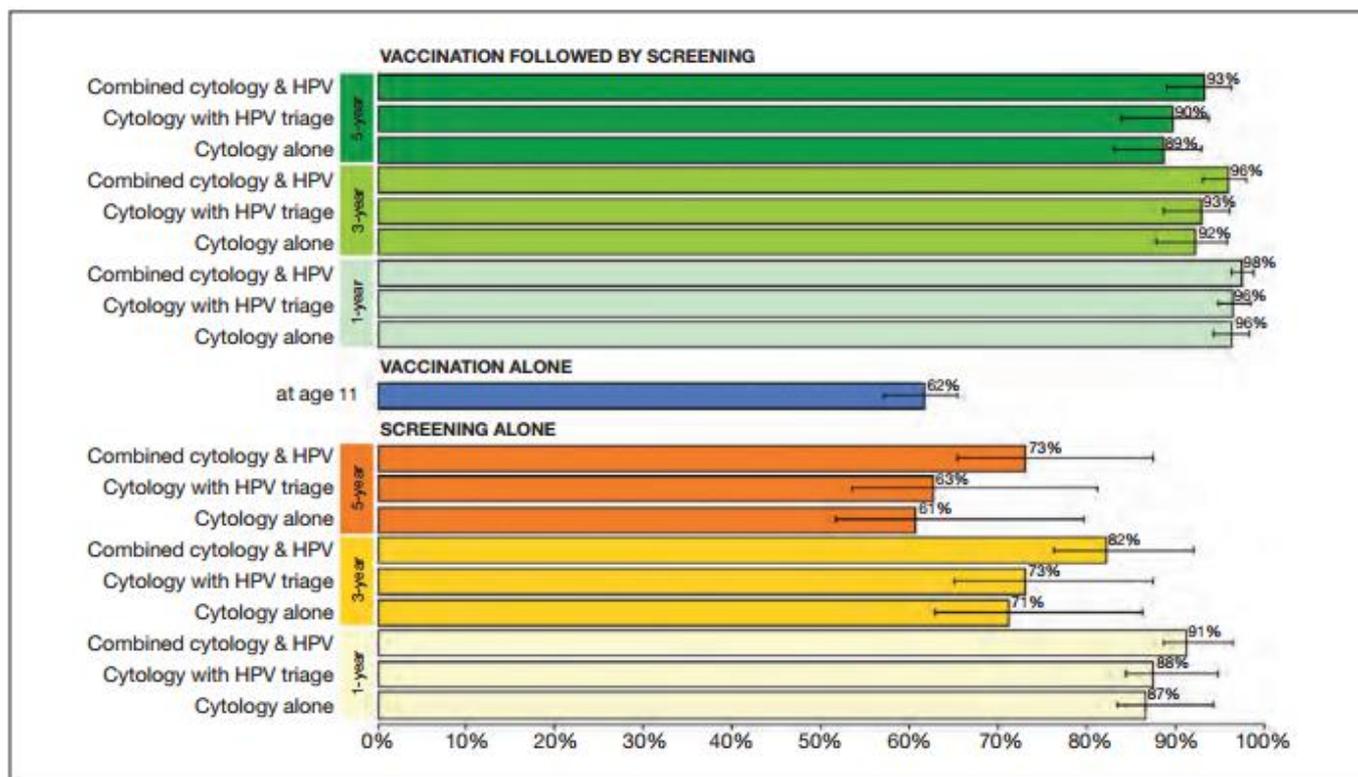


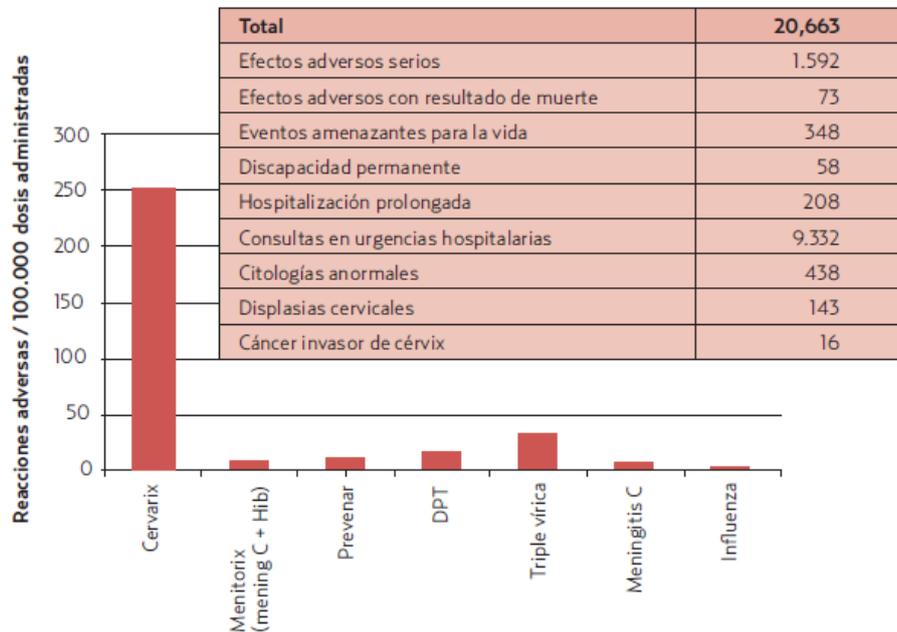
Figura 12 Reducción del riesgo de padecer cáncer de cuello de útero para diferentes estrategias que incluyen la variación de la prueba primaria, la frecuencia de cribado y si incluye o no la vacunación por virus del papiloma humano (VPH). Observamos que las estrategias de solo cribado, en general, son menos efectivas que las estrategias que combinan cribado y vacunación. El cambio de frecuencia es más acusado en las estrategias que solo incluyen cribado. Se muestra la reducción promedio del riesgo de cáncer de cuello uterino. La longitud de las barras representa la media y las barras de error representan los valores mínimo y máximo. En orden ascendente se muestran las estrategias de solo cribado, solo vacunación y por último la combinación de ambas según los intervalos de 1, 3 y 5 años. Se asume que el cribado comienza a la edad de 25 años durante toda la vida y la edad de cambio de prueba primaria se produce a los 35 años de edad. Tanto la cobertura del cribado como de la vacunación se supone que es del 100% y la eficacia contra el VPH 16/18 es del 100% con protección de por vida. Nota: solo citología (citología convencional con repetición de citología para el triaje de células escamosas atípicas de significado incierto [ASCUS]), citología con VPH de triaje (citología convencional seguida de la prueba del ADN del VPH para el triaje de ASCUS), combinación de citología y VPH (citología convencional en mujeres jóvenes mediante la prueba del ADN del VPH para el triaje de ASCUS y cambio a los 35 años a la prueba del ADN del VPH como prueba primaria en combinación con citología).

A. Torné Bladé et al. *Guía de Cribado del Cáncer de Cuello de Útero en España, 2014*. Revista Española de Patología [Revista en línea]. 2014; 47 (Supl 1): 1 – 43. Disponible en: http://secitologia.org/siteweb/wp-content/uploads/2014/10/Patologia_Guia-cancer.pdf

▶ ANEXO XIV: EFECTOS ADVERSOS DE LAS VACUNAS

TABLA 3

Resumen de la prevalencia de efectos adversos tras la administración de la vacuna VPH-2 y VPH-4 notificados al sistema de vigilancia estadounidense en el período poscomercialización (junio 2006-marzo 2012)



Modificado de: Tomljenovic L, et al. (lectura recomendada).

Gavilán E, Padilla J. Novedades en la vacuna del papiloma humano. Actualización en Medicina de Familia [Revista en línea] 2013 [Consultado en Febrero de 2015]; 9(4):201-207. Disponible en: http://amf-semfyc.com/web/article_ver.php?id=1130.