

Vacunación frente al Virus del Papiloma Humano

DOCUMENTO DE CONSENSO 2011 de Sociedades Científicas Españolas



AECOP
ASOCIACIÓN ESPAÑOLA
DE COLOPROCTOLOGÍA



AMYS
Asociación de Microbiología y Salud



**ASOCIACIÓN ESPAÑOLA
DE UROLOGÍA**



SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica



**Documento de Consenso 2011
de Sociedades Científicas Españolas
Vacunación frente al Virus
del Papiloma Humano**

DOCUMENTO DE CONSENSO DE SOCIEDADES CIENTÍFICAS ESPAÑOLAS. VACUNACIÓN FRENTE AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Integrantes del Grupo

Asociación Española de Coloproctología (AECOP)

Dr. Javier Cerdán

Asociación de Microbiología y Salud (AMYS)

Dr. Ramón Cisterna

Asociación Española de Pediatría (AEP) Comité Asesor de Vacunas

Dr. David Moreno-Pérez

Asociación Española de Urología (AEU)

Dres. Manuel Esteban y Jesús Salinas

Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)

Dr. Javier Cortés

Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMergen)

Dra. Esther Redondo

Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMg)

Dra. Isabel Jimeno

Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)

Dr. Antonio González

Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cérvicofacial (SEORL)

Dr. Miquel Quer

Con la participación y adhesión de

Dr. Xavier Bosch

Servicio de Epidemiología. Institut Català d'Oncologia (ICO)

Coordinador

Dr. Javier Cortés (SEGO)

PRÓLOGO

En el prólogo de la Edición 2008 de este Consenso de Sociedades Científicas Españolas (CESC) se apuntaban para la iniciativa dos objetivos básicos relacionados entre sí: en primer lugar articular una voz única de todas ellas relativa a toda la evidencia de calidad que sustentaba al “mundo del virus del papiloma humano (VPH)” y en segundo lugar dotar a los Profesionales de la Salud y a las Autoridades Sanitarias de un instrumento que les ayudara en el proceso asistencial y en el de toma de decisiones. El objetivo final era conseguir que en España se dispusiera de programas preventivos integrales –primarios (vacunación) y secundarios (cribado)– frente al cáncer de cuello de útero (CCU) diseñados adecuadamente y que estos programas alcanzaran coberturas poblacionales lo más altas posibles, fomentando equidad y eficiencia.

El primer documento de Consenso fue publicado y difundido en la comunidad científica y médica española¹ y fue muy bien acogido internacionalmente. El Consenso Español obtuvo en cierta manera el rango de “modelo”. No obstante después de transcurridos tres años estimamos que la repercusión local no ha sido la esperada. Una discusión de esta afirmación también fue publicada². En este trabajo se destacaban, entre otras, dos circunstancias que a nuestro juicio constituían la principal causa de la deficiente aplicación en España de nuestras recomendaciones: apoyo tibio o inexistente por parte de las Autoridades Sanitarias a las nuevas estrategias, con incorporación muy tímida de ellas a los programas públicos, y persistencia en los profesionales sanitarios de dudas sobre la utilidad real de las nuevas recomendaciones de cribado y de los aspectos capitales de las vacunas frente al VPH (eficacia, seguridad), con una sorprendente penetración alta en sus bases de juicio de las posiciones de los

grupos anti-vacunas. Todo en su conjunto ha generado la situación actual: niveles poco satisfactorios –con algunas excepciones– de coberturas vacunales frente al VPH en las cohortes financiadas por la Sanidad Pública³, muy escasa vacunación en población diana fuera de la cohorte de niñas adolescentes y persistencia muy mayoritaria de programas oportunistas obsoletos de prevención secundaria del CCU que, además, no han incorporado de forma reglada las nuevas tecnologías basadas en la determinación del ADN del VPH⁴.

Por todas estas razones y porque desde la publicación del último CESC hemos conocido numerosos nuevos datos que dan un soporte cada vez más sólido a las nuevas estrategias preventivas, hemos considerado oportuno convocar un nuevo CESC, centrarlo en la vacunación frente al VPH y publicar sus conclusiones.

El grupo se ha reunido en dos sesiones de información y debate, inicial y de cierre, y durante casi un año ha mantenido en la red una intensa circulación de opiniones y aportaciones. Se decidió inicialmente dividir el trabajo en tres áreas, creándose tres grupos con composición referenciada en el encabezamiento de cada capítulo de este CESC. Cada uno de los tres grupos elaboró una propuesta de texto que fue puesta en común en la reunión de cierre y discutida y finalmente aprobada por el grupo.

Los datos recogidos en las recientemente actualizadas fichas técnicas (FT) de ambas vacunas han sido la primera fuente de información. Además se han añadido alguna referencia histórica capital y todas aquellas novedades relevantes que han sido comunicadas y/o publicadas en los últimos tiempos, lógicamente aún no incorporadas por razones temporales a las FT. En el tercer capítulo de “Recomen-

daciones” se ha usado el Sistema GRADE⁵ (Tabla 1) para calificar de forma objetiva la potencia de las recomendaciones formuladas. El nivel de consenso interno alcanzado por el grupo para estas recomendaciones ha sido cualificado utilizando los tres niveles descritos en la tabla 2 y que se ha tomado de la metodología que usamos en la discusión y publicación de la Oncoguía de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia para el tratamiento del cáncer de cérvix⁶.

Tabla 1, Ref. 5

Criterios GRADE para valorar la calidad de la evidencia

Calidad de evidencia	Diseño del Estudio	Disminuir si *	Aumentar si *
Alta	ECA	Importante (-1) o muy importante (-2) limitación de la calidad del estudio	Asociación fuerte, sin factores de confusión, consistente y directa (+1) **
Moderada	ECA con limitaciones	Inconsistencia importante (-1)	Asociación muy fuerte, sin amenazas a la validez (no sesgos) y evidencia directa (+2)
Baja	Estudio Observacional	Alguna (-1) o gran incertidumbre (-2) *** acerca de que la evidencia sea directa	
Muy baja	Cualquier otra evidencia	Datos escasos o imprecisos (-1) Alta probabilidad de sesgo notificador (-1)	Gradiente dosis – respuesta (+1) Todos los posibles factores de confusión podrían haber reducido el efecto observado (+1)

ECA: Estudio Controlado Aleatorizado

*1 = Subir o bajar nivel; 2 = subir o bajar dos niveles

** = Un riesgo relativo estadísticamente significativo y > 2 (<0.5), basados en evidencias consistentes en 2 o mas estudios observacionales sin factores de confusión plausibles

*** = Un riesgo relativo estadísticamente significativo > 5 (<0.2) basado en evidencias directas y sin amenazas importantes de validez

Tabla 2, Ref. 6

Metodología para la asignación del consenso interno del grupo

Categoría E	Estándar	Todo el Grupo está de acuerdo
Categoría OC	Opción de Consenso	La Mayoría (90%) está de acuerdo
Categoría O	Opción	Discrepancias mayores en la recomendación. Se expresa opción mayoritaria

Estas han sido las causas y el sistema de trabajo que han conducido a la publicación de este CESC 2011. Todos los que hemos participado en su redacción deseamos que nuestro trabajo sea de verdadera utilidad para nuestros compañeros y para los Responsables Sanitarios. Las Sociedades Científicas Españolas solo persiguen un objetivo: que la atención médica que reciben los ciudadanos españoles tenga la máxima calidad posible y a ello dedican todo su trabajo. El objetivo final persiste: buenos programas preventivos que alcancen a la mayoría de la población.

Personalmente, como coordinador de este esfuerzo multidisciplinar, quisiera hacer pública mi deuda con todos los compañeros con los que he tenido el privilegio de trabajar en esta iniciativa. Todos han sido un ejemplo de compromiso, de buen hacer, de máximo rigor científico y de impagable amistad. Gracias.

Dr. Javier Cortés
Coordinador en representación de la Sociedad Española
de Ginecología y Obstetricia

BIBLIOGRAFÍA

1. Cortés-Bordoy J and Martín-Torres F for The Spanish HPV Vaccine Consensus Group: The Spanish human papillomavirus vaccine consensus group: a working model. *Hum Vaccines* 2010; 6: 635–9.
2. Cortés J, Martín-Torres F, Ramón y Cajal JM, Ferret G et al.: Considerations on the clinical application of the human papillomavirus vaccine in Spain. *Hum Vaccines* 2011; 7: 585–9.
3. Disponible en: <http://www.msps.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm>. Último acceso: 21.10.2011.
4. Pérez-Gómez B, Martínez C, Navarro C, Franch P et al.: The moderate decrease in invasive cervical cancer incidence rates in Spain (1980-2004): limited success of opportunistic screening? *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 3: 63–68.
5. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M et al.: GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328: 1490.
6. Cortés J, Coordinador: *Oncoguía SEGO: Cáncer de Cuello Uterino. Guía práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario*. Publicaciones SEGO. Octubre 2008. ISBN Vol. 1: 978-84-612-7418-2.

1 EPIDEMIOLOGÍA DEL VPH Y VOLUMEN DE ENFERMEDAD VPH RELACIONADA

*Dr. X. Bosch (ICO) (Coordinador),
Dres. J. Salinas y M. Esteban (AEU), Dr. A. González (SEOM)*

LA ETIOLOGÍA TUMORAL POR VPH: UN ESPECTRO CRECIENTE PARA AMBOS SEXOS

Algunos tipos de VPH, particularmente el VPH 16, constituyen un potente grupo de carcinógenos humanos. Cuantitativamente podría tratarse del segundo en frecuencia, después del tabaco. El desarrollo de técnicas sensibles de detección viral y los estudios etiológicos están ampliando el espectro de tumores asociados a estas infecciones.

La tabla 1 presenta una estimación del espectro de tumores asociados al VPH para ambos sexos y una estimación del número de casos anuales diagnosticados a escala mundial, europea y española.

En síntesis, y según esta estimación, el VPH (algunos tipos de VPH pero especialmente el 16) sería responsable de un 5% de todos los tumores humanos. Esta fracción aumentaría a un 10% de todos los tumores de la mujer y a un 15% de todos los tumores de la mujer en países en desarrollo.

Tabla 1
Tumores asociados al VPH y estimación cuantitativa para ambos sexos

Patología	Fracción atribuible al VPH		Mundo		Unión Europea (EU-27)		España	
	Número de casos anuales	Fracción del total de cáncer (ambos sexos) atribuible al VPH [†]	Número de casos anuales atribuibles al VPH [‡]	Fracción del total de cáncer (ambos sexos) atribuible al VPH [†]	Número de casos anuales atribuibles al VPH [‡]	Fracción del total de cáncer (ambos sexos) atribuible al VPH [†]	Número de casos anuales atribuibles al VPH [‡]	Fracción del total de cáncer (ambos sexos) atribuible al VPH [†]
Cáncer de Cuello uterino	530.232 ^a	4,19%	31.038 ^c	1,27%	1.948 ^a	0,99%	1.948	0,99%
Cáncer de Pene	26.300 ^b	0,08%	3.101 ^c	0,05%	330 [#]	0,07%	132	0,07%
Cáncer de Vulva	40.000 ^b	0,15%	9.517 ^c	0,18%	570 [#]	0,12%	228	0,12%
Cáncer de Vagina	30.400 ^b	0,22%	5.427 ^c	0,20%	105 [#]	0,04%	74	0,04%
Cáncer de Ano	626.932	4,64%	49.083	1,71%	3.313 [#]	1,37%	2.706	1,37%
Todas las localizaciones anogenitales (ambos sexos)	136.622 ^{a*}	<5% -70%	13.667 ^c	—	800 [#]	—	—	—
Verrugas anogenitales	—	100%	—	—	56.446 ^c	—	56.446	—

Fuente de información:

^a IARC Globocan 2008; ^b Parkin et al, 2006 Vaccine; ^cGatta et al 2011 Eur J Cancer; ^dCálculo propio a partir de datos de IARC 2007 Cancer Incidence in Five Continents Vol. 9, eCastellsagué et al, 2008 Eur J Public Health

Métodos:

^{*}El número de casos anuales atribuibles al VPH es el resultado de aplicar la fracción atribuible al VPH al número de casos anuales. En el caso de agrupar las localizaciones de vulva y vagina, se aplica al 75% de los casos la fracción atribuible al VPH vulvar y al 25% la vaginal.

[†] Porcentaje sobre el total de casos de cáncer (excluyendo cáncer cutáneo no-melanoma) a partir de las estimaciones de IARC, GLOBOCAN 2008a: 12.662.554 casos nuevos anuales en 2008 en el mundo, 2.444.597 en la Unión Europea y 196.902 en España.

[‡] Aproximación basada en el cálculo agrupado de la tasa de incidencia a partir de datos procedentes de los registros españoles de Albacete (1998-2001), Asturias (1996-2000), País Vasco (1998-2001), Islas Canarias (1997-2001), Cuenca (1998-2002), Girona (1998-2002), Granada (1998-2002), Murcia (1997-2001), Navarra (1998-2002), Tarragona (1998-2000), Zaragoza (1996-2000) y aplicado a la población española de 2008.

[‡] Incluye toda la faringe, excepto nasofaringe

CÁNCER CERVICAL Y VPH: EL ÚNICO MODELO DE CAUSA NECESARIA EN CÁNCERES HUMANOS

La detección de tipos oncogénicos o de alto riesgo de VPH en muestras de calidad se produce prácticamente en el 100% de los cánceres cervicales. Formalmente ha llegado a cuestionarse la existencia de cánceres cervicales no asociados a VPH. Igualmente, el ADN viral se detecta en la mayoría (70-90%) de las lesiones precursoras o lesiones intraepiteliales de alto grado y, en una menor proporción (20-50%), en las lesiones de bajo grado. La prevalencia en mujeres con citología normal es del 10-12% con una gran variabilidad geográfica y en función de la edad. Los países con mayor riesgo correlacionan con las áreas de bajo nivel socioeconómico con escasa cobertura de los programas de cribado y las prevalencias de ADN viral en edades jóvenes (hasta 30 años) a menudo duplican o triplican la prevalencia en las edades medias y avanzadas de la vida. La tabla 2^{1,2} muestra los factores epidemiológicos de riesgo para el cáncer cervical.

La evidencia epidemiológica sobre la causalidad y el carácter de causa necesaria (fracción atribuible del cáncer cervical al VPH cercana al 100%) es generalizada, consistente y universal desde hace prácticamente dos décadas. La investigación incluye estudios de prevalencia de VPH en cerca de 20.000 casos de carcinoma invasor en todos los continentes, más de 15 grandes estudios de casos y controles, más de 8 estudios de seguimiento de 5 a 15 años de duración y estudios de intervención tanto secundaria (utilización del test de detección viral en el cribado) como primaria (estudios controlados de vacunación frente a VPH 16 y 18)^{3,4,5}.

Tabla 2

Factores de riesgo del 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		

La observación histórica de la baja incidencia de cáncer cervical en poblaciones donde la circuncisión es generalizada (Israel, Países Árabes) es consistente con la protección frente a la transmisión de VPH en varones circuncidados. Observaciones más recientes han descrito y confirmado el rol protector de la circuncisión masculina en la transmisión del VPH. El efecto protector se extiende a la incidencia de cáncer cervical en parejas de varones circuncidados. El efecto sería más evidente en mujeres casadas con varones promiscuos. En estudios de casos y controles la protección de la mujer asociada a la circuncisión masculina está bien establecida^{6, 7}. Esta información, sumada al efecto protector de la circuncisión en la transmisión de VIH en dos grandes estudios en África, sugiere el interés de la promoción de la circuncisión masculina en las sociedades donde culturalmente la práctica es común o aceptable^{8, 9}.

La utilización del DIU como método contraceptivo ha mostrado también un efecto protector frente al cáncer invasor (reducción del riesgo cercana al 50%), aunque no frente a la infección por VPH. El análisis incluye una larga serie de estudios de casos y controles y de estudios de prevalencia en más de 20 países. Una posible interpretación del fenómeno sería el impacto inflamatorio local del DIU que estimularía la reacción inmunitaria local aumentando su eficacia en la resolución de las infecciones por VPH¹⁰.

VPH Y CÁNCER DE PENE

El cáncer de pene muestra marcadores virales en un 40-50% de los casos. Estas estimaciones están en general basadas en estudios con pocos casos, con tecnología de detección viral variable y con frecuente ausencia de controles adecuados. Dada la naturaleza elusiva de las lesiones preneoplásicas de pene, su baja frecuencia y las dificultades para sistematizar las técnicas de recogida de muestras, es poco probable que se organicen en el futuro estudios de tamaño suficiente para evaluar cuantitativamente la implicación del VPH, el rol de los posibles cofactores y los efectos de la vacunación en la prevención de estas lesiones. Buena parte de la evidencia se basará en estudios de prevalencia y de actividad biológica del VPH en lesiones preneoplásicas y en cáncer invasor¹¹.

La tabla 3^{12, 13} presenta los principales factores de riesgo para el cáncer de pene.

Los agentes etiológicos implicados y el rol exacto de la inflamación persistente, de la fimosis y de la falta de circuncisión no están establecidos. El papel protector de la circuncisión es consistente con los estudios ecológicos que correlacionan incidencias bajas de cáncer

de pene y de cuello uterino en países y en subpoblaciones con alta prevalencia de circuncisión masculina (Israel, Países Árabes y otros).

Tabla 3

Factores de riesgo para cáncer de pene

Infecciones	Medidas indirectas de probabilidad de exposición al VPH	Factores mecánicos y de inflamación local y químicos
Infección VPH	Antecedente de verrugas genitales	Inflamación local
		Fimosis
	Antecedente de infecciones venéreas	Constricción uretral
		No circuncisión
		Tabaquismo

VPH Y CÁNCER DE VULVA

Los cánceres de vulva parecen responder a dos modelos etiológicos con características clínicas, histológicas y epidemiológicas bien diferenciadas según presenten o no marcadores de exposición a VPH (Tabla 4). El cáncer de vulva etiológicamente ligado al VPH tiende a presentarse en la mujer menor de 50 años, presenta morfología basaloide o verrucosa, cursa con lesiones coexistentes de neoplasia vulvar intraepitelial (VIN) de alto grado y presentaría los factores de riesgo epidemiológicos característicos del cáncer cervical (promiscuidad sexual, inicio de relaciones sexuales en edades tempranas, antecedentes de otras enfermedades de transmisión sexual y antecedentes de citología anormal). Por el contrario, el cáncer de vulva independiente de la infección viral, tiende a presentarse en la mujer mayor de 50 años, está asociado a mutaciones de p53 y cursa con antecedentes de lesiones degenerativas crónicas de larga evolución como el liquen escleroso. Las lesiones de este tipo rara vez coexisten con lesiones VIN. La histología de estos casos corresponde pre-

dominantemente al carcinoma escamoso queratinizante. La fracción de casos de cáncer de vulva atribuible al VPH está entre un 30 y un 70% de los casos, con estimaciones recientes del 40-50%¹⁴.

La tabla 4^{5, 14} presenta las características de los modelos etiológicos y epidemiológicos del cáncer vulvar.

Tabla 4

Modelos etiológicos en cáncer vulvar

Asociado a VPH	No asociado a VPH
Verrucosos-basaloides	Queratinizantes
ADN de VPH: 75-90%	ADN de VPH : 12-15 %
Mujeres mas jóvenes (<50)	Mujeres mayores (> 50)
Coexisten frecuentemente con lesiones pre-invasoras (VIN 2/3)	Raramente presenta lesiones pre-invasoras asociadas
Lesiones frecuentemente multicéntricas	Asociados a lesiones crónicas de larga duración (Liquen escleroso)
Caracteres epidemiológicos típicos del cáncer cervical Número de parejas Debut sexual precoz	Ausencia de los factores de riesgo típicos del cáncer cervical

VPH Y CÁNCER DE VAGINA

El cáncer de vagina muestra marcadores virales en un 65-75 % de los casos. En general, las lesiones precursoras del cáncer vaginal y vulvar (VIN, VaIN 3), son positivas para el VPH en proporciones mayores que en las lesiones cancerosas (60-80%) sugiriendo que existe regresión espontánea de algunas de las lesiones asociadas a VPH, con o sin apariencias morfológicas de preneoplasia. A pesar de no existir protocolos sistemáticos de prevención del cáncer vulvar y vaginal y por tanto disponer de información muy limitada sobre la incidencia y el pronóstico de estas lesiones, es probable que

pueda reproducirse en su manejo el problema de sobre-diagnóstico y sobre-tratamiento que se ha descrito para las neoplasias cervicales de bajo grado (CIN 1) y para una fracción de las de alto grado (CIN2)¹⁴.

VPH Y CÁNCER DE ANO

El cáncer anal es una patología poco frecuente pero la incidencia está aumentando en ambos sexos en la población general de algunos países. En los Estados Unidos, el crecimiento estimado es de un 2% anual¹⁵.

La presencia de ADN de los tipos fuertemente asociados al desarrollo del cáncer de cuello uterino (VPH 16 y 18) se estima en cifras superiores al 85% en los tumores del canal anal y las lesiones preneoplásicas (AIN). Esta localización anatómica incluye una región de transición epitelial semejante a la observada en el cuello uterino. La evidencia etiológica es muy importante y tiene unos grupos de estudio muy específicos en la población de varones homosexuales y en pacientes inmunocomprometidos en los que la prevalencia de infecciones, de infecciones por múltiples tipos y de lesiones preneoplásicas del canal anal son muy importantes. Algunas comparaciones basadas en registros de tumores han estimado que la incidencia del cáncer de canal anal en varones homosexuales es semejante a la incidencia estimada para el cáncer de cuello uterino en poblaciones de mujeres no protegidas por programas de cribado establecidos¹⁶.

La evidencia del rol del VPH en la génesis de las lesiones anales intraepiteliales ha generado dos tipos de nuevas opciones preventivas: por un lado, la vacunación y por otro el cribado de la lesión en grupos de alto riesgo: varones homosexuales, mujeres con antece-

dentes de lesiones preneoplásicas atribuidas al VPH (CIN 2+) y en cohortes de pacientes inmunocomprometidos, particularmente en pacientes con infecciones por VIH y en pacientes con SIDA.

Inicialmente el cribado se propuso en protocolos de investigación clínica con citología convencional en clínicas específicas para el diagnóstico de lesiones anales. El cribado con detección de VPH parece responder a los mismos parámetros observados en la patología cervical, con sensibilidad significativamente superior y especificidad moderadamente inferior al compararlos con la citología¹⁷. Existen pocos estudios en esta dirección y buena parte de estos protocolos corresponden a poblaciones masculinas de alto riesgo, poco extrapolables a la población general.

VPH Y CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

El VPH está también implicado en la etiología de una fracción—entre un 10 y un 35%— de los casos de cáncer de cavidad oral, laringe y orofaringe. La evidencia es cada vez más sólida con respecto a la implicación viral que estaría predominantemente focalizada en los tumores de la amígdala y de la base de la lengua y en general en la región del anillo de Waldeyer en la orofaringe y con menor implicación en los tumores escamosos del resto de la cavidad oral (revisado en¹). Estudios de casos y controles han identificado dos modelos etiológicos en el cáncer de la cavidad oral. El cáncer asociado a VPH que aparecería en individuos más jóvenes, estaría ligado al comportamiento sexual y la incidencia estaría equilibrada entre sexos. A este respecto es interesante notar que algunos registros de tumores poblacionales en los Estados Unidos y en el norte de Europa están identificando tendencias temporales crecientes en la incidencia de tumores de orofaringe y en la fracción de los casos de orofaringe

que incluyen marcadores de exposición al VPH (tabla 5¹⁸).

Tabla 5

Factores de riesgo para el cáncer orofaríngeo asociado al VPH

N= casos 100 / controles 200

Conductuales	Biomarcadores VPH
Número de parejas	Seropositividad a VPH 16 L1
Número de parejas con práctica de sexo oral	Seropositividad a VPH 16 E6 y E7
Parejas ocasionales	Positividad a VPH 16 en cavidad oral
Utilización esporádica de condones	Prevalencia de ADN del VPH 16 en tejido tumoral

En estudios de casos y controles, el cáncer oral asociado a VPH está fuertemente asociado a patrones de comportamiento sexual que incluyan múltiples parejas sexuales y prácticas de sexo oral. De la misma manera, los casos presentan frecuentemente marcadores genéticos y serológicos de exposición al ADN del VPH.

El cáncer de cavidad oral no asociado a VPH aparece típicamente en individuos varones de edades más avanzadas y está fuertemente ligado al consumo de tabaco y alcohol¹⁹.

Clínicamente, los tumores de orofaringe asociados al VPH presentan mayor tendencia a la metastatización ganglionar pero responden mejor al tratamiento con quimioterapia/radioterapia y tienen mejor tasa de supervivencia en estudios controlados. Por el contrario, los tumores característicos del consumo de alcohol y tabaco, no están asociados al VPH y son típicamente más resistentes a los tratamientos con quimioterapia o radioterapia y a menudo requieren cirugía en primera instancia (Tabla 6²⁰).

Tabla 6

Características de los tumores de cabeza y cuello positivos para VPH comparados con los no asociados a VPH

Aspectos epidemiológicos	Aspectos clínicos
Más jóvenes	Mayor tendencia a metastatizar en linfáticos
Menor diferencia de incidencia entre sexos	Histología: basaloides e indiferenciados
Tendencias crecientes en algunos países	Más sensibles a tratamientos convencionales
Predominio en orofaringe amígdala palatina y base lingual	Mejor pronóstico
No asociados a tabaco y alcohol	No presentan alteraciones de p53

La interpretación de esta observación clínica es todavía incierta. La ausencia de alteraciones de p53 en los tumores asociados a VPH sugiere que la acción de VPH 16 sobre la expresión de p53 es reversible y que la acción de quimioterapia o radioterapia conseguiría limitar la población celular tumoral permitiendo el restablecimiento de la población con p53 intacto. En los tumores inducidos por tabaco y alcohol, las mutaciones inducidas en p53 mantendrían la proliferación celular neoplásica.

Pocos estudios han investigado la interacción entre estos dos modelos de carcinogénesis (VPH, alcohol y tabaco). Las dificultades para estudiar esta interesante posible interacción radican en la ausencia de conocimiento detallado de la historia natural de la infección oral y en las lesiones preneoplásicas, la baja incidencia de los tumores de la orofaringe y la necesidad de identificar diferentes marcadores de exposición para confirmar la etiología del caso. La presencia de ADN viral sin marcadores asociados de actividad biológica (mRNA y otros) es poco convincente para algunos autores.

TIPOS VIRALES Y ROL PREPONDERANTE DEL VPH 16 Y DEL 18 EN TODOS LOS MODELOS DE CARCINOGENESIS

La historia natural del VPH 16 y 18 y su capacidad oncogénica por encima de los demás tipos de alto riesgo están bien establecidas por, al menos, cuatro tipos de estudios:

1) En estudios de prevalencia en población con citología normal, los tipos predominantes son el 16 y el 18 (con algunas excepciones regionales), traduciendo una capacidad superior de transmisión y de persistencia.

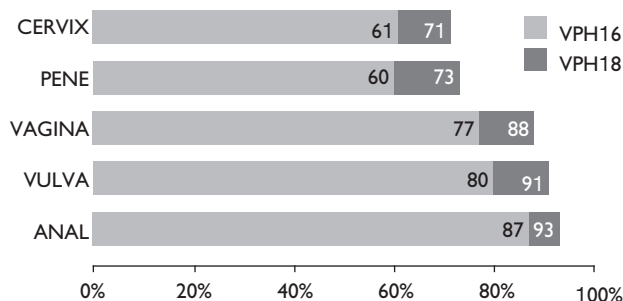
2) Los estudios seccionales de prevalencia por tipos a través de los estadios de citología normal (prevalencia de VPH 16: 2-3%), lesiones de alto grado (prevalencia de VPH 16: 20-30%), cáncer invasor (prevalencia de VPH 16: 50-55 %), muestran el incremento en la frecuencia relativa y traducen la superioridad para persistir y para progresar.

3) Los estudios de seguimiento muestran que la progresión a lesión de alto grado en todos los grupos de edad es muy superior para las infecciones por VPH 16 o 18 que para los demás tipos de alto riesgo. Un caso especial lo constituye el tipo 45, que es raro en población general o en mujeres con citología normal y es todavía raro en las lesiones preneoplásicas pero es el tercero en frecuencia en el carcinoma invasor y en el adenocarcinoma invasor, sugiriendo que la carcinogénesis por VPH 45 podría presentarse, por lo menos en algunas ocasiones, sin transitar por los estadios preneoplásicos convencionales o transitando a un ritmo de progresión más acelerado. Esta interpretación es consistente con datos recientes que señalan que los casos asociados al VPH 16, 18 y 45 son más jóvenes (entre tres y cinco años) que los casos atribuidos a los demás tipos de alto riesgo²¹.

4) Los tipos virales descritos en las lesiones neoplásicas de órganos menos susceptibles que el cuello uterino muestran frecuencias relativas de VPH 16 muy superiores a las del cérvix. La figura 1^{7, 21, 22} muestra las contribuciones relativas de 16 y 18 a los casos VPH positivos de diferentes localizaciones tumorales. Claramente, en estos órganos la superioridad oncogénica del VPH 16 y 18 queda bien reflejada. De la misma manera, el impacto potencial relativo de las vacunas en estas lesiones sería más importante.

Figura 1

Contribución Relativa del VPH 16 y 18 al cáncer anogenital



VPH Y VERRUGAS GENITALES Y PAPILOMATOSIS RESPIRATORIA RECURRENTE

El 90% de las verrugas genitales (VG) y el 100% de la papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) están causados por el virus del papiloma humano (VPH). Los tipos 6 y 11 del VPH causan el 95% de las VG VPH relacionadas y todos los casos de PRR.

El riesgo de aparición de las VG está fuertemente relacionado con la conducta sexual de riesgo. Son altamente infecciosas, con

una tasa de transmisibilidad de alrededor del 65% entre compañeros sexuales. El periodo de incubación oscila entre 3 semanas y 8 meses, con una media de progresión después de infección de 2,0 meses (0–5,7 años), lo que convierte a las VG en el primer marcador clínico de infección por VPH. En España (Tabla 1) se diagnostican alrededor de 57.000 casos al año en la población entre 14 y 64 años, 32.000 en varones y 25.000 en mujeres, con un pico entre los 20 y los 29 años^{23,24} La infección por VPH 6 /11 es frecuentemente recidivante y particularmente agresiva en pacientes inmunocomprometidos.

La PRR es una enfermedad de prevalencia mal registrada, aunque está establecido un riesgo relativo 200 veces superior en hijos de madres con VG y que 1 de cada 500 recién nacidos de madre con infección VPH del canal del parto la presentará. Puede regresar espontáneamente o permanecer subclínica durante años (forma juvenil / adulta). Su curso clínico suele ser tórpido, con frecuentes recaídas, que obligan a tratamientos repetidos. Los casos VPH 11 suelen evolucionar peor²⁵.

CONCLUSIONES

El impacto oncogénico del VPH en ambos sexos continúa creciendo e incluye a todos los tumores del tracto ano genital y a una fracción, todavía mal cuantificada, de los tumores de la cavidad oral, faringe y laringe. En todos los casos, los tipos virales centrales son el VPH 16 y el 18. El impacto potencial en las cohortes vacunadas podría teóricamente extenderse a todos los cánceres etiológicamente ligados a estas infecciones.

MENSAJES CLAVE

- **Etiología:** Los virus de la familia de los papilomas (VPH) y en particular el VPH 16, son agentes etiológicos en un número creciente de tumores: cáncer cervical, vulvar, vaginal, anal, cáncer de pene y cánceres de orofaringe, cavidad oral y quizás laringe.
- **Impacto:** Globalmente, estos tumores representan cerca del 10% de los cánceres de la mujer.
- **Oportunidades:** La tecnología VPH, adaptada a la prevención primaria (vacunación) y a la prevención secundaria (cribado) podría reducir dramáticamente el impacto de la mortalidad por los tumores asociados al VPH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Muñoz N, Castellsagué X, de Gonzalez AB, Gissmann L.: Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: 1–10.
2. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine* 2008; 26 Suppl 10: 1–16.
3. Wright TC, Bosch FX, Cuzick J, Schiller JT et al.: HPV Vaccines and screening in the prevention of cervical cancer. Conclusions from a 2006 workshop of international experts *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: 51–62.
4. Bosch FX, Wright TC, Ferrer E, Munoz N et al.: Prevention of Cervical Cancer: Progress and Challenges on HPV Vaccination and Screening. *Vaccine* 2008; 26 Suppl 10: 1–94.
5. IARC WG. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human Papillomaviruses. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2007; 90: 1–636.
6. Castellsague X, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med* 2002; 346: 1105–12.
7. Bosch FX, Albero G, Castellsague X.: Male circumcision, human papillomavirus and cervical cancer: from evidence to intervention. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2009; 35: 5–7.
8. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ et al.: Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med.* 2002; 346: 1105–12.
9. Larke N, Thomas SL, Dos Santos Silva I, Weiss HA .: Male circumcision and human papillomavirus infection in men: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis* 2011 ; 204: 1375–90.
10. Castellsagué X, Diaz M, Vaccarella S, de Sanjosé S et al.: Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical cancer: a pooled analysis of 26 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1023–31.
11. Miralles-Guri C, Bruni L, Cubilla AL, Castellsague X et al.: Human papillomavirus prevalence and type distribution in penile carcinoma. *J Clin Pathol* 2009; 62: 870–8.
12. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM et al. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in in situ and invasive disease. *Int J Cancer* 2005; 116: 606–16.
13. Bleeker MC, Heideman DA, Snijders PJ, Horenblas S et al.: Penile cancer: epidemiology, pathogenesis and prevention. *World J Urol* 2009; 27: 141–50.
14. Hampf M, Sarajuuri H, Wentzensen N, Bender HG et al.: Effect of human papillomavirus vaccines on vulvar, vaginal, and anal intraepithelial lesions and vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1361–8.

15. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, Schwartz SM et al.: Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer* 2004; 101: 281-8.
16. Palefsky J.: Human papillomavirus and anal neoplasia. *Curr HIV /AIDS Rep* 2008; 5: 78-85.
17. Goldie SJ, Kuntz KM, Weinstein MC, Freedberg KA et al.: The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for anal squamous intraepithelial lesions in homosexual and bisexual. *JAMA* 1999; 281:1822-9
18. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007; 356: 1944-56.
19. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 407-20.
20. Hong AM, Dobbins TA, Lee CS, Jones D et al. Human papillomavirus predicts outcome in oropharyngeal cancer in patients treated primarily with surgery or radiation therapy. *Br J Cancer* 2010; 103: 1510-7.
21. De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1048-56.
22. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM et al.: Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2009; 124: 1626-36.
23. Lacey CJ, Lowndes CM, Shah KV.: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine* 2006; 24S3: S3/35-41.
24. Castellsagué X, Cohet C, Puig-Tintoré LM, Acebes LO et al.: Epidemiology and cost of treatment of genital warts in Spain. *Eur J Public Health* 2009; 19: 106-10.
25. Wiatrak BJ, Wiatrak DW, Broker TR, Lewis L.: Recurrent respiratory papillomatosis: a longitudinal study comparing severity associated with human papilloma viral types 6 and 11 and other risk factors in a large pediatric population. *Laryngoscope* 2004; 114 (11 Pt 2 Suppl 104): 1-23.

2 INMUNOGENICIDAD, SEGURIDAD, EFICACIA, EFECTIVIDAD Y EFICIENCIA DE LAS VACUNAS VPH

*Dr. R. Cisterna (AMYS) (Coordinador),
Dra. I. Jimeno (SEMG), Dr. M. Quer (SEORL)*

Disponemos de dos vacunas profilácticas frente al virus del papiloma humano (VPH) (Tabla 1). Estas vacunas están compuestas por partículas semejantes a los virus nativos (VLPs). Se trata de estructuras esféricas conformadas a partir de la propiedad de autoensamblaje de la proteína L1, gen estructural inmunógeno mayor de la cápside viral, obtenida por recombinación génica en el laboratorio. Las VLPs son morfológica e inmunogénicamente similares a los viriones nativos, pero carecen de capacidad infectiva, replicativa y oncogénica al no poseer ADN viral. Cada VLP está constituida por 72 pentámeros de L1¹.

Tabla 1

Composición de las vacunas frente a VPH

Características	Vacuna	
	Bivalente	Tetravalente
Laboratorio	GlaxoSmithKline	Merck Research Laboratories SanofiPasteur/MSD
Nombre comercial	Cervarix®	Gardasil®
Principio activo	VLPs: 16, 18 (20, 20 µg)	VLPs: 6, 11, 16, 18 (20, 40, 40, 20 µg)
Sistema de expresión de la proteína L1	Baculovirus que utiliza células Hi-5 Rix4446 derivadas de Trichoplusia ni	Saccharomyces cerevisiae CANADE 3C-5 (Cepa 1895)
Adyuvante	Formulación AS04: 500 µg de hidróxido de aluminio y 50 µg de monofosforil lípido A	225 µg de hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo

1. INMUNOGENICIDAD

No se ha establecido ningún correlato inmune de eficacia clínica.^{2, 3, 4}

La inmunogenicidad inducida por tres dosis de Cervarix® ha sido evaluada de forma satisfactoria en 5.303 mujeres de 10 a 55 años de edad³. La respuesta de anticuerpos frente al VPH-16 y al VPH-18 fue determinada utilizando un ELISA tipo directo específico (versión 2, metodología MedImmune, modificada por GSK) que mostró correlación con ensayos de neutralización de pseudovirión (PBNA)³.

La inmunogenicidad de Gardasil® fue evaluada de forma satisfactoria en 20.132 chicas y mujeres de 9 a 26 años de edad, en 5.417 chicos y hombres de 9 a 26 años de edad y en 3.819 mujeres de 24 a 45 años de edad⁴. Se emplearon inmunoensayos específicos de tipo, inmunoanálisis competitivo basado en Luminex (cLIA)⁴.

En relación a la persistencia de la respuesta inmune las fichas técnicas de ambas vacunas^{3, 4} recogen los siguientes datos:

○ **Cervarix®:**

- En el estudio de Fase II (HPV-023) la respuesta inmune continuó siendo evaluada hasta los 101 meses. 87 sujetos en el grupo vacunado presentaron datos de inmunogenicidad con una media de 7,9 años de seguimiento después de la primera dosis. De estos sujetos, el 100% (95% IC: 95,8–100) permanecían seropositivos para VPH 16 y VPH 18 por la técnica ELISA, con un título geométrico medio (Geometric Mean Titers, GMT) de anticuerpos al menos 10 veces mayor que el

GMT medido por ELISA observado en mujeres que ya habían aclarado una infección natural por VPH.

○ **Gardasil®:**

- En los ensayos de Fase III en mujeres de 16 a 26 años, el 90%, 95%, 98% y 60% de los individuos que recibieron Gardasil® en la población por protocolo de inmunogenicidad fueron seropositivos en el cLIA frente a VPH 6, 11, 16 y 18, respectivamente, al final del ensayo.
- En el ensayo de Fase III en mujeres de 24 a 45 años, después de un seguimiento medio de 4,0 años, el 91,5%, 92,0%, 97,4% y 47,9% de los individuos que recibieron Gardasil® en la población por protocolo de inmunogenicidad fueron seropositivos en el cLIA frente a VPH 6, 11, 16 y 18, respectivamente.
- En el ensayo de Fase III en hombres de 16 a 26 años, después de un seguimiento medio de 2,9 años, el 88,9%, 94,0%, 97,9% y 57,1% de los individuos que recibieron Gardasil® en la población por protocolo de inmunogenicidad fueron seropositivos en el cLIA frente a VPH 6, 11, 16 y 18, respectivamente.

Ambas vacunas han demostrado generar una elevación rápida e intensa de los títulos de anticuerpos (respuesta anamnésica, memoria inmune) después de una dosis adicional intramuscular administrada a los 5 años del inicio de la vacunación en el caso de Gardasil®⁴ y a los 6,8 años después de la administración de la primera dosis en el caso de Cervarix®³. La memoria inmune es el marcador principal de

protección a medio / largo plazo según criterio de la Organización Mundial de la Salud⁵. Gardasil® la genera para los tipos vacunales⁶ y Cervarix® además para los no vacunales, 31 y 45⁷.

Existe un ensayo comparativo directo de inmunogenicidad entre las dos vacunas utilizando un mismo sistema de medición de anticuerpos, el test PBNA. Cervarix® ha demostrado generar niveles superiores de anticuerpos frente a Gardasil® para los tipos vacunales 16 y 18 en los tres grupos etarios estudiados, 18–25, 27–35 y 36–45 años en el mes siguiente a la última dosis del esquema vacunal y en el mes 36 post tercera dosis. Ambas vacunas muestran similar respuesta inmunitaria celular. El impacto clínico que esta diferencia pueda significar no ha sido aclarado^{8,9}.

Se determinaron en 828 sujetos vacunados con Gardasil® anticuerpos frente a tipos vacunales simultáneamente con cLIA y PBNA en los meses 7 / 18 / 24 y 36 post vacunación. Todos los casos negativos por cLIA para anti-VPH18 fueron positivos para PBNA¹⁰. Esto explicaría que en las mujeres previamente informadas por cLIA como “negativas” para anticuerpos VPH 18⁴ (ver párrafo previo de persistencia de respuesta inmune) se mantuviera a los cuatro años de seguimiento la eficacia al 100% frente a neoplasia intraepitelial de cérvix (CIN) 2+ / adenocarcinoma in situ (AIS)¹¹.

Ambas vacunas^{12,13} están aportando información inicial relativa a posibles esquemas de vacunación alternativos con menor número de dosis. Hasta que los ensayos específicos al respecto que se están iniciando ofrezcan resultados definitivos, la administración de ambas vacunas debe respetar escrupulosamente la pauta establecida de tres dosis.

2. EFICACIA

2a. Cervarix®

I. Fase III. Fin del estudio.

○ Mujeres de 15 a 25 años

Tabla 2

Eficacia clínica en población TVC naïve*¹⁴

Eficacia frente a CIN 3+ por tipos vacunales	100% (95% IC: 85,5–100)
Eficacia frente a AIS por tipos vacunales	100% (95% IC: 31,0–100)

*TVC naïve: Incluye a todos los sujetos vacunados, que recibieron al menos 1 dosis de la vacuna, que basalmente tuvieron citología normal, fueron ADN negativos para 14 tipos oncogénicos de VPH y seronegativos para VPH-16 y VPH-18.

Tabla 3

Eficacia clínica en población TVC¹⁴

Eficacia frente a CIN 3+ por tipos vacunales	45,7% (95% IC: 22,9–62,2)
Eficacia frente a AIS por tipos vacunales	76,9% (95% IC: 16,0–95,8)

*TVC: Incluye a todos los sujetos vacunados, que recibieron al menos 1 dosis de la vacuna, recuento de casos a partir del 1er día post-1ª dosis, cualquier citología en el reclutamiento.

○ Mujeres DNA- / Sero + para tipos vacunales

Tabla 4

Mujeres DNA- / Sero + para tipos vacunales*¹⁵

Eficacia frente a CIN2+	88,5% (96,1% IC: 10,8–99,8)
-------------------------	-----------------------------

*Población TVC usando el algoritmo de asignación de tipos VPH (TAA)

○ Eficacia frente a CIN 2+ por tipos no vacunales, población ATP-E

Tabla 5

Eficacia frente a CIN 2+ por tipos no vacunales, población ATP*¹⁶

Casos con o sin co-infección por tipos 16/18 de VPH	
VPH 31	87,5% (95% IC: 68,3–96,1)
VPH 33	68,3% (95% IC: 39,7–84,4)
VPH 39	74,9% (95% IC: 22,3–93,9)
VPH 45	81,9% (95% IC: 17,0–98,1)
Excluyendo casos co-infectados por tipos 16/18 de VPH	
VPH 31	84,3% (95% IC: 59,5–95,2)
VPH 33	59,4% (95% IC: 20,5–80,4)

*ATP: Población sin evidencia en el inicio de infección por el tipo de VPH analizado y que ha recibido las tres dosis de vacuna.

II. Extensión Fase II

Tabla 6

Cohorte brasileña, 1.113 mujeres de 15–25 años, VPH 16/18 DNA-/Sero – y citología normal al reclutamiento. 9,4 años de seguimiento¹⁷

Eficacia frente a infección persistente a 12 meses	100% (95% IC: 61,4–100)
Eficacia frente a CIN 1+	100% (95% IC: 45,2–100)
Eficacia frente a CIN 2+	100% (95% IC: –12,8–100)

III. Mujeres 15–25 años. En un seguimiento de al menos 60 días, la odds ratio (OR) de presentar CIN2+ (CIN2, CIN3, AIS o Cáncer Invasor) post-cirugía por CIN2+ fue de 0,24 (95%IC: 0,01–1,32) en las mujeres vacunadas (190) y de 2,01 (95%IC: 0,92–3,81) en las no vacunadas (264), lo que representa una eficacia frente a CIN2+ independientemente del tipo de VPH del 88,2% (95% IC: 14,8–99,7)¹⁸.

IV. Mujeres mayores de 26 años. 4 años de seguimiento. Población ATP.

Tabla 7

Mujeres mayores de 26 años. 4 años de seguimiento.

Eficacia en Población ATP* ¹⁹	
Eficacia frente a CIN1+ independientemente del estado serológico basal	91,1% (95% IC: 25,4–99,9)
Eficacia en análisis combinado frente a infección persistente a 6 meses / CIN 1+	81,1% (97,7% IC: 52,1–94,0)
Protección cruzada: Eficacia frente a infección persistente a 6 meses por VPH 31/45	77,6% (95% IC: 45,4–92,3)

*ATP: Población sin evidencia en el inicio de infección por el tipo de VPH analizado y que ha recibido las tres dosis de vacuna.

V. Mujeres 15-25 años. Seguimiento medio 47.4 meses

Tabla 8

Eficacia frente a VIN / VaIN 1+ por tipos vacunales²⁰.

Población ATP	75,1% (95% IC: 22,9–94,0)
Población TVC	73,1% (95% IC: 36,3–90,1)

VIN: neoplasia intraepitelial de vulva ; VaIN: neoplasia intraepitelial de vagina

ATP: Población sin evidencia en el inicio de infección por el tipo de VPH analizado y que ha recibido las tres dosis de vacuna.

TVC: Incluye a todos los sujetos vacunados que recibieron al menos una dosis de vacuna independientemente de su estatus de ADN para VPH, citología y estatus serológico basal.

VI. Cohorte de Guanacaste

Tabla 9

Eficacia frente a infección persistente anal VPH 16/18 determinada por una toma de DNA/VPH anal al final del seguimiento en mujeres 15 – 25 años. 4 años de seguimiento post-3^a dosis²¹.

Mujeres VPH naïve	83,6% (95% IC: 66,7–92,8)
Todas las mujeres	62,0% (95% IC: 47,1–73,1)

2b. Gardasil®

I. Datos en Mujeres

○ Fase III. Fin del estudio.

Tabla 10

Mujeres de 16 a 26 años, población por protocolo (PP).^{*22, 23}

Eficacia por tipos vacunales frente a:	
CIN 2	100% (95% IC: 94,7–100)
CIN 3	96,8% (95% IC: 88,1–99,6)
AIS	100% (95% IC: 30,9–100)
VaIN 2/3	100% (95% IC: 55,4–100)
VIN 2/3	100% (95% IC: 67,2–100)
VG	99% (95% IC: 96–100)

*PP: 3 vacunaciones en 1 año desde el reclutamiento, ninguna desviación mayor del protocolo y naïve al/los tipo(s) del VPH relevante(s) antes de la dosis 1 y durante 1 mes después de la dosis 3 (Mes 7). La eficacia se midió a partir de la visita del Mes 7.

VIN: neoplasia intraepitelial de vulva; VaIN: neoplasia intraepitelial de vagina

AIS: Adenocarcinoma in situ; VG: Verrugas Genitales.

Tabla 11

Eficacia en mujeres 16–26 años DNA – / Sero + para tipos vacunales.^{*4}

Prevención de enfermedades debido a la recurrencia del mismo tipo de VPH	
CIN 2/3–VIN–VaIN–VG	100% (95% IC: 62,8–100)

* Mujeres que recibieron al menos una dosis de vacuna con evidencia de infección previa con un tipo de VPH con un tipo de VPH incluido en la vacuna (seropositivas) no detectable al comienzo de la vacunación (PCR negativas).

Tabla 12

Eficacia en mujeres 16-26 años. Análisis en mujeres DNA (–) a 14 tipos de VPH / AR el día 0.

Eficacia frente a CIN 2+ por tipos no vacunales ²⁴ :	
VPH 31	70% (95% IC: 32–88)
VPH 31,45	59% (95% IC: 14–82)
VPH 31, 33, 45, 52, 58	33% (95% IC: 0,3–55)

AR: Alto riesgo

- En la extensión del seguimiento de la fase III a 7 años no aparecen en las cohortes vacunadas ningún caso de CIN, VIN o ValN asociado a los tipos vacunales 6, 11, 16, 18.²⁵
- Después de tratamiento

Tabla 13

Después de tratamiento cervical definitivo

Reducción del riesgo de recidiva y/o segunda lesión ²⁶	
Por cualquier tipo de VPH	47% (95% IC: 17–66)
Por tipos vacunales de VPH	74% (95% IC: <0–97)

Tabla 14

Después de tratamiento por VIN / ValN / VG

Reducción del riesgo de recidiva y/o segunda lesión ²⁶	
Por cualquier tipo de VPH	44% (95% IC: 14–64)
Por tipos vacunales de VPH	79% (95% IC: 53–92)

Tabla 15

Mujeres de 24–45 años con una media de seguimiento de 4 años

Eficacia frente a incidencia combinada de infección persistente, CIN y LGE (incluye verrugas, VIN y ValN) relacionados con tipos vacunales. Fin del estudio ²⁷	
PP	88,7% (95% IC: 78,1–94,8)
Población ITT	66,9% (95% IC: 4,3–90,6)

PP: 3 vacunaciones en 1 año desde el reclutamiento, ninguna desviación mayor del protocolo y naïve al/los tipo(s) del VPH relevante(s) antes de la dosis 1 y durante 1 mes después de la dosis 3 (Mes 7). La eficacia se midió a partir de la visita del Mes 7.

ITT: Mujeres independientemente de su estado basal de VPH en el día 1, que recibieron al menos una dosis de la vacuna y en las cuales el recuento de casos comenzó 1 mes después de la 1ª dosis.

LGE: Lesiones genitales externas, incluye verrugas genitales, VIN y ValN

II. Datos en Hombres

Tabla 16

Hombres heterosexuales. 16–26 años. Seguimiento 2,5 años

Resultados en PP²⁸

Eficacia frente a lesiones genitales externas (LGE) 90,4% (95% IC: 69,2–98,1)

LGE: incluye verrugas genitales y neoplasia intraepitelial de pene

Tabla 17

Hombres homosexuales. 16–26 años. 3 años de seguimiento

Resultados en PP²⁹

Eficacia frente a VG 100% (95% IC: 8,2–100)

Eficacia frente a AIN1+ 77,5% (95% IC: 39,6–93,3)

Reducción del riesgo de infección persistente por tipos vacunales 94,9% (95% IC: 80,4–99,4)

VG: verrugas genitales; AIN: Neoplasia intraepitelial de ano.

Tabla 18

Eficacia en prevenir el riesgo de recidiva en hombres homosexuales tratados de AIN3³⁰

Edad media: 38 años. Seguimiento medio 489 días

46,3% (95% IC: 19,1–64,4) con un riesgo equivalente de recidiva en vacunados de 0,53 (95% IC: 0,36–0,81).

III. Datos en hombres/mujeres

- En 1.781 hombres y mujeres VPH naïve de 16–19 años no se ha diagnosticado ningún caso de enfermedad VPH asociada a los 4 tipos vacunales a los 6 años de seguimiento post-vacunación con Gardasil[®]³¹.

IV. Otros datos

- Indicios consistentes de eficacia en la reducción de recidivas y/o segundas cirugías (73%) en un número limitado de pacientes operados por Papilomatosis Respiratoria Recurrente (PRR) y vacunados con Gardasil[®]^{32, 33}.

3. EFECTIVIDAD

Gardasil[®]

El programa público australiano de vacunación con Gardasil[®] iniciado en abril del 2007 y financiado en mujeres hasta los 26 años, que ha alcanzado en 3ª dosis una cobertura del 70%, ha publicado datos muy relevantes de impacto en la población general, en especial en lo relativo a verrugas genitales (VG), con predicción de “desaparición” en la población vacunada³⁴. Comparando los datos de 2007/8 con los de 2010/1, las consultas por VG se redujeron en mujeres menores de 21 años desde un 18,6% a un 1,9% y en hombres heterosexuales menores de 21 años de un 22,9% a un 2,9% (inmunidad de grupo). No se registró descenso significativo en mujeres de 30 años o más (OR 0,97; 95% IC 0,84–1,12), hombres heterosexuales de 30 años o más (OR 0,97; 95% IC 0,89–1,06) u hombres homosexuales (OR 0,95, 95% IC 0,85–1,07). Además, se observó un descenso significativo, 0,38 (95% IC: 0,61– 0,16) de resultados citológicos de lesión de alto grado en mujeres de menos de 18 años e indicios de reducción en mujeres de hasta 20 años³⁵.

4. SEGURIDAD

Después de que las vacunas frente al VPH superaran en las fases I, II y III de sus ensayos clínicos los controles de seguridad planteados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), los más altos nunca exigidos a una vacuna⁵, el control de seguridad sigue siendo muy riguroso en la fase actual de aplicación clínica, con alrededor de 120 millones de dosis distribuidas a nivel mundial de ambas vacunas, con mecanismos de farmacovigilancia permanentes muy activos tutelados por las principales Agencias Reguladoras Internacionales y por las Autoridades Sanitarias de cada país donde la vacuna es utilizada. Un seguimiento on-line de este proceso puede hacerse entre otras en las siguientes páginas web:

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
<http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/>
- National Health Service
<http://www.nhs.uk/conditions/hpv-vaccination/pages/safety.aspx>
- Agencia Europea del Medicamento (EMA)
<http://www.emea.europa.eu/>
- CDC & FDA
<http://www.fda.gov/BiologicalsBloodVaccines/SafetyAvailability/VaccineSafety>
- World Health Organization.
<http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>

Las reacciones adversas más frecuentes se dieron en el lugar de inyección y fueron transitorias y de intensidad leve o moderada.

Ningún acontecimiento adverso sistémico grave ha sido relacionado causalmente con la vacunación. Este perfil de seguridad se ha observado también en mujeres hasta 45 años²⁷ y en hombres²⁸ vacunados con Gardasil®. Se ha publicado una estimación de alta seguridad para Cervarix® en mujeres hasta 55 años³⁶. El detalle exhaustivo de los acontecimientos adversos registrados durante los ensayos clínicos y el seguimiento post-comercialización de ambas vacunas puede ser consultado en las respectivas fichas técnicas (FT)^{3,4}.

En el seguimiento de 189.629 mujeres que recibieron al menos una dosis de Gardasil® entre agosto de 2006 y marzo de 2008 no se registró ningún aumento de la tasa esperada de enfermedades autoinmunes, por lo que ninguna señal de vigilancia epidemiológica específica fue emitida³⁷.

En las mujeres vacunadas con Gardasil® y con Cervarix® que quedaron embarazadas durante el desarrollo clínico de la vacuna, no se observó una mayor proporción de resultados adversos en comparación con los observados en las embarazadas del grupo control^{38, 39}. Sin embargo, no se dispone de suficientes datos para indicar la vacunación durante el embarazo, y es recomendable evitar el embarazo hasta un mes después de la tercera dosis. Además, en caso de resultar embarazada con la vacunación ya iniciada, es aconsejable retrasar las dosis siguientes hasta la finalización del embarazo si el esquema global de vacunación a tres dosis en un año puede ser respetado, o reiniciar la vacunación después del parto^{38, 39}.

La administración durante el periodo de lactancia se ha evaluado específicamente para Gardasil®⁴, no observándose reacciones adversas ni en la madre ni en el lactante, ni interferencias en su inmunogenicidad, por lo que puede ser administrada durante la lac-

tancia. Los beneficios de aplicación de Cervarix® durante la lactancia deben superar los posibles riesgos³.

Una revisión exhaustiva de todos los informes de seguridad emitidos por las principales Agencias Nacionales e Internacionales concluye que la vacunación VPH ofrece un óptimo perfil de seguridad⁴⁰.

El seguimiento a largo plazo de las cohortes vacunadas^{17, 25} ha confirmado la ausencia de acontecimientos adversos graves relacionados causalmente con la vacunación.

La OMS no ha modificado su criterio ya expresado de apoyar estas conclusiones⁴¹.

Una actualización de todo lo relativo a seguridad de las vacunas en general, incluyendo vacunas VPH, ha sido publicada muy recientemente por integrantes del Observatorio Español para el Estudio de las Vacunas⁴².

5. EFICIENCIA

La OMS ha establecido que la vacunación VPH combinada con un cribado rediseñado es la estrategia más eficiente, en cualquier escenario, para la prevención del cáncer de cuello de útero⁴³. La discusión actual se centra en cómo la nueva carga de enfermedad asociada a VPH va a modificar la metodología de los modelos de eficiencia y sus conclusiones, especialmente cuando se estudia la incorporación de varones a los programas de la vacunación VPH, teniendo en cuenta que el precio de la vacuna sigue siendo la principal variable vinculada al coste/beneficio. La información más actual, que no considera la nueva carga de enfermedad asociada a VPH en varones, confirma el criterio establecido de que con coberturas altas

en mujeres (> 70%) y dada la inmunidad de rebaño previsible –ya demostrada inicialmente en Australia³⁴– vacunar a varones aportaría pequeños beneficios^{44, 45}. Pero por otro lado, asunciones bien basadas en las nuevas evidencias de causalidad VPH para algunos tumores, fundamentalmente ano y boca/faringe/laringe, indican que la vacunación a varones podría llegar a ser eficiente^{46, 47, 48}.

MENSAJES CLAVE

- Ambas vacunas son altamente inmunógenas, muy seguras y eficaces frente a lesiones preneoplásicas del tracto genital inferior femenino, mantenidas en el medio plazo post-vacunación.
- No se ha definido un correlato inmune de protección: ¿Qué nivel de anticuerpos es necesario para garantizar la eficacia?
- La vacuna tetravalente ha demostrado además eficacia frente a verrugas genitales en hombres y mujeres y frente a lesiones precursoras del cáncer anal en hombres.
- Ambas vacunas, especialmente la bivalente, han demostrado algún grado de protección cruzada frente a tipos no vacunales.
- La vacuna tetravalente ha demostrado efectividad en mujeres frente a verrugas genitales con impacto asociado en varones heterosexuales no vacunados (inmunidad de grupo, efecto poblacional).
- Si se consiguen altas coberturas, la vacunación frente al VPH combinada con un cribado rediseñado es altamente eficiente para la prevención poblacional del cáncer de cuello de útero.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zhou J, Sun XY, Stenzel DJ, Frazer IH.: Expression of vaccinia recombinant HPV 16 L1 and L2 ORF proteins in epithelial cells is sufficient for assembly of HPV virion-like particles. *Virology* 1991; 185: 251–57.
2. Stanley M.: Correlates of immune protection. Comunicación TC 4-5 a EUROGIN 2010. Monte Carlo.
3. Ficha Técnica de Cervarix®. Actualización Agosto 2011. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf. Acceso 13.10.11.
4. Ficha Técnica de Gardasil®. Actualización Agosto 2011. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2011/20110801107489/anx_107489_es.pdf. Acceso 13.10.11.
5. Pagliusi SR, Aguado MT.: Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine* 2004; 23: 569–78.
6. Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA et al.: Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007; 25: 4931–9.
7. Moscicki AB.: Anamnestic response elicited by a fourth dose of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in young women. Comunicación SS 3-4, EUROGIN 2010, Monte Carlo.
8. Einstein MH.: Comparison of immunogenicity of two prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccines in month 36. Ponencia SS 19-3 a EUROGIN 2011, Lisboa.
9. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A et al. : Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Human Vaccin* 2009; 5: 705–19.
10. Krajden M.: Does Merck CLIA accurately detect HPV-18 antibodies in vaccinated subjects? Ponencia 0-18.01 a 27 IPV Conference, Berlin 2011.
11. Ault K.: Impact of quadrivalent HPV (type 6, 11, 16, 18) vaccine on HPV 18 –related disease including adenocarcinoma of the cervix. Presentado en EBCOG 2008, Lisboa.
12. Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A, Herrero R et al.: Proof-of-Principle Evaluation of the Efficacy of Fewer Than Three Doses of a Bivalent HPV16/18 Vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:1444–51.
13. Krajden M, Cook D, Yu A, Chow R et al.: Human papillomavirus 16 (HPV 16) and HPV 18 antibody responses measured by pseudovirus neutralization and competitive Luminex assays in a two- versus three-dose HPV vaccine trial. *Clin Vaccine Immunol* 2011; 18: 418–23.
14. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U et al.: Overall efficacy of HPV 16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or higher cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 89–99.
15. Szarewski A, Poppe W, Skinner S, Wheeler C et al.: Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women aged 15-25 years with and without serological evidence of previous exposure to HPV-16/18. *Int J Cancer*. 2011 Aug 19. doi: 10.1002/ijc.26362. [Epub ahead of print].

16. Wheeler CM, Castellsagué X, Garland SM, Szarewski A et al.: Cross-protective efficacy of human papillomavirus (HPV) 16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and Precancer caused by non-vaccine oncogenic types: end-of-study (4 year) analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 100–110.
17. Naud P.: HPV-16/18 vaccine: Sustained immunogenicity and efficacy up to 9,4 years. Ponencia 0-18.04 a 27 IPV Conference, Berlin 2011.
18. Garland S.: Does the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine benefit women with cervical disease? Ponencia SS 9-3 a EUROGIN 2011, Lisboa.
19. Descamps D.: HPV-16/18 AS04-Adjuvanted vaccine efficacy in > 26 year old women after 4 year. Ponencia 0–18.06 a 27 IPV Conference, Berlin 2011.
20. Garland S.: Efficacy of the HPV-16/18 AS04-Adjuvanted vaccine against vulvar/vaginal intraepithelial neoplasia. Ponencia 0P-32.03 a 27 IPV Conference, Berlin 2011.
21. Kreimer AR, Gonzalez P, Katki HA, Porras C et al.: Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 862–870.
22. Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M et al.: A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (Types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. *Cancer Prev Res* 2009; 2: 868–79.
23. Dillner J for the Gardasil phase III investigators: Quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccine efficacy against low-grade genital disease. Comunicación O - 01.04 a la 25 IPV Conference, Malmö 2009.
24. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE et al.: The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16–26 years. *J Infect Dis* 2009; 199: 926–35.
25. Kjaer SK.: An evaluation of the long-term effectiveness, immunogenicity and safety of Gardasil TM in previously vaccinated women. Ponencia PS 2-6 a EUROGIN 2011, Lisboa. Ponencia P-01.36 a la 27 IPV Conference, Berlin 2011.
26. Joura E.: Impact of Gardasil® in Women who have Undergone Definitive Therapy. Ponencia OP 1-5 a ESGO 2009, Belgrade.
27. Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, Ferris D et al.: End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24–45 years of age. *Br J Cancer* 2011; 105: 28–37.
28. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED Jr et al.: Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med.* 2011; 364: 401–411.
29. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED et al.: HPV Vaccine against Anal HPV Infection and Anal Intraepithelial Neoplasia. *N Engl J Med.* 2011; 365: 1576–85.
30. Goldstone S.: Prevention of HG.AIN with quadrivalent HPV vaccination in MSM. Ponencia 0-18.08 a 27 IPV Conference, Berlin 2011.

31. Ferris D.: A long-term extension study of Gardasil in adolescents. Ponencia 0-18.05 a 27 IPV Conference, Berlin 2011.
32. Fromm T.: Laryngeal papillomatosis: Immunological and clinical responses to HPV vaccination. Ponencia 0-13.02 a 27 IPV Conference, Berlin 2011.
33. Hamsikova E.: Recurrent respiratory papillomatosis and HPV vaccination. Ponencia 0P-236 a 27 IPV Conference, Berlin 2011.
34. Read TR, Hocking JS, Chen MY, Donovan B et al.: The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect* 2011; 87: 544–7.
35. Brotherton JM, Fridman M, May CL, Chappell G et al.: Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet* 2011; 377: 2085–92.
36. Schwarz TF, Spaczynski M, Schneider A, Wysocki J et al.: Persistence of immune response to HPV-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. *Hum Vaccine* 2011; 7: 958–65.
37. Chao C, Klein NP, Velicer CM, Sy LS et al.: Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med* 2012; 271: 193–203.
38. Garland SM, Ault KA, Gall SA, Paavonen J et al.: Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: a combined analysis of five randomized controlled trials. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 1179–88.
39. Dana A, Buchanan KM, Goss MA, Seminack MM et al.: Pregnancy outcomes from the pregnancy registry of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 1170–78.
40. Agorastos T, Chatzigeorgiou K, Brotherton JM, Garland SM.: Safety of human papillomavirus (HPV) vaccines: a review of the international experience so far. *Vaccine* 2009; 27: 7270–81.
41. WHO position paper: Human papillomavirus vaccine. *Biologicals* 2009; 37: 338–44.
42. Picazo JJ, de Arístegui J, Astragoitia JM, Barranco D et al.: Evidencias científicas disponibles sobre la seguridad de las vacunas Vacunas 2011; 12: 3–34.
43. Ginsberg GM, Edejer TT, Lauer JA, Sepulveda C et al.: Screening, prevention and treatment of cervical cancer-A global and regional generalized cost-effectiveness analysis. *Vaccine* 2009; 27: 6060–79.
44. Brisson M, van de Velde N, Franco EL, Drolet M et al.: Incremental impact of adding boys to current human papillomavirus vaccination programs: role of herd immunity. *J Infect Dis* 2011; 204: 372–6.
45. Smith MA, Lew JB, Walker RJ, Brotherton JM et al.: The predicted impact of HPV vaccination on male infections and male HPV-related cancers in Australia. *Vaccine* 2011 29: 9112–22.
46. Palefsky JM.: Human papillomavirus-related disease in men: not just a women's issue. *J Adolesc Health*. 2010; 46 (4 Suppl): S12-9.
47. Elbasha EH, Dasbach EJ.: Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States. *Vaccine* 2010; 28: 6858–67.
48. Kim JJ.: Targeted human papillomavirus vaccination of men who have sex with men in the USA: a cost-effectiveness modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 845–52.

3 INDICACIONES Y RECOMENDACIONES DE LA VACUNACIÓN FRENTE AL VPH

*Dr. Javier Cortés (SEGO) (Coordinador),
Dr. Javier Cerdán (AECP), Dr. David Moreno-Pérez (AEP),
Dra. Esther Redondo (SEMERGEN)*

INDICACIONES

Las indicaciones de ambas vacunas están recogidas en sus respectivas fichas técnicas (FT), actualizadas ambas por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) el mes de agosto del año 2011^{1,2}.

Las indicaciones son las siguientes:

Vacuna bivalente (Cervarix[®], GlaxoSmithKline):

- Es una vacuna indicada¹ para la prevención de lesiones cervicales premalignas y cáncer de cérvix relacionados causalmente con determinados tipos oncogénicos del VPH.
- La indicación está basada en la demostración de la eficacia en mujeres de 15 a 25 años de edad tras la vacunación con Cervarix[®] y de la inmunogenicidad de la vacuna en niñas y mujeres de 10 a 25 años de edad.

Vacuna tetravalente (Gardasil[®], SanofiPasteurMSD):

- Es una vacuna indicada² a partir de los 9 años de edad para la prevención de:

- lesiones genitales precancerosas (cervicales, vulvares y vaginales) y cáncer cervical relacionados causalmente con ciertos tipos oncogénicos del VPH.
- verrugas genitales (condiloma acuminata) relacionadas causalmente con tipos específicos del VPH.
- La indicación está basada en la demostración de la eficacia de Gardasil® en mujeres de 16 a 45 años de edad y en hombres de 16 a 26 años de edad y en la demostración de la inmunogenicidad de Gardasil® en niños/niñas y adolescentes de 9 a 15 años de edad.

En Estados Unidos (EE.UU), el 22 de diciembre de 2010, la Food and Drug Administration (FDA) amplió la indicación de Gardasil®³ para la prevención de cáncer anal causado por VPH 16 y 18, así como la prevención de neoplasia anal intraepitelial (AIN) de cualquier grado causada por VPH 6, 11, 16 y 18 en hombres y mujeres de 9 a 26 años de edad. El 27 de octubre de 2011 el Advisory Committee for Immunization Practices (ACIP) del Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE.UU ha establecido la recomendación del uso de Gardasil® para la prevención de verrugas genitales, lesiones pre-cancerosas anales y cáncer anal de forma sistemática en varones de 11-12 años y ha recomendado su administración en varones de 13 a 21 años no vacunados previamente o que no hubieran completado la pauta de tres dosis. Se recuerda que la vacunación está autorizada en varones a partir de los 9 años de edad y hasta los 26, según criterio médico⁴.

La EMA en la actualización de la FT de Gardasil® de agosto 2011² ha aprobado su indicación para la prevención de verrugas genitales en varones de 9 a 26 años y ha incluido los resultados de los estudios de eficacia en la prevención del cáncer anal.

Debe recordarse que:

- Ambas vacunas tienen una indicación exclusivamente profiláctica, sin efecto terapéutico sobre cualquier patología causada por VPH.
- Es necesario que el esquema de vacunación con tres dosis (0, 1 y 6 meses para Cervarix[®], 0, 2 y 6 meses para Gardasil[®]) sea respetado para garantizar la máxima eficacia vacunal, con estas particularidades:
 - Cervarix[®]: En el caso de que se requiera flexibilidad en el esquema de vacunación, se puede administrar la segunda dosis entre 1 y 2,5 meses después de la primera dosis y la tercera dosis entre 5 y 12 meses después de la primera dosis¹.
 - Gardasil[®]: Si es necesario un régimen de vacunación alternativo, la segunda dosis debe ser administrada al menos un mes después de la primera dosis y la tercera dosis debe ser administrada al menos 3 meses después de la segunda dosis. Las tres dosis deben ser administradas dentro de un periodo de 1 año².
- Ambas vacunas han demostrado su compatibilidad, es decir, ausencia de interferencias en el perfil de inmunogenicidad y seguridad vacunal, cuando son coadministradas en un lugar de inyección diferente con las vacunas de hepatitis A y B, poliomielitis, difteria, tétanos y tosferina^{1,2}. También se ha demostrado compatibilidad de ambas vacunas con la vacuna tetravalente antimeningocócica y con la vacuna Tdpa de baja carga antigénica^{5, 6, 7, 8}.

- No se recomienda su administración en embarazadas.
- Como en todo acto de vacunación, debe mantenerse un periodo de observación de al menos 15 minutos después de la administración de la vacuna.
- No hay datos que documenten la intercambiabilidad entre ambas vacunas, por lo que no se recomienda esta práctica.
- Otras limitaciones de su administración (individuos inmunocomprometidos) pueden ser consultadas en las FT^{1,2}.
- Las mujeres vacunadas deben continuar con su programa de prevención secundaria del cáncer de cuello de útero, rediseñado según recomendaciones específicas⁹.

RECOMENDACIONES DEL GRUPO ESPAÑOL DE CONSENSO

Dos escenarios de aplicación clínica de la vacunación frente al VPH, y de las vacunas en general, son posibles:

1. Práctica asistencial: La atención en la consulta de un profesional sanitario está dirigida prioritariamente a ofrecer una asistencia eficaz para la persona que es asistida y que garantice, a nivel individual, la mejor oferta de salud, dentro de los límites que las evidencias disponibles definen y la buena práctica aconseja.

2. Salud Pública: Desde esta perspectiva, los criterios de eficiencia, entre otros, presiden las actuaciones. El coste / beneficio de una vacunación debe estar garantizado para que su inclusión en un programa público de vacunación pueda ser justificado y sostenido.

Puede concluirse que en el ejercicio diario de la asistencia médica la eficacia es el objetivo y en la planificación de las estrategias de Salud Pública es la eficiencia. Las vacunas pueden contar con recomendaciones diferentes a tener en cuenta según el nivel en el que se esté trabajando: que una vacuna no esté en las recomendaciones públicas no significa que no pueda ser recomendada en la práctica clínica diaria.

La sólida recomendación del profesional sanitario¹⁰, centrada en la seguridad y la eficacia de las vacunas –las dos cuestiones de máximo interés por parte de las personas que recaban información vacunal¹¹– es la variable que más influye, con diferencia notable, en la decisión de estas personas para ser vacunadas. Además es necesario que mejoren los niveles de información y conocimiento sobre la carga de enfermedad relacionada con el VPH, en especial en varones¹². Es probable que toda esta actuación proactiva de recomendación no se realice en España de forma muy adecuada, actitud asistencial que debería ser corregida¹³.

Tomando todo esto en consideración, este Grupo Español de Consenso, habiendo analizado la calidad de la evidencia de los estudios existentes hasta la fecha (noviembre 2011) y la fuerza de la recomendación derivada (metodología GRADE)¹⁴, establece –con el grado de consenso interno expresado según niveles– las siguientes recomendaciones acerca de la vacunación frente al VPH en nuestro medio:

I. Mujeres

- 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, consenso interno E).

- 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, consenso interno E).
- Valoración individualizada de vacunación a mujeres de más de 26 años (calidad de la evidencia B, recomendación débil a favor, consenso interno E).
- Recomendación de vacunación a mujeres después de tratamiento de lesiones intraepiteliales de cuello de útero, vagina y vulva o de verrugas genitales (calidad de la evidencia B, recomendación fuerte a favor, consenso interno E).

El cribado citológico y/o virológico no es una condición previa para la decisión de vacunar. No obstante debe garantizarse que la mujer está siguiendo adecuadamente su protocolo de cribado (calidad de la evidencia A, recomendación fuerte a favor, consenso interno E).

La vacunación de mujeres hasta 26 años, con máxima prioridad en el grupo etario de 9 a 14 años, combinada con un cribado rediseñado, es altamente eficiente en cualquier escenario epidemiológico¹⁵ 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.

II. Hombres

- 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, consenso interno O).
- 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, consenso interno E).

MENSAJES CLAVE

- Vacunar frente al virus del papiloma humano es una acción preventiva oncológica prioritaria.
- Alcanzar altas coberturas en la aplicación de esta vacuna es un objetivo primordial, en especial en niñas entre 9 y 14 años.
- Vacunación y cribado rediseñado aplicados conjuntamente con altas coberturas constituyen una estrategia altamente efectiva y eficiente para la prevención del cáncer de cuello de útero.
- La educación de profesionales sanitarios y de la población general en los aspectos relativos a la vacunación VPH y a las nuevas estrategias de cribado sigue siendo necesaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Cervarix® (EPAR, última actualización: agosto 2011). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf (último acceso: 08.09.2011).
2. Ficha técnica de Gardasil® (EPAR, última actualización: agosto 2011). Disponible en: http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2011/20110801107489/anx_107489_es.pdf (último acceso: 08.09.2011).
3. Ficha técnica Gardasil (FDA, última actualización: 22 diciembre 2010). Disponible en: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm237941.htm> (último acceso: 08.09.2011).
4. Disponible en: http://cdc.gov/media/releases/2011/a1025_ACIP_hpv_Vote.html (último acceso 29.10.2011).
5. Arguedas A, Soley C, Loaiza C, Rincón G et al: Safety and immunogenicity of one dose of MenACWY-CRM, an investigational quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine, when administered to adolescents concomitantly or sequentially with Tdap and HPV vaccines. *Vaccine* 2010; 28: 3171–9.
6. Vesikari T, Van Damme P, Lindblad N, Pfletschinger et al.: An open-label, randomized, multicenter study of the safety, tolerability, and immunogenicity of quadrivalent human papillomavirus (types 6/11/16/18) vaccine given concomitantly with diphtheria, tetanus, pertussis, and poliomyelitis vaccine in healthy adolescents 11 to 17 years of age. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 314–31.
7. Garcia-Sicilia J for the HPV Vaccine Adolescent Study Investigators Network: Immunogenicity and safety of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine coadministered with combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus vaccine to girls and young women. *J Adolesc Health* 2010; 46: 142–51.
8. Wheeler CM, Harvey BM, Pichichero ME, Simon MW et al.: Immunogenicity and Safety of Human Papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted Vaccine Coadministered With Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis Vaccine and/or Meningococcal Conjugate Vaccine to Healthy Girls 11 to 18 Years of Age: Results From a Randomized Open Trial. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: e225–34.
9. Cortés J, Martínón-Torres F, Ramón y Cajal JM, Gil A, et al.: Prevención primaria y secundaria de los cánceres de cuello de útero y vulva: Recomendaciones para la práctica clínica. *Prog Obstet Ginecol* 2010; 53 (Supl 1): 1–19.
10. Rosenthal SL, Weiss TW, Zimet GD, Ma L et al.: Predictors of HPV vaccine uptake among women aged 19–26: Importance of a physician recommendation. *Vaccine* 2011; 29: 890–5.
11. Cortés J.: Predictors of a mother's willingness to support HPV vaccination. Comunicación P-32.17 a la 27 IPV. Berlin. 09.2011.

12. Reiter PL, McRee AL, Kadis JA, Brewer NT.: HPV vaccine and adolescent males. *Vaccine* 2011; 29: 5595–5602.
13. Cortés-Bordoy J, Martínón-Torres F, Ramón y Cajal JM, Ferret G et al.: Considerations on the clinical application of the human papillomavirus vaccine in Spain. *Hum Vaccin* 2011; 7: 585–9.
14. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M et al.: GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328: 1490.
15. Cortés J, Coordinador: Oncoguía SEGO: Cáncer de Cuello Uterino. Guía práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO. Octubre 2008. ISBN Vol. 1: 978-84-612-7418-2.
16. Ginsberg GM, Edejer TT, Lauer JA, Sepúlveda C from the World Health Organization, Health Systems Financing Unit, Geneva, Switzerland.: Screening, prevention and treatment of cervical cancer- A global and regional generalized cost-effectiveness analysis. *Vaccine* 2009; 27: 6060–79.

CONFLICTO DE INTERESES

XB ha recibido de GSK y SPMSD honorarios por conferencias y asesorías, bolsas de viaje y becas de investigación.

RC ha recibido de GSK y SPMSD honorarios por conferencias, bolsas de viaje y becas de investigación y honorarios por asesorías de SPMSD.

DM-P ha recibido de GSK y SPMSD honorarios por conferencias y bolsas de viaje y becas de investigación de GSK.

ER ha recibido bolsas de viaje de GSK y SPMSD, honorarios por conferencias de SPMSD y becas de investigación de GSK.

JCo ha recibido honorarios por conferencias y bolsas de viaje de GSK y SPMSD y honorarios por asesorías de SPMSD.

- El Grupo de Consenso agradece a SanofiPasteurMSD el apoyo logístico brindado que ha hecho posible la redacción de este Documento. SanofiPasteurMSD no ha intervenido en su redacción.
- Ningún miembro del Grupo ha recibido honorarios por su participación en el trabajo de discusión y redacción de este Consenso 2011.

