

¿Por qué debemos vacunar?

20/12/2018

Situación mundial

Las infecciones mucosas por el VPH son las enfermedades de transmisión sexual más frecuentes. Hasta un 70% de las mujeres sexualmente activas se infectarán al menos una vez en algún momento de sus vidas. Se estima que están infectadas el 10-11% de las mujeres en todo el mundo, especialmente las que viven en países de baja renta³. En cuanto a los cánceres, la Organización Mundial de la Salud estima que anualmente aparecen en mujeres 630.000 nuevos casos y se producen 266.000 muertes⁴.

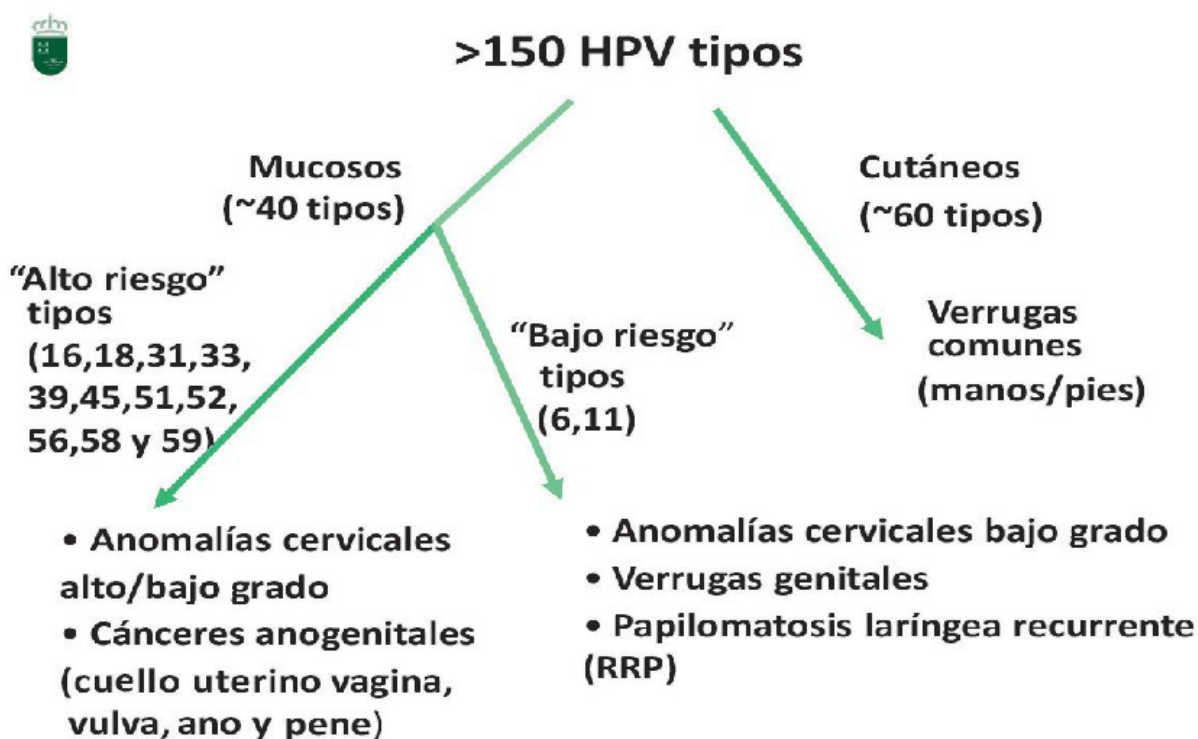
El VPH puede vivir sobre la piel o sobre las mucosas, incluidas las del aparato genital, pasando desapercibido para la persona que está infectada. La mayoría de las personas desconocen que están infectadas, y en más del 90% de ellas, sin saber por qué, la infección desaparece en menos de 2 años sin ningún tratamiento. Mientras dura la infección, el virus puede provocar lesiones benignas transitorias en el cuello del útero. Por tanto, el VPH no causa problemas de salud en la mayoría de las personas. En infrecuentes ocasiones, las infecciones por virus de «alto riesgo» persisten en el organismo. Son estas infecciones persistentes las que pueden causar cáncer. Se estima que solo el 1-2% de todas las mujeres que se infecten por un virus de «alto riesgo» desarrollarán, si no se realizan las revisiones ginecológicas periódicas, lesiones precancerosas que podrían acabar en un cáncer de cuello uterino. Puede afirmarse, por tanto, que el cáncer causado por el VPH es una complicación muy poco frecuente de una infección frecuente, y que la infección por el virus es condición necesaria, pero no suficiente, para el cáncer cervical. Este cáncer no es el más frecuente en las mujeres españolas, aunque sí es el segundo en las mujeres de 15 a 44

años. Aproximadamente se producen en España 2100 casos de cáncer de cuello de útero al año, y fallecen por esa causa alrededor de 700 mujeres, con una edad media de 60 años.

Por otra parte, algunos cánceres orofaríngeos, en especial los ubicados en las amígdalas del paladar y en el anillo de Waldeyer, también estarían asociados con infecciones de la cavidad oral por genotipos de alto riesgo.

Figura 1.

Sintomatologías del virus del papiloma humano



Grupos que deben recibir la vacuna

20/12/2018

A priori, podrían vacunarse todas aquellas personas en las que

la vacuna está indicada en su ficha técnica.

Desde la perspectiva de salud pública, la vacunación más eficiente es la de las mujeres antes de iniciar las relaciones sexuales, ya que dispondrán de una excelente protección antes de contactar con el VPH.

La vacuna frente al VPH está incluida, de manera gratuita, en los calendarios de vacunación de todas las comunidades autónomas, y se administra en la preadolescencia, entre los 11 y los 12 años.

Algunas comunidades autónomas incluyen en sus programas de vacunación a las mujeres con lesiones precancerosas de alto grado que van a ser tratadas, o ya lo han sido, con técnicas quirúrgicas, pues en ellas es alto el riesgo de reinfección por el mismo o distinto virus, o de reactivación por el virus causal.

Eficacia y efectividad de la vacuna

20/12/2018

En los ensayos clínicos, las vacunas han mostrado una eficacia del 100% frente a las lesiones precancerosas (CIN3) causadas por los tipos de virus incluidos en ellas. En estudios poblacionales una vez que las vacunas se están utilizando sistemáticamente en los programas de vacunación de Australia⁵, Canadá⁶, Inglaterra⁷, Dinamarca⁸, Suecia⁹ y los Estados Unidos¹⁰, entre otros, ambas vacunas han demostrado una alta efectividad, reduciendo de manera muy significativa el número de infecciones nuevas causadas por el VPH y de lesiones

precancerosas¹¹, que suponen el paso previo para desarrollar un cáncer. Debido al largo periodo que transcurre entre la infección por un virus de alto riesgo y la aparición de cáncer invasor de cuello de útero, aún no se ha podido demostrar el efecto preventivo de las vacunas para reducir el número de nuevos diagnósticos.

Las vacunas de cuatro y de nueve genotipos (Gardasil® y Gardasil 9®) han mostrado una alta eficacia en la prevención de las lesiones genitales externas (condilomas acuminados) y de las lesiones precancerosas genitales, tanto en hombres como en mujeres. La vacuna de dos genotipos (Cervarix®) también es muy eficaz en la prevención de las lesiones genitales en ambos sexos. En las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana, la vacuna ha inducido una buena producción de anticuerpos frente a los VPH 16 y 18.

Hasta ahora, las vacunas de dos y cuatro genotipos han mantenido su eficacia más allá de los 10-12 años desde la vacunación^{12,13}, pero los laboratorios fabricantes están comprometidos a seguir evaluando la duración de la protección a largo plazo. Además, las vacunas han demostrado un cierto grado de protección frente a virus de alto riesgo no incluidos en la vacuna, así como una «inmunidad de rebaño» de la que se benefician los contactos no vacunados de las mujeres vacunadas¹⁴.

Información ampliada

20/12/2018

▪ World Health Organization. Human papillomavirus (HPV)

and cervical cancer. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/>

- Institut Català d'Oncologia. Information Centre on HPV and cancer. Disponible en: <http://www.hpvcentre.net/>
- Centers for Disease Control and Prevention. Información básica sobre los cánceres asociados al VPH. Disponible en: <http://www.cdc.gov/spanish/cancer/hpv/basicinfo/>
- Centers for Disease Control and Prevention. Human papillomavirus. Disponible en: <http://www.cdc.gov/hpv/>
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Revisión del programa de vacunación frente al virus del papiloma humano. Informes, estudios e investigación, 2013. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/PapilomaVPH.pdf>
- Consejería de Sanidad de la Región de Murcia. Vacuna para prevenir el cáncer del cuello de útero. Disponible en: http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/122830-triptico_vph.pdf

Vacunación

20/12/2018

Vacunas disponibles

En España se dispone de tres vacunas profilácticas, las tres recombinantes, sin virus vivos, que contienen la proteína de superficie del virus, L1, obtenidas por técnicas de ingeniería recombinante (tabla 2). Estas proteínas purificadas proceden de los tipos de virus más frecuentemente aislados en los genitales, y al no estar constituidas por virus enteros no

pueden replicarse en el organismo ni producir infección. Incluyen en su composición adyuvantes para potenciar la respuesta inmunitaria y hacerla duradera. Las vacunas no contienen antibióticos ni conservantes. Se recomienda que el esquema completo de vacunación se realice con la misma vacuna.

Las vacunas no eliminan la infección por los virus 16 y 18 si se ha adquirido con anterioridad. Por ello, el momento idóneo para vacunarse es antes de haber comenzado las relaciones sexuales, puesto que estas personas aún no han estado expuestas al VPH.

Tabla 2.

Vacunas frente al virus del papiloma humano disponibles en España

	Cervarix®	Gardasil®	Gardasil 9®
Fabricante	GSK	MSD	MSD
Tipo de vacuna	L1 de VPH 16 y 18	L1 de VPH 6,11,16 y 18	L1 de VPH 6,11,16, 18,31,33,45,52 y 58
			30 µg de VPH 6
			40 µg de VPH 11
		40 µg de VPH 16	60 µg de VPH 16
	20 µg de VPH 16	20 µg de VPH 18	40 µg de VPH 18
Concentración	20 µg de VPH 18	20 µg de VPH 6	20 µg de VPH 31
		40 µg. de VPH 11	20 µg de VPH 33
			20 µg de VPH 45
			20 µg de VPH 52
			20 µg de VPH 58

Adyuvante	AS04: 500 µg de Al(OH) ₃ 50 µg de 3-deacetilado monofosforil lípido A	Aluminio: 225 µg dehidroxifosfato sulfato de aluminio	Aluminio: 500 µg dehidroxifosfato sulfato de aluminio
Sustrato de tecnología recombinante	Expresión en baculovirus mediante infección de Trichoplusia ni	Expresión en Saccharomyces cerevisiae (levadura)	Expresión en Saccharomyces cerevisiae (levadura)
Edades de participantes en ensayos clínicos	Sujetos a partir de los 9 años de edad	Mujeres de 9-45 años Hombres de 9 a 26 años	Mujeres de 9-26 años Hombres de 9 a 26 años
Esquema recomendado de vacunación (EMA)	0, 1, 6 meses 9 a 14 años: 0 y 6 meses Flexibilidad de dosis (13 meses)	0, 2, 6 meses 9 a 13 años: 0 y 6 meses	0, 2, 6 meses 9 a 14 años: 0 y 6 meses
Países/regiones en los que se ha ensayado en fase II	Brasil, Europa y EE.UU.	Brasil y Norteamérica	Asia-Pacífico, Europa, Norteamérica y Latinoamérica
Países/regiones en los que se ha ensayado en fase III	Norteamérica, Latinoamérica, Europa y Asia-Pacífico	Norteamérica, Latinoamérica, Europa y Asia-Pacífico	Africa, Asia-Pacífico, Europa, Norteamérica y Latinoamérica

Indicaciones EMA 2018	Prevención de CIN 2-3, de VIN 2-3, VaIN 2-3, cáncer de cuello uterino causado por tipos 16 y 18 y cáncer anal	Prevención CIN 2-3, cáncer de cuello uterino, VIN 2-3, VaIN 2-3, cáncer anal y verrugas genitales causadas por tipos 6,11,16 y 18	Prevención CIN 2-3, cáncer de cuello uterino, VIN 2-3, VaIN 2-3, cáncer anal y verrugas genitales causadas por tipos 6,11,16, 18, 31,33,45,52 y 58
--------------------------	--	---	--

CIN: Neoplasia intraepitelial cervical.

VIN: Neoplasia intraepitelial vulvar.

VaIN: Neoplasia intraepitelial vaginal

Bibliografía

20/12/2018

1. Zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers – a brief historical account. *Virology*. 2009;384:260-5.
2. Alemany L, Pérez C, Tous S, Llobart-Bosch A, Lloveras B, Lerma E, et al. Human papillomavirus genotype distribution in cervical cancer cases in Spain. Implications for prevention. *Gynecol Oncol*. 2012;124:512-7.
3. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*. 2012;30(Suppl 5):F12-23.
4. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. *Wkly Epidemiol*

Rec. 2017;92:241-68.

5. Chow E, Danielewski J, Fehler G, Tabrizi S, Law M, Bradshaw CS, et al. Human papillomavirus in young women with Chlamydia trachomatis infection 7 years after the Australian human papillomavirus vaccination programme: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:1314-23.
6. Smith L, Strumpf E, Kaufman J, Lofters A, Schwandt M, Lévesque L. The early benefits of human papillomavirus vaccination in cervical dysplasia and anogenital warts. *Pediatrics.* 2015;133:e1131.
7. Mesher D, Panwar K, Thomas S, Beddows S, Soldan K. Continuing reductions in HPV 16/18 in a population with high coverage of bivalent HPV vaccination in England: an ongoing cross-sectional study. *BMJ Open.* 2016;6:e009915.
8. Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Junge J, Munk C, Kjaer S. Incidence of cervical lesions in Danish women before and after implementation of a national HPV vaccination program. *Cancer Causes Control.* 2014;25:915.
9. Herweijer E, Sundström K, Ploner A, Uhnoo I, Sparén P, Arnheim-Dahlström L. Quadrivalent HPV vaccine effectiveness against high-grade cervical lesions by age at vaccination: a population-based study. *Int J Cancer.* 2016;138:2868-74.
10. Markowitz L, Liu G, Hariri S, Steinau M, Dunne E, Unger E. Prevalence of HPV after introduction of the vaccination program in the United States. *Pediatrics.* 2016;137:e20151968.
11. Kjaer S, Nygard M, Dillner J, Brooke Marshall J, Radley D, Li M, et al. A 12-year follow-up on the long-term effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in 4 Nordic countries. *Clin Infect Dis.* 2018;66:339-45.
12. Lehtinen M, Lagheden C, Loustarinen T, Eriksson T, Apter D, Harjula K, et al. Ten-year follow-up of human papillomavirus vaccine efficacy against the most stringent cervical neoplasia end-point-registry-based

follow-up of three cohorts from randomized trials. *BMJ Open*. 2017;7:e015867.

13. World Health Organization. Meeting of the Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 7-8 June 2017. *Wkly Epidemiol Rec*. 2017;92:393-403.
14. Garland S, Kjaer S, Muñoz N, Block S, Brown D, DiNubile M, et al. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. *Clin Infect Dis*. 2016;63:519-27.
15. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Ponencia de Programa y Registro de Vacunación. Revisión del programa de vacunación frente al virus del papiloma humano. Informes, Estudios e Investigación; 2013.
16. Mesher D, Soldan K, Lehtinen M, Beddows S, Brisson M, Brotherton JM, et al. Population-level effects of human papillomavirus vaccination programs on infections with non vaccine types. *Emerg Infect Dis*. 2016;22:1732-40.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Human papillomavirus vaccination coverage among adolescent girls, 2007-2012, and postlicensure vaccine safety monitoring, 2006-2013 – United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62:591-5.
18. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. United Kingdom. Cervarix HPV vaccine: update on UK safety experience at end of 4 years use in the HPV routine immunisation programme. December 2012. Disponible en: <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/547307f540f0b6131200003d/con213228.pdf>
19. Australian Government. Enhanced school-based surveillance of acute adverse events following immunization with human papillomavirus vaccine in males and females, 2013. May 2015. Disponible en: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/medicine-review-school-based-surveillance-immunisation-with-human-papillomavirus-vaccine.pdf>

20. World Health Organization. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 11-12 December 2013. Wkly Epidemiol Rec. 2014; 89:53-60.
 21. Stillo M, Carrillo Santiesteve P, Lopalco P. Safety of human papillomavirus vaccines: a review. Exp Opin Drug Safety. 2015;14:697-712.
 22. European Medicines Agency. Review concludes evidence does not support that vaccines cause CRPS or POTS. November 2015. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/11/news_detail_002429.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
 23. World Health Organization. Information sheet. Observed rate of vaccine reactions. Human Papilloma Virus Vaccine. June 2012.
-

Seguridad

20/12/2018

La seguridad de las vacunas frente al VPH se monitoriza por parte de la industria farmacéutica antes y después de la comercialización, y una vez iniciada esta, también por parte de las instituciones de salud pública nacionales, los organismos regulatorios y el estamento universitario. La vigilancia de la seguridad es de tipo activo y pasivo.

Hasta la fecha se han administrado más de 270 millones de dosis en todo el mundo¹⁵ y se han publicado los datos de seguimiento a largo plazo de los Centers for Disease Control and Prevention de los Estados Unidos (Vaccine Adverse Events Report System y Vaccine Safety Datalink)¹⁷ y de los registros poblacionales del Reino Unido¹⁸ y Australia¹⁹. Del análisis de

todos ellos se desprende que las vacunas son muy seguras²⁰.

Una reciente revisión²¹ llevada a cabo por el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades no ha encontrado en mujeres vacunadas, respecto de las no vacunadas, un mayor porcentaje de efectos adversos graves, enfermedades clínicamente relevantes, nuevas enfermedades crónicas o autoinmunitarias, síndrome de Guillain-Barré ni fenómenos de tromboembolia. La European Medicines Agency²² ha emitido un informe en el que concluye que no se ha encontrado una asociación causal entre las vacunas frente al VPH y el síndrome de dolor regional complejo ni el síndrome de taquicardia postural ortostática. Las vacunas también son seguras al administrarlas a personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana.

La monitorización de la seguridad no ha finalizado, ya que los estudios de vigilancia se prolongarán durante varios años más con el objetivo de detectar aquellos efectos adversos que pudieran aparecer varios años después de recibir la vacuna.

Efectos secundarios

Los efectos adversos más comúnmente encontrados tras la vacunación son locales de carácter transitorio y otros generales del tipo de desmayo (síncope vaso-vagal) como manifestación psicógena al propio acto vacunal, fiebre, malestar y dolor de cabeza. Las frecuencias de los efectos adversos locales y generales tras la recepción de ambas vacunas en la vigilancia antes y después de la comercialización están disponibles en las hojas de información de la Organización Mundial de la Salud²³.

Contraindicaciones

No se debe administrar la vacuna en personas con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los

excipientes en ella contenidos. Se pospondrá su administración en caso de padecimiento de procesos febriles agudos. Aunque hasta ahora no se ha demostrado ningún efecto adverso en la gestante ni en el recién nacido tras la administración durante el embarazo, se recomienda no utilizarla en las mujeres gestantes.