



**Escuela de Enfermería de Ávila, centro adscrito a la
Universidad de Salamanca**

TRABAJO FIN DE GRADO

**REALIDAD Y NUEVOS HORIZONTES DE LA VACUNA
DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO**

Titulación: Grado de Enfermería

Estudiante: Nuria García Gómez

Tutor: M^a Teresa Meneses Jiménez

Fecha: Enero 2013

INDICE

RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN	2
Objetivo	4
MATERIAL Y MÉTODOS	4
Palabras clave.....	4
RESULTADOS	5
Indicaciones de la vacuna del VPH	5
Sobre los Efectos adversos y Seguridad de la Vacuna del VPH	6
Inmunogenicidad o protección frente al VPH.....	8
Eficacia a corto y medio plazo	10
Impacto sanitario y económico de la vacunación en España.....	15
Conocimientos y opinión sobre la vacuna. Factores que influyen en no completar la pauta.	17
Papel de la enfermera	19
CONCLUSIONES	20
BIBLIOGRAFÍA	21
ANEXOS.....	24
ANEXO I	24
Tabla 1.	24
ANEXO II.....	25
Tabla 2.	25
Tabla 3.	25
Tabla 4.	25
ANEXO III	26
Tabla 5	26

RESUMEN

La vacuna frente al VPH es la primera vacuna destinada a la prevención del cáncer inducido por un virus, el CCU (problema de salud pública mundial), y de lesiones precursoras. Disponemos de 2 vacunas profilácticas: Gardasil® (frente a VPH 6, 11, 16 y 18) y Cervarix® (frente a VPH 16 y 18).

El trabajo consiste en una revisión bibliográfica que tiene como objetivo conocer la situación que vive actualmente la vacuna del VPH en España, utilizando como palabras clave virus, vacuna y papiloma humano.

Ambas vacunas han evidenciado su seguridad, inmunogenicidad y eficiencia, igualmente han demostrado su eficacia frente a los genotipos vacunales en pacientes sin exposición previa, por lo que la vacunación a niñas antes del inicio de las relaciones sexuales es el principal objetivo de los programas de inmunización; también han demostrado protección cruzada frente a tipos no vacunales.

Vacunar a mujeres de hasta 26 años es una estrategia preventiva oncológica prioritaria. Recientemente la EMA ha aprobado el uso de Gardasil® en varones de 9 a 26 años, para la prevención de VG externas; el debate actual se centra en la inclusión o no de varones en la vacunación sistemática.

La vacunación sigue haciendo necesaria la educación sanitaria (importante labor enfermera), así como el cribado. Altas coberturas vacunales junto a un cribado rediseñado constituyen, según la OMS, la estrategia más eficiente de prevención del CCU.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) son las más frecuentes entre las enfermedades infecciosas de declaración obligatoria, y entre ellas, las infecciones por el Virus del Papiloma Humano (VPH) las de mayor incidencia¹. La prevalencia de infección por VPH en España es de las más bajas (3-17%)². La infección por VPH es la causa necesaria aunque no suficiente del cáncer de cérvix, la persistencia del virus es el factor de riesgo más importante¹. La incidencia anual en España de cáncer de cérvix es del 8 al 13 por 100.000 mujeres. La tasa de fallecimientos en España es de alrededor 750/ año².

La mujer y el hombre pueden ser portadores y vehículos de la infección por VPH³; la vía de transmisión más frecuente es la sexual^{1,3}, la adquisición al comienzo de las relaciones sexuales es muy alta⁴; es más común en mujeres jóvenes

sexualmente activas³. El 80% de la población sufrirá una infección por VPH a lo largo de su vida⁵, el VPH y la lesión de bajo grado desaparecen mayoritariamente en los primeros 24 meses de forma espontánea^{4,5}; un porcentaje de las lesiones de alto grado regresan espontáneamente, la gran mayoría van a progresar a cáncer invasivo⁴. La prevención tiene una gran importancia tanto por la morbilidad como por el riesgo derivado de carcinogénesis; por las repercusiones psicológicas, físicas y económicas del diagnóstico y por el tratamiento de estas infecciones⁶.

La vacuna contra el VPH es la primera vacuna expresamente diseñada para prevenir el cáncer inducido por un virus⁷. En la actualidad existen dos vacunas contra el VPH a nivel mundial, no tratan la infección por VPH ni el Cáncer Cervicouterino (CCU), no evitan otras ITS y tampoco tratan las enfermedades causadas por el virus, ambas fabricadas con tecnología recombinante⁵. Son vacunas profilácticas, sin efecto terapéutico sobre cualquier patología causada por VPH^{5,8}, son inmunógenas, carecen de ADN viral, de capacidad infectiva, replicativa y oncogénica^{4,5,8}. Las dos vacunas disponibles son: Gardasil®, vacuna tetravalente aprobada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en 2006; Cervarix®, vacuna bivalente aprobada por la EMA en 2007².

Tras realizarse una evaluación respecto a la situación epidemiológica del cáncer de cérvix y de las vacunas en el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, se recomendó el inicio de la vacunación sistemática de las niñas de una cohorte, a elegir entre los 11-14 años de edad por cada Comunidad Autónoma, en función de sus necesidades, prioridades y logística de los programas de vacunación. El consenso de la introducción de la vacuna en el calendario vacunal ocurrió en octubre de 2007. La vacunación se implementó en las Comunidades Autónomas entre noviembre de 2007 y finales de 2008^{9,10}.

Los Virus del Papiloma Humano (VPH) son un grupo de pequeños virus sin envoltura, de doble cadena de ADN, con aproximadamente 800 pares de bases, pertenecientes a la familia Papovaviridae³. Los VPH son epilitrópicos^{1,3}. Se conocen más de 200 genotipos de VPH^{3,5}, de los cuales 40 son infectivos, 15 con riesgo oncogénico. El 16 y el 18 causan el 70% de los cánceres escamosos y el 85% de los adenocarcinomas cervicales, el VPH 45 causa el 10,5% de los adenocarcinomas, seguidos del VPH 31 y VPH 33². Los genotipos de bajo riesgo VPH 6 y 11 son causa del 90% de las Verrugas Genitales (VG)^{1,2,5}; son un indicador para las infecciones por virus de alto riesgo¹. El genotipo oncogénico dominante en

todas las regiones es el VPH 16. Se estima que a nivel mundial 291 millones de mujeres son portadoras de VPH, representando el VPH 16 y 18 el 32%⁵.

La vacuna Gardasil®, desarrollada por Merck Sharp and Dohme, contiene Virus Like Particles (VLP) de los genotipos VPH 6, 11, 16 y 18. La vacuna Cervarix®, desarrollada por GlaxoSmithKline, contiene VLP de los genotipos VPH 16 y 18. El objetivo principal de la vacuna a largo plazo es prevenir el CCU y potencialmente el de vulva, vagina, ano, pene y orofaringe. A medio plazo prevenir lesiones escamosas intraepiteliales, especialmente Neoplasia intraepitelial Cervical (CIN)-3 y a corto plazo prevenir células escamosas atípicas de significado desconocido, células escamosas atípicas que no descartan lesión de alto grado, células glandulares atípicas y lesión intraepitelial escamosa de bajo grado, que representan cambios morfológicos a la respuesta de la infección por VPH aguda⁵.

El presente trabajo pretende realizar una revisión bibliográfica para conocer las ventajas, los inconvenientes y la importancia de la aplicación de la vacuna del VPH, así como la importancia del papel de la enfermera.

Las vacunas contra el VPH no sustituyen el tamizaje y la educación sanitaria¹¹. La OMS recomienda la introducción dentro de un enfoque integral, las mujeres sexualmente activas deben someterse a cribado¹². La enfermera tiene un papel central en la educación para la salud y en la promoción del sexo seguro, actividades que constituyen la mejor estrategia de prevención a largo plazo¹³.

Objetivo

Revisar la situación que vive actualmente la vacuna del VPH en España.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en los buscadores Google Académico y Elsevier; a través de la web y en las bases de datos Pubmed y Cuiden Plus.

La búsqueda se acotó al periodo comprendido entre 2008-2012, revisando artículos de revistas, entre los que se encuentran diferentes tipos de estudios.

Palabras clave:

- *virus.*
- *vacuna.*
- *papiloma humano.*

RESULTADOS

Para entender la envergadura del tema se van a abordar aspectos tan importantes de la vacuna como son las indicaciones, seguridad, inmunogenicidad, eficacia, impacto sanitario y económico de la vacunación en España, conocimientos y opinión sobre la vacuna, así como el imprescindible papel de la enfermera.

El Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) considera como vacunas sistemáticas aquellas que todos los niños deberían recibir. El CAV-AEP se adhiere a las recomendaciones del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud referentes a la vacunación sistemática frente al VPH de todas las niñas de 11 a 14 años de edad como forma de prevención del cáncer cervical y de lesiones precancerosas del tracto genital en la mujer. También recomienda que se vacunen aquellas adolescentes que por superar la edad fijada por cada comunidad autónoma para la vacunación sistemática, no lo hubiesen hecho. Se sigue haciendo hincapié en la necesidad de que las inmunizaciones sistemáticas alcancen a todos los niños, eliminando las diferencias étnicas, territoriales, sociales y económicas. El CAV-AEP actualiza de forma anual el calendario de vacunaciones teniendo en cuenta aspectos epidemiológicos, de efectividad y eficiencia de las vacunas¹⁴.

Indicaciones de la vacuna del VPH

En agosto de 2011 se produjeron cambios en las fichas técnicas aprobadas por la EMA de las dos vacunas comercializadas^{8,14}.

Gardasil® está indicada en mujeres a partir de los 9 años de edad, para la prevención de lesiones precancerosas (cervicales, vulvares y vaginales) y de cáncer cervical relacionados causalmente con ciertos tipos oncogénicos del VPH, también para la prevención de VG relacionadas causalmente con tipos específicos de VPH^{8,9,14,15}. En Europa se ha autorizado recientemente el uso en varones de 9 a 26 años para la prevención de VG externas^{8,14}, siendo así la primera vacuna contra el VPH aprobada para ambos sexos¹⁴. La ficha técnica aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) también indica la vacuna para la prevención del cáncer anal causado por VPH 16 y 18 y para la prevención de la neoplasia anal intraepitelial de cualquier grado causada por VPH 6, 11 16 y18 en hombres y mujeres de 9 a 26 años, la EMA no ha incluido aún estas indicaciones^{8,14}.

En el varón las tasas de infección son superiores a las de las mujeres^{5,14} y se mantienen más a lo largo de la vida, la carga de enfermedad neoplásica es menor¹⁴. La prevalencia de las VG es parecida o superior a la observada en la mujer, también debida a los VPH 6 y 11 en más del 90% de los casos. Con Gardasil® se ha confirmado una eficacia del 90% en la prevención de las VG. Los datos son limitados en cuanto a la prevención de lesiones precancerosas, de cáncer de ano¹⁴ (resultados de eficacia en la prevención incluidos por la EMA⁸) y del área oro-faringo-laríngea, pero parece que existe una tendencia hacia la prevención¹⁴. Las indicaciones de Gardasil® se han basado en la demostración de la eficacia en mujeres de 16 a 45 años y en varones de 16 a 26 años, y en la demostración de la inmunogenicidad en niños/ niñas y adolescentes de 9 a 15 años de edad^{8,9,14,15}.

Cervarix® está indicada en mujeres a partir de los 9 años de edad^{10,14,16} para la prevención de lesiones cervicales premalignas y del cáncer de cérvix, causados por determinados tipos oncogénicos del VPH^{8,10,14,16}. La indicación se ha basado en la demostración de la eficacia en mujeres de 15 a 25 años de edad después de la vacunación con Cervarix® y en la demostración de la inmunogenicidad en niñas y mujeres de 10 a 25 años^{8,14}. En la ficha técnica se ha incluido la indicación frente a los serotipos 31, 33 y 45, la inclusión se ha realizado a partir de los datos de eficacia protectora cruzada frente a la CIN obtenidos tras un seguimiento de 4 años, procedentes del estudio PATRICIA¹⁴.

Sobre los Efectos adversos y Seguridad de la Vacuna del VPH

En junio de 2009 la OMS reafirmó el adecuado perfil de seguridad después de revisar los datos existentes. Tanto los ensayos clínicos realizados como el seguimiento postcomercialización permiten confirmar la seguridad de las 2 vacunas existentes y su adecuado beneficio- riesgo¹⁴. La OMS planteó los más altos controles de seguridad nunca exigidos a una vacuna⁸.

Las reacciones adversas más frecuentes son dolor en el lugar de inyección (78%), reacciones adversas en el lugar de inyección (77,1%, en los 5 días siguientes a cualquiera de las dosis de vacunación) y dolor de cabeza (16,6%)^{9,10,15,16}. La mayoría de las reacciones adversas fueron de gravedad e intensidad leve o moderada, y no tuvieron una duración prolongada^{8,9,10,15,16}.

Los acontecimientos adversos en los ensayos clínicos, tras la administración de las vacunas, se muestran en el Anexo I, tabla 1.^{9,10,15,16}

Sobre la experiencia postcomercialización, en la bibliografía hay recogidas notificaciones de efectos adversos graves que no describen las fichas técnicas de las vacunas, como accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, linfadenopatía, anafilaxia, pancreatitis, reacciones de hipersensibilidad y Síndrome de Guillain-Barré (SBG)⁷.

En pacientes sensibilizados se han comunicado algunas reacciones alérgicas a algunos de los componentes¹⁴.

Existe un incremento de declaraciones de síncope, debidos a reacciones vagales (más frecuentes en adolescentes y jóvenes)¹⁴, los síncope pueden presentarse después de la administración de cualquier vacuna, una importante recomendación es que las personas vacunadas requieran control presencial durante al menos 15 minutos⁴.

A principios de 2009 hubo una alarma por varios casos descritos de posibles reacciones adversas graves, que no fueron confirmados después de una rigurosa investigación, pero comportaron temores entre la ciudadanía y los profesionales, lo que podría influir en las coberturas de vacunación. La confianza de los usuarios y de los profesionales en las vacunas facilitará que los resultados sean los esperados, con unas coberturas vacunales elevadas¹⁷.

En un informe emitido por el Sistema de Vigilancia y Control Postcomercialización sobre las Notificaciones de Sospecha de Reacciones Adversas (SRA) se recoge que desde la comercialización hasta marzo de 2009 en España se registraron 237 notificaciones, de las cuales 17 fueron convulsiones o términos asociados (15 de Gardasil®, 2 de Cervarix®), 16 de ellas fueron graves; 50 tenían algún tipo de efecto sobre el sistema nervioso central. En Europa se han notificado 62 casos de convulsiones o términos asociados (51 de Gardasil®, 11 de Cervarix®). Los datos preliminares aportados por la compañía muestran 663 notificaciones de SRA que describen crisis convulsivas⁷.

Hasta junio de 2011 el Sistema de Reporte de Efectos Adversos de las Vacunas de EE.UU. (VAERS) informó de 18.727 efectos adversos posteriores a la vacunación con Gardasil®, de los que el 8% fueron considerados serios, entre ellos el síndrome de Guillain Barré, coágulos en pulmones, corazón y piernas y muerte; ninguno de estos efectos se demostró que fuese atribuible a la vacuna¹².

En Andalucía se realizó un trabajo para describir las reacciones adversas más frecuentes producidas por la vacunación con Cervarix®. Se hizo un estudio transversal mediante encuesta telefónica a una muestra de adolescentes vacunadas en Andalucía, de las encuestas realizadas la mayoría se referían a las reacciones en la primera y segunda dosis. El 22% tuvo algún tipo de reacción adversa^{7,17}, el 6,6% de los casos tuvo fiebre, el 49,5% inflamación, el 72,4% dolor, el 6% enrojecimiento. Entre los que dijeron haber tenido otro tipo de síntoma, el 1,3% presentó inflamación y “bultos en la espalda”, malestar general y alteración en la menstruación, y en un 0,8% angustia, cansancio, mareo, hipotensión, pérdida de visión, miedo, náuseas, prurito⁷. En su gran mayoría son reacciones locales, cuando son generales resultan leves¹⁷. A pesar de las limitaciones del estudio (sólo se incluye una muestra de los vacunados y la respuesta a la encuesta telefónica fue del 42%), con los datos obtenidos se puede decir que la vacuna es segura^{7,17}.

Se recomienda descartar el embarazo antes del inicio de la vacunación y evitar el embarazo^{4,8} o usar métodos anticonceptivos hasta un mes después de la tercera dosis⁴. En caso de quedarse embarazada con la vacunación ya iniciada, se pueden retrasar las siguientes dosis^{4,8}.

Durante el periodo de lactancia se ha evaluado específicamente la administración de Gardasil®, sin observarse reacciones adversas ni en la madre ni en el lactante, por lo que puede administrarse durante la lactancia. Los beneficios de la aplicación de Cervarix® deben superar los posibles riesgos^{4,8,15,16}.

En un estudio de cohortes de más de 30.000 mujeres de 10 a 25 años vacunadas con Cervarix® no se ha detectado ningún aumento significativo de reacciones adversas graves, ni de patología asociada con el embarazo, ni de nuevos diagnósticos de enfermedades crónicas (incluyendo enfermedades autoinmunes)⁴.

Las vacunas del VPH están contraindicadas en caso de hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes. En caso de padecer enfermedad aguda grave que curse con fiebre, se debe posponer la administración de las citadas vacunas^{9,10,15,16}.

Inmunogenicidad o protección frente al VPH

No se ha identificado el nivel mínimo de anticuerpos asociado con la protección para las vacunas frente al VPH^{9,10,15,16}.

Ambas vacunas han demostrado generar memoria inmune, que según el criterio de la OMS es el marcador principal de protección a medio/largo plazo^{4,8}. Los datos disponibles a 6,4 años de la vacunación demuestran que los títulos de anticuerpos alcanzan concentraciones máximas después de la dosis 3, disminuyen gradualmente y se estabilizan alrededor de 24 meses después de la primera dosis⁵.

La inmunogenicidad de Gardasil® (eficacia puente de mujeres a chicas y de hombres a chicos) se ha evaluado en 20.132 chicas y mujeres de 9 a 26 años de edad, en 5.417 chicos y hombres de 9 a 26 años y en 3.819 mujeres de 24 a 45 años^{8,9,15}. La Media Geométrica de los Títulos (GMTs) anti-VPH es alta en todos los grupos un mes después de la tercera dosis, siendo menor en el grupo de mujeres de 24 a 45 años. En estudios de inmunogenicidad, donde se relacionaba con la edad y con los niveles de anticuerpos frente al VPH en el mes 7 (un mes después de la tercera dosis) y en los que se ha comparado la respuesta de anticuerpos en función de la edad, se ha observado que las respuestas de anticuerpos entre las chicas y chicos de 9 a 15 años de edad no eran inferiores a las que había en mujeres y hombres de 16 a 26 años. Los niveles de anticuerpos fueron significativamente más altos en las personas menores de 12 años de edad^{9,15}.

La inmunogenicidad de Cervarix® (eficacia puente de mujeres a chicas) se ha evaluado después de tres dosis en 5.465 mujeres de 9 a 55 años de edad. En los ensayos clínicos, un mes después de la dosis 3, más del 99% de los sujetos, inicialmente seronegativos, seroconvirtieron a los dos tipos de VPH 16 y 18. La GMT inducida por la vacuna estaba muy por encima de los títulos observados en mujeres que habían tenido una infección natural. Alcanzaron títulos similares tanto los sujetos que eran al inicio seronegativos, como los que eran seropositivos^{10,16}.

En un análisis combinado, el 99,7% y el 100% de las mujeres de 9 años seroconvirtieron para los tipos VPH 16 y 18 en el mes 7 (tras la dosis tres), la GMT era al menos 1,4 y 2,4 veces más elevada que en mujeres de 10 a 14 años y de 15 a 25 años respectivamente; en 2 ensayos clínicos que incluían niñas y adolescentes de 10 a 14 años, después de la dosis 3 (mes 7) todos los sujetos seroconvirtieron a los dos tipos de VPH 16 y 18, siendo la GMT al menos 2 veces más elevada que en mujeres de 15 a 25 años^{10,16}.

La Evidencia de respuesta Anamnésica se observó, en el caso de Gardasil®, en mujeres vacunadas, seropositivas antes de la vacunación (al/los tipo(s) relevante(s) del VPH). Hubo una fuerte y rápida respuesta en un subgrupo de

mujeres que recibieron una dosis de prueba 5 años después del inicio de la vacunación, respuesta que excedía las GMTs anti-VPH observadas en el mes 7^{9,15}; para estudiar la respuesta en el caso de Cervarix®, en el estudio HPV-024 se administró una dosis de exposición a 65 sujetos con un intervalo medio de 6,8 años después de la administración de la dosis 1, se observó una respuesta inmune anamnésica a VPH 16 y 18 una semana y un mes después, la GMT superó un mes después de la dosis de exposición a la que se había observado un mes después de las 3 dosis de primovacunación^{10,16}.

Eficacia a corto y medio plazo

En el caso de Gardasil®, al desconocerse el nivel mínimo de anticuerpos asociado con la protección; por razones éticas y de tiempo que impiden usar el CCU, el cáncer vaginal, vulvar, perianal, anal...como criterio de evaluación en los estudios; y al inferirse la eficacia de Gardasil® en chicas y en chicos de 9 a 15 años en base a los estudios de inmunogenicidad, se han aceptado por parte de las autoridades reguladoras el uso de CIN, Neoplasia Intraepitelial Vaginal (VaIN) grado 2 ó 3, Neoplasia Intraepitelial Vulvar (VIN), Neoplasia Anal Intraepitelial (AIN) grados 1, 2 y 3, Neoplasia Peneanal/Perineal/Perianal Intraepitelial (PIN) grados 1, 2 y 3, Adenocarcinoma In Situ (AIS), e infección persistente 6 meses, 12 meses relacionadas con VPH 6, 11, 16, y 18 como variables de valoración clínica en los estudios de eficacia, en lugar del cáncer invasor⁹.

La eficacia se evaluó en mujeres de 16 a 26 años de edad, mujeres de 24 a 45 años y en hombres de 16 a 26 años^{9,15}.

En el grupo de mujeres de 16 a 26 años se evaluó en 4 ensayos clínicos de fase II y III, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, donde 20.541 mujeres fueron reclutadas y vacunadas sin cribado previo de infección por VPH. Las variables primeras de eficacia incluyeron VG, VIN, VaIN relacionadas con VPH 6, 11, 16 y 18, CIN (de cualquier grado) y cánceres cervicales (Protocolo 013, FUTURE I); CIN 2/3, AIS y cánceres cervicales relacionados con VPH 16 ó 18 (Protocolo 015, FUTURE II); infección persistente y enfermedad relacionada con VPH 6, 11, 16 ó 18 (Protocolo 007) e infección persistente relacionada con VPH 16 (Protocolo 005)^{9,15}.

Los resultados de eficacia se presentaron para el análisis combinado de los protocolos anteriores, con una duración media de seguimiento de 3,6 años. La

vacuna fue eficaz frente a la enfermedad causada por cada uno de los cuatro tipos de VPH de la vacuna^{9,15}. Al final del ensayo se hizo el seguimiento durante una media de 3,7 años de los individuos reclutados en los dos ensayos de fase III (Protocolo013, Protocolo015). La CIN2/3 y el AIS se utilizaron como un marcador subrogado del cáncer cervical¹⁵.

Los análisis primarios de eficacia respecto a los tipos del VPH de la vacuna se llevaron a cabo en la Población por Protocolo de Eficacia (PPE), midiéndose a partir del mes 7. En un análisis suplementario se evaluó la eficacia frente a CIN 3 y AIS relacionados con VPH 16 y 18. Los resultados de eficacia frente a las lesiones de cérvix de alto grado (a los 2 años del reclutamiento y al final del ensayo) en la PPE, así como la eficacia en los protocolos combinados al final del estudio, se muestran en el Anexo II, tabla 2^{9,15}.

No se ha demostrado eficacia terapéutica, no hubo evidencia de protección frente a la enfermedad causada por los tipos del VPH de la vacuna para los que las mujeres eran Proteína C Reactiva (PCR)+ el primer día, pero éstas estuvieron protegidas de la enfermedad clínica causada por los restantes tipos de VPH de la vacuna, motivo por el que la eficacia en la prevención general disminuye de forma considerable debido a la falta de eficacia en la prevención de la enfermedad en personas ya infectadas, independientemente de la citología basal de la persona al comienzo del estudio^{9,15}.

La eficacia se evaluó en el grupo de mujeres de 24 a 45 años mediante un ensayo clínico de fase III doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo (Protocolo 019, FUTURE III), en el que se reclutaron y vacunaron a 3.817 mujeres sin cribado previo de infección por VPH. Durante una duración media de 4 años se hizo el seguimiento, la eficacia fue del 84,7% frente a la incidencia combinada de infección persistente (definición a 6 meses), lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, VG, AIS y cáncer de cérvix relacionados con VPH 16 ó 18^{9,15}.

En un ensayo clínico de fase III aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo (Protocolo 020) donde se incluyeron 4.055 hombres de 16 a 26 años de edad que fueron reclutados y vacunados sin cribado previo de presencia de infección por VPH, se evaluó la eficacia de la vacuna frente a VG externas, PIN 1/2/3 e infección persistente relacionadas con VPH 6, 11, 16 y 18. Se hizo un seguimiento de una duración media de 2,9 años^{9,15}.

En un subgrupo de 598 hombres que afirmaron mantener relaciones sexuales con hombres (población HSH, en la que hay mayor riesgo de infección anal por VPH) se evaluó la eficacia frente a AIN 1/2/3 y cáncer anal e infección intra-anal persistente (Protocolo 020). Fue criterio de exclusión la infección por VIH^{9,15}.

Los análisis primarios de eficacia se hicieron en la PPE, midiéndose a partir de la visita del mes 7. La AIN 2/3 se utilizó como un marcador clínico subrogado del cáncer anal. Al final del ensayo (duración media del seguimiento de 2,4 años), en la PPE, la eficacia fue del 90,6% frente a las lesiones genitales externas (LGE) y del 89,3% frente a las VG. Frente a PIN 1/2/3 no se demostró^{9,15}.

Al final del estudio, en los análisis para las lesiones anales en la población HSH (duración media del seguimiento de 2,15 años) el efecto preventivo fue del 74,9% y del 86,6%, frente a AIN 2/3 relacionada con VPH 6, 11, 16 y 18 y frente a AIN2/3 relacionada con VPH 16 ó 18 respectivamente¹⁵.

Se evaluó el impacto de Gardasil® frente al riesgo total de LGE en 2.545 sujetos reclutados en el ensayo de eficacia de Fase III (Protocolo 020), después de la dosis 1. La administración redujo la incidencia de lesiones causadas por los tipos vacunales o no, en los hombres naïve (PCR- y seronegativos) a los 14 tipos comunes del VPH, en un 81,5%. En la Población de Análisis Completa (FAS) la reducción fue del 59,3%, el beneficio fue menor porque la vacuna no tiene impacto en las infecciones o en la enfermedad que están presentes al inicio de la vacunación¹⁵.

Para valorar la eficacia de Cervarix® se han aceptado por parte de las autoridades reguladoras el uso de CIN 2 ó 3 o infección persistente (6 meses ó 12 meses) relacionadas con VPH 16 y 18 como variables de valoración clínica en los estudios de eficacia, en vez del CCU invasor, por razones éticas y temporales que imposibilitan usar el CCU como criterio de evaluación; porque no se conoce el nivel mínimo de anticuerpos asociado con la protección para las vacunas frente al VPH y porque en base a los estudios de inmunogenicidad se infiere la eficacia de la vacuna en chicas de 9 a 14 años de edad¹⁰.

Se ha evaluado la eficacia en 2 ensayos clínicos de Fase II y III, aleatorizados, doble ciego, controlados, en los que se incluyeron 19.778 mujeres de 15 a 25 años de edad^{10,16}.

En el ensayo de fase II (estudio HPV-001/ HPV-007) sólo se incluyeron mujeres ADN- para los tipos del VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59,

66 y 68; seronegativas para VPH 16 y 18 y que presentaban citología normal. La infección transitoria por VPH 16 y/o VPH 18 (VPH 16/18) fue la primera variable de eficacia, la infección persistente de 12 meses de duración se evaluó como variable adicional^{10,16}.

En el estudio HPV-001 la eficacia se evaluó hasta el mes 27, hubo 5 casos en el grupo control de infección persistente a 12 meses por VPH 16/18 y 1 caso por VPH 16 en el grupo que recibió la vacuna; El estudio HPV-007 incluyó un grupo de mujeres vacunadas que provenían del estudio HPV-001, se hizo el seguimiento de hasta 6,4 años desde la dosis 1 (tiempo medio de 5,9 años)¹⁶, la eficacia fue del 100% frente a la infección persistente a 12 meses por VPH 16/18, con 16 casos de infección persistente por VPH 16 y 5 casos por VPH 18 (todos en el grupo control)^{10,16}.

En el estudio HPV-023 se hizo un seguimiento de una duración media de 8,9 años después de la dosis 1 de los sujetos de la cohorte brasileña del estudio HPV-001/007. Al terminar el estudio, en el grupo vacunal no hubo casos de infección o lesiones asociadas con VPH 16 ó 18, en el grupo placebo hubo 4 casos de infección persistente a 6 meses y 1 caso a 12 meses; no se pudo demostrar la diferencia entre los dos grupos para dichas variables, porque el estudio no tuvo la potencia suficiente^{10,16}.

El ensayo de fase III (estudio HPV-008) incluyó mujeres sin cribado previo para la infección por VPH. La variable primaria de eficacia fue CIN2+ relacionada a VPH 16/18. Como marcadores subrogados para el cáncer de cérvix se utilizaron CIN2/3 y el AIS, las variables secundarias incluyeron la infección persistente a 6 y 12 meses^{10,16}. Se ha demostrado que la infección persistente con una duración de al menos 6 meses es un marcador subrogado relevante para el cáncer de cérvix¹⁶.

En el estudio HPV-008 se realizaron los análisis primarios de eficacia en la Cohorte por Protocolo (cohorte PP), comenzando el día 1 tras la dosis 3 el recuento de los casos; la eficacia frente a CIN3+ relacionadas con VPH 16/18 se evaluó en un análisis adicional^{10,16}.

Al cierre del estudio, la eficacia de Cervarix® frente a lesiones cervicales de alto grado y frente a las variables virológicas, asociadas con VPH 16/18, en la cohorte PP y en la Cohorte Total de Vacunación (CTV), se muestra en el Anexo II, tabla 3^{10,16}.

Posteriormente, al investigar los casos con múltiples tipos de VPH, para determinar los tipos del VPH que tenían más probabilidad de producir lesión (asignación de tipo de VPH), se tuvo en cuenta qué tipos del VPH (detectados mediante la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) estaban al menos en una de las dos muestras citológicas precedentes, además de estar en la lesión. Los casos no asociados causalmente a las infecciones por VPH 16 ó 18 adquiridas durante el estudio se excluyeron en este análisis post-hoc, tanto en el grupo vacunal como en el control. Basado en este análisis, la eficacia al cierre del estudio frente a CIN2 y frente a CIN3 fue del 98% y del 100% respectivamente^{10,16}.

No se demostró eficacia terapéutica, no hubo evidencia de protección frente a la enfermedad causada por los tipos de VPH para los que los sujetos eran ADN+ al inicio del estudio, pero los sujetos infectados con uno de los tipos de VPH de la vacuna (antes de la vacunación) fueron protegidos frente a la enfermedad clínica causada por el otro tipo de VPH vacunal, por lo que en la población general la eficacia disminuye de forma considerable, independientemente de la citología basal del sujeto al inicio del estudio, debido a la falta de eficacia preventiva en pacientes ya infectados^{10,16}.

Para evaluar el impacto global de la vacuna en la carga de enfermedad cervical por VPH, el estudio HPV-008 comparó la incidencia de las lesiones cervicales de alto grado, independientemente del tipo de VPH encontrado en la lesión, entre el grupo placebo y el grupo vacunal. Al cierre del estudio se demostró la eficacia en las CTV y CTV-naïve, tal como muestra la tabla 4 del anexo II^{10,16}.

Se evaluó la eficacia protectora cruzada de Gardasil® frente a CIN 2/3, CIN de cualquier grado y AIS causados por 10 tipos de VPH relacionados estructuralmente con VPH 16 ó 18, no contenidos en la vacuna. Sólo se alcanzó significación estadística para VPH 31^{9,15}; en el caso de Cervarix® en el ensayo HPV-008 se evaluó la eficacia protectora cruzada frente a 12 tipos oncogénicos no vacunales de VPH. Para las variables infección persistente a 6 meses y CIN2+ se demostró protección cruzada consistente frente al VPH 31, 33 y 45 en todas las cohortes del estudio^{10,16}, los resultados de la eficacia al final del estudio en la cohorte PP, se presentan en la tabla 5 del Anexo 3¹⁶.

Impacto sanitario y económico de la vacunación en España

La eficiencia de una intervención sanitaria se mide en función de una recomendación de la OMS: el coste por año de vida salvado debe ser inferior al producto interior bruto per cápita de la comunidad en la que se efectúa⁴. La OMS establece como estrategia más eficiente de prevención del CCU la vacunación VPH junto a un cribado rediseñado^{4,8}. Las variables asociadas a la eficiencia son el precio y efectividad de la vacuna, coberturas vacunales >70%, reordenar el cribado y duración de la protección⁴. El beneficio será mayor a más alta cobertura vacunal¹⁸.

Se ha analizado el impacto sanitario y económico de la vacunación frente al cáncer de cérvix en España con la vacuna bivalente, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud. Se realizó un modelo de cálculo de Microsoft Excel para estimar el impacto de la vacunación en la prevención de Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASCUS), Neoplasia Intraepitelial Cervical (CIN) de bajo grado (CIN1), CIN de alto grado (CIN2/3) y cáncer de cérvix; el modelo se basó en datos epidemiológicos y de prevalencia de las patologías anteriores, datos de costes sanitarios directos y datos de eficacia de la vacuna y estima el beneficio esperado de la vacunación medido como nº de casos evitados por la vacunación de las niñas según establece el calendario nacional de vacunación, y los costes sanitarios asociados. Los costes evitados se traducen en unos costes sanitarios cuyo consumo se evitaría al disminuir los casos de lesiones precursoras y cáncer de cérvix. Según este estudio la vacunación con la vacuna bivalente tiene el potencial de prevenir hasta el 54% de las lesiones CIN2/3 y los casos de cáncer de cérvix. La vacunación evitaría hasta el 39% de los episodios de lesiones CIN1 y el consumo de los recursos y de los costes sanitarios asociados a su diagnóstico y tratamiento, lo que supondría evitar unos costes sanitarios totales de 89.271.085 €¹⁸.

El impacto epidemiológico, sanitario y económico de la introducción de la vacuna tetravalente en las enfermedades asociadas a los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 en España se analizó en un estudio que se llevó a cabo realizando una simulación a partir de un modelo matemático desarrollado para el Reino Unido, utilizando datos epidemiológicos y económicos de la enfermedad asociada a los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 específicos para España y asumiendo que la vacunación se implementaría combinada con los programas de cribado y tratamiento de la enfermedad por el VPH. Se analizó la estrategia de vacunación sistemática de una cohorte de niñas de 11 años, sola o combinada con la vacunación no sistemática de adolescentes y mujeres

de 12 a 24 años. La vacunación sistemática junto con la vacunación no sistemática reduciría a largo plazo un 86% de los casos de cáncer de cuello de útero, un 85% las lesiones precancerosas CIN2/3, un 79% los casos de CIN1 y un 81% los casos de VG. La vacunación adicional no sistemática tiene como consecuencia una reducción mayor y a más corto plazo del nº de casos que la estrategia de vacunación sistemática. A corto plazo la mayoría de los casos evitados sería atribuible a la prevención de los casos de lesiones asociadas a la infección por el VPH 6 y 11. De forma global la vacunación reduciría a largo plazo un 83,5% los costes totales asociados a las enfermedades por el VPH 6, 11, 16, 18. La vacunación no sistemática sería responsable del 77% de los costes evitados en los primeros 10 años del programa de vacunación y del 47% a los 20 años. A corto plazo los costes evitados están asociados a la prevención de la infección por el VPH 6 y 11, principalmente las VG por su menor periodo de latencia. A largo plazo la mayoría de los costes evitados se asocian a la prevención de CIN2/3 y del CCU útero¹⁹.

Otro de los estudios evaluó el impacto sanitario y económico en España de la implementación de la vacunación frente a VPH 6, 11, 16 y 18 en una cohorte de adolescentes, junto a la estrategia de cribado existente. Se adoptó al contexto español un modelo de Markov que incluía cribado y vacunación y se comparó la nueva estrategia (añadir la vacunación frente a VPH 6, 11, 16, 18 de una cohorte de niñas de 11 años con una cobertura del 80% a los sistemas de cribado actuales) con la estrategia de cribado existente. El análisis se realizó según la perspectiva del sistema sanitario, incluyendo solo costes directos. El análisis resulta en estimaciones de los riesgos de presentar CCU, CIN y lesiones genitales durante la vida, el costo incremental por Año de Vida Ganado (AVG) y el coste incremental por Año de Vida Ganado Ajustado por Calidad (AVAC) de una estrategia de vacunación de una cohorte más el cribado actual, en contraposición a la estrategia actual de cribado. El modelo predijo un riesgo de CCU durante la vida del 0,97% y un riesgo de mortalidad por CCU del 0,33% en mujeres incluidas en el programa de cribado. Al introducir la vacuna los riesgos se reducirían aproximadamente un 65%. El modelo estima que con la vacunación se evitarían de forma significativa casos de CCU, defunciones por CCU, casos de CIN 1, 2 y 3 y casos de VG. El coste incremental por AVG y por AVAC al introducir la vacuna junto a los programas actuales de cribado, en España fue de 8.657 € y 6.493 € respectivamente. Los análisis de sensibilidad

demonstraron que la relación coste- efectividad es estable, pero sensible a la tasa de descuento utilizada para los costes y los beneficios²⁰.

Conocimientos y opinión sobre la vacuna. Factores que influyen en no completar la pauta.

La aceptabilidad de una vacuna por parte de la población depende de la información que se tenga de ella²¹. La decisión de vacunarse depende de factores como el beneficio y el riesgo percibido. En España se ha producido debate respecto a la vacuna, y en los medios de comunicación han aparecido noticias de efectos secundarios graves, lo que podría haber influido en la población²². El que los adolescentes sean un grupo que frecuenta poco los servicios sanitarios, puede hacer que las coberturas vacunales no sean altas²¹. Puede haber factores que influyan en que no se complete la pauta²².

La introducción de nuevas vacunas en los calendarios supone llevar a cabo estrategias de actuación enfocadas a la población a la que va dirigida la vacuna y a los profesionales sanitarios implicados en la vacunación²¹.

La alarma social que se produjo en 2009 al declararse dos episodios relacionados temporalmente con la administración de la vacuna, en Valencia, tuvo una repercusión inmediata, reflejada en el retraso de la administración de las dosis 2 y 3 en las niñas de la cohorte de 1994, y en unas bajas coberturas vacunales²¹.

En 2010 se realizó un estudio analítico transversal en 212 adolescentes (134 mujeres, 78 varones) de la cohorte de nacidos en 1996, alumnos de 5 centros docentes (públicos y privados) de la Comunidad Valenciana, para conocer la información y la percepción del riesgo que tenían del VPH e identificar las fuentes de información. La información se recogió mediante una encuesta autocumplimentada por los participantes, fue contestada por el 100%. En ambos sexos se sabe que la vacuna sirve para prevenir el cáncer de cérvix, el conocimiento es mayor en mujeres, es del 79,85% frente al 56,41% en varones; en cuanto a los mecanismos de transmisión no hubo diferencias significativas por sexos, sí por la titularidad de los centros docentes, el 34,62% del alumnado del centro público considera que la transmisión es por vía sexual, frente al 10,98% del alumnado del centro privado; respecto a la percepción del riesgo, la mayoría conoce que no utilizar preservativo durante las relaciones sexuales es el mayor riesgo, siendo la percepción mayor en las mujeres que en los hombres, un 71,64% y un 46,15% respectivamente;

un pequeño porcentaje conoce que el inicio temprano de las relaciones sexuales es uno de los factores de riesgo; un 10% tiene falsas creencias sobre la prevención de la enfermedad; en cuanto a la fuente de información, un 33,02% a través de publicidad en televisión o radio, el 18,9% a través de los amigos, un 7% (perteneciente a un centro privado) a través de charlas impartidas en su centro docente, el 22% no contestó; el 52,56% de los varones tuvo una actitud favorable a vacunarse, en las mujeres fue del 33,58%; al preguntarles por el consentimiento para la vacunación, un 20% de las mujeres contestó que no se vacunaría aunque sus padres lo autorizaran, si no tenía una información clara y veraz. Se puede deducir que conocían el motivo de la vacunación y qué riesgos se derivaban de una posible infección por VPH²¹.

En un estudio de casos y controles que incluyó 153 niñas que cumplieron 14 años, de la Comunidad de Madrid (incluidas en la base de datos de dos centros de salud) se identificaron los factores que influían en que no se completase la pauta. El 64,7% había recibido alguna dosis, de este grupo el 77,8% había recibido 3 dosis, es decir, el 50,3% del total de niñas de 14 años; el 72,7% eran españolas, el 23,7% extranjeras, el principal factor que influye en que no se complete la pauta es ser de origen extranjero; el 54,5% estuvieron expuestas a la noticia de los efectos adversos de Valencia antes de la dosis 1, aunque hay evidencia de la influencia negativa de noticias sobre las vacunas en la cobertura vacunal, no se puede afirmar que las noticias acerca de los efectos secundarios hayan influido en este caso, quizá debido a que la potencia del estudio es pequeña²².

Hay interés en saber la opinión de los padres y su aceptación para la vacunación. En 2008 se hizo un estudio descriptivo que analizó la respuesta de los padres de niñas de 6º de primaria de 4 escuelas de Tarragona, ante la solicitud de consentimiento. Se enviaron 225 solicitudes (47,1% a padres de niñas, 52,8% a padres de niños). Se contestaron el 89,7%, el 91,5% de los padres de niñas aceptaron la administración, el 8,5% restante no expresó los motivos de la falta de aceptación²³. Un año después, en 2009, se repitió el estudio, mediante estadística descriptiva, y se comparó con los resultados del año anterior. En este caso aceptaron el 53,63% de los padres de niñas. El 67,4% de los padres de niñas que no aceptaron expresaron como motivo la desconfianza en la vacuna; durante el año transcurrido se publicaron artículos sobre las controversias sobre la necesidad de vacunar a las niñas de 10-11 años, tanto a través de la opinión de la población, como de la comunidad científica, también se publicaron casos de posibles efectos secundarios más o menos

graves y el personal sanitario expresó sus dudas, todo ello llevaría a una menor aceptación por parte de los padres²⁴.

Papel de la enfermera

La educación para la salud y la promoción del sexo seguro, donde la enfermera desempeña un papel clave; la detección precoz; la evaluación y manejo de los contactos sexuales de pacientes con infección por VPH (pareja actual); la inmunización y la vigilancia epidemiológica son las actividades de prevención. Los objetivos de las medidas de prevención y control son disminuir la incidencia, la prevalencia y prevenir las complicaciones y secuelas en pacientes afectados. Es importante reflejar en la historia clínica la historia sexual del paciente¹³.

Los programas de educación sexual destinados a niños y padres deben complementar a la vacunación sistemática, para evitar una falsa protección frente a otras ITS que conlleve el desuso del preservativo¹³. El diálogo abierto permite educar y orientar sobre la salud y sobre la toma de decisiones saludables. Procurar hablar con los adolescentes y padres acerca de la sexualidad, de las relaciones sexuales y del comportamiento sexual sano²⁵ (como retrasar la iniciación sexual, pequeño nº de compañeros sexuales, uso de preservativo)¹¹. Hay que explicar que los factores de riesgo mayormente asociados a la adquisición del VPH son: inicio precoz de relaciones sexuales, adquisición de nuevo compañero sexual, intervalo corto entre compañeros, nº de compañeros sexuales, compañero sexual masculino de riesgo, presencia de otras infecciones de transmisión sexual y tipo viral^{1,3,4}. El uso de preservativo disminuye el riesgo, pero no proporciona una protección completa⁵.

Se debe transmitir de forma clara la información existente sobre las vacunas, para que la toma de decisiones permita valorar los beneficios, los riesgos reales y conocer la magnitud de la incertidumbre. Para que la información sea completa debe incluir la incidencia y gravedad de la enfermedad a prevenir; la eficacia y la seguridad de la vacuna²⁶(variables que más influyen en la decisión de vacunarse)⁸. Explicar que la vacuna es más eficaz cuando se administra antes de la exposición al VPH, que está demostrada la eficacia en la prevención de enfermedades asociadas a los VPH 6, 11, 16 y 18 (incluyendo la mayoría de los cánceres cervicales y VG) y que las reacciones adversas son similares a las de otras vacunas administradas en la adolescencia²⁵. Al recomendar la vacunación se debe individualizar el riesgo de cada paciente, haciendo balance de beneficios y riesgos²⁶.

CONCLUSIONES

El objetivo de los programas de inmunización es vacunar antes de la primera relación sexual, la vacuna es más efectiva al administrarse antes de la exposición al virus²⁵, máxima prioridad para el grupo de 9 a 14 años. La vacunación de mujeres hasta 26 años es una estrategia prioritaria de prevención oncológica; la disminución de la incidencia, morbilidad y mortalidad de las enfermedades relacionadas con el VPH depende de la alta cobertura vacunal⁸. Gardasil® se ha convertido en la primera vacuna frente al VPH aprobada tanto para niñas como para niños¹⁴.

Las dos vacunas son muy seguras (no han acontecido reacciones adversas graves), altamente inmunógenas y eficaces frente a lesiones preneoplásicas del tracto genital inferior femenino, mantenidas en el plazo medio post-vacunación. Han demostrado eficacia frente a los genotipos vacunales. Gardasil® además es eficaz frente a VG en mujeres y hombres y frente a lesiones precursoras del cáncer anal en hombres. Cervarix® ha demostrado protección cruzada frente a tipos no vacunales. Se desconoce el nivel mínimo de anticuerpos para garantizar la eficacia⁸. No se ha establecido la necesidad de una dosis de recuerdo^{15,16}. Aproximadamente un 30% de los CCU y un 10% de los casos de VG no se evitarán con estas vacunas⁵.

En España se ha demostrado la eficiencia de ambas vacunas. Para que la vacunación sistemática esté justificada y sea sostenible, debe estar garantizado el coste/beneficio⁸. La discusión actual es cómo se pueden afectar los modelos de eficiencia y sus conclusiones debido a la nueva carga de enfermedad asociada a VPH, en especial al estudiar la inclusión de varones en la vacunación sistemática; teniendo en cuenta la nueva carga, la vacunación a varones podría ser eficiente^{4,8}.

Se han interrumpido pautas vacunales y se ha generado una desconfianza que puede repercutir en futuras inmunizaciones y en las coberturas vacunales, debido a algunas informaciones y a la alarma social generada²⁶.

Es importante una educación sanitaria para evitar las ITS¹², es necesaria la educación de sanitarios y de la población general en los aspectos relacionados con la vacunación del VPH y con las nuevas estrategias de cribado; mejorar los niveles de información y conocimiento de la carga de enfermedad relacionada con el VPH, especialmente en varones⁸ y que los profesionales sanitarios se impliquen más en el conocimiento análisis y difusión de los datos disponibles sobre vacunas²⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferrá Torres TM, Santana Álvarez J, Barreto Argilagos G. La infección por papiloma virus humano en la mujer: una revisión del tema. Redalyc. Archivo Médico de Camagüey, vol.15, núm.6, noviembre-diciembre, 2011, pp.1059-1072.
2. Martínez Mateo P, Bustos Fonseca MJ, Gil Díaz MJ. Actualización en vacunas. Teoría, realidades y mitos (y II). Actualización de calendarios vacunales españoles. Semergen. 2012. doi:10.1016/j.semerg.2011.20.022.
3. Navarro S, Campusano M, Mendoza I, Pereira R, Polo F, Ríos E, Olivares J, Bernal M. Cáncer de cérvix y su relación con el virus del papiloma humano. Ciencia y Salud Virtual. vol.3No.1, diciembre 2011 pp.160-168.
4. Cortés J, Martínón Torres F, Ramón y Cajal JM, Gil A, Velasco J, Abizanda M, Miranda P, Garrido R. 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.
5. Vargas Hernández VM, Acosta Altamirano G. Prevención Primaria del cáncer cervicouterino. Cir Cir 2012;80:291-300.
6. Pedragosa Jové R, Salleras Redonet M y Miembros fundadores del Grupo de trabajo de Epidemiología y Prevención de la salud en Dermatología. Actas Dermosifiliogr. 2012;103(2):92-93.
7. Torrecilla Rojas MA, Pedregal González M, García Rodríguez F, Ruíz Fernández J. Efectos adversos de la vacunación contra el virus del papiloma humano. Aten Primaria. 2011;43(1):5-10.
8. Cortés Bordoy J. Vacunación frente al virus del papiloma humano. Documento de consenso 2011 de las sociedades científicas españolas. Semergen. 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2012.04.016>.
9. Ministerio de Sanidad. Servicios Sociales e Igualdad. Informe de utilidad terapéutica vacuna frente al virus del papiloma humano (6, 11, 16, 18) (Recombinante, adsorbida). Gardasil; 2012.
10. Ministerio de Sanidad. Servicios Sociales e Igualdad. Informe de utilidad terapéutica vacuna frente al virus del papiloma humano (6, 11) (Recombinante, adsorbida). Cervarix; 2012.

11. Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud. 48.º Consejo directivo. 60.ª Sesión del Comité Regional. Estrategia y plan de acción Regionales sobre la prevención y el control del cáncer cervicouterino. Washington, 2008.
12. Gutiérrez W. La vacuna contra el virus del papiloma humano: algunas precisiones. Rev Med Exp Salud Pública. 2011;28(4):688-99.
13. Grupo de Trabajo sobre ITS. Infecciones de transmisión sexual: Diagnóstico, tratamiento, prevención y control. Madrid, 2011.
14. Moreno Pérez D, Álvarez García FJ, Arístegui Fernández J, Barrio Corrales F, Cilleruelo Ortega MJ, Corretger Rauet JM, González Hachero J, Hernández-Sampelayo Matos T, Merino Moína M, Ortigosa del Castillo L, Ruíz Contreras J. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2012. An Pediatr (Barc). 2012;76(1):42.e1-42.e23.
15. Ficha técnica de Gardasil®. 2011. Disponible en www.ema.europa.eu.
16. Ficha técnica de Cervarix®. 2011. Disponible en www.ema.europa.eu.
17. Batalla Martínez C. Sobre la seguridad de la vacuna del virus del papiloma. Comentario editorial. Aten Primaria. 2011;43(1):9-10.
18. Morano R, Torné A, Castellsagué X. Impacto sanitario y económico de la vacunación frente al cáncer de cérvix y lesiones precursoras en España. Prog Obstet Ginecol. 2012.doi:10.1016/j.pog.2012.02.004.
19. Castellsagué X, San Martín M, Cortés J, González A, Remy V. Impacto de la vacuna tetravalente frente al virus del papiloma humano (VPH) tipos 6, 11, 16 y 18 en las enfermedades asociadas al VPH en España. Prog Obstet Ginecol. 2008;51(9):520-30.
20. LARGERON N, Remy V, Oyee J, San Martín M, Cortés J, Olmos L. Análisis de coste-efectividad de la vacunación frente al virus del papiloma humano tipos 6, 11, 16 y 18 en España. Vacunas. 2008;9(1):3-11.
21. Portero Alonso A, Alguacil Ramos AM, Martín Ivorra R, Pastor Villalba E, Lluch Rodrigo JA. Conocimientos, creencias y actitudes de los adolescentes sobre la vacuna del virus del papiloma humano en la Comunidad Valenciana. Vacunas. 2012;13(1):7-14.
22. González Pascual JL, Reguilón Aguado D. Factores que influyen en que no se complete la pauta de vacunación contra el virus del papiloma humano en adolescentes de Madrid. Vacunas. 2010;11(4):135-9.

23. Bobé Armant F, Buil Arasanz ME, Morro Grau A, Trubat Muñoz G. Aceptación de la vacunación contra el virus del papiloma humano por parte de padres de niñas de sexto de primaria. *Aten Primaria*. 2009;41(07):423-424.
24. Bobé Armant F, Buil Arasanz ME, Morro Grau A, Trubat Muñoz G. Aceptación de la vacunación del VPH por parte de los padres de las niñas de 6º de primaria. Un año después. *Aten Primaria*. 2010;42(12):628-9.
25. Bennett Johnston S. ¿Deberían los jóvenes vacunarse contra el VPH? *Nursing*. 2012; 30 :48-9 - vol.30 núm 01.
26. Aldaz Herce P, Álvarez Pasquín MJ, Batalla Martínez C, Comín Bertran E, Gómez Marco J, Martín Martín S, Morató Agustí ML, Pericos Bosch J, Puig Barberá J, Rufino González I, Pachón del Amo I. Efectos secundarios de la información sobre vacunas. *FMC*. 2010;17(5):277-8.

ANEXOS

ANEXO I

Tabla 1. Acontecimientos adversos en los ensayos clínicos, tras la administración de Gardasil® y Cervarix®^{9,10,15,16}.

Gardasil		Cervarix	
Acontecimientos adversos	Frecuencia	Acontecimientos adversos	Frecuencia
Dolor de cabeza	Muy frecuentes	Cefalea	Muy frecuentes
Eritema, dolor, hinchazón (en el lugar de inyección)	Muy frecuentes	Mialgia	Muy frecuentes
Pirexia Hematoma, prurito (en el lugar de inyección)	Frecuentes	Dolor, enrojecimiento, inflamación, cansancio (en el lugar de inyección)	Muy frecuentes
Nauseas	Frecuentes	Nauseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal	Frecuentes
Urticaria	Rara	Picor/prurito, erupción, urticaria	Frecuentes
Broncoespasmo	Muy rara	Artralgia	Frecuentes
		Fiebre	Frecuentes
		Infección del tracto respiratorio sup.	Poco frecuentes
		Mareos	Poco frecuentes
		Induración, parestesia local (en el lugar de inyección)	Poco frecuentes

ANEXO II

Tabla 2. Eficacia de Gardasil® frente a las lesiones de cérvix de alto grado a los dos años del reclutamiento y al final del ensayo, en la PPE; eficacia de Gardasil en los protocolos combinados al final del estudio^{9,15}.

Población PPE			Protocolos combinados	
Variables HPV-16/18	% Eficacia a los 2 años	% Eficacia al final del ensayo	Variables HPV6,11,16,18	% Eficacia al final del estudio
CIN2/3 ó AIS	100	98,2	CIN1	95,9
CIN3	100	96,9	CIN1/2/3 ó AIS	96,0
			VIN2/3	100
AIS	100	100	VaIN2/3	100
			VG	99,0

Tabla 3. Eficacia de Cervarix® frente a lesiones cervicales de alto grado y frente a las variables virológicas, asociadas a VPH 16/18, en la cohorte PP y en la CTV, al cierre del estudio^{10,16}.

Variable HPV-16/18	Cohorte PP	CTV
	% Eficacia	% Eficacia
CIN2+	94,9	60,7
CIN3+	91,7	45,7
Infección Persistente a 6 meses	94,3	60,9
Infección Persistente a 12 meses	92,9	57,5

Tabla 4. Eficacia de Cervarix® frente a lesiones cervicales de alto grado independientemente del tipo de VPH encontrado en la lesión^{10,16}.

	CTV-naïve	CTV
	% Eficacia	% Eficacia
CIN2+	64,9	33,1
CIN3+	93,2	45,6

ANEXO III

Tabla 5. Eficacia de Cervarix® frente a los tipos oncológicos no vacunales de VPH (VPH 31, VPH 33 y VPH 45), en la cohorte PP al final del estudio¹⁶.

PP		
Tipo VPH	Infección persistente a 6 meses. (% Eficacia)	CIN 2+ (% Eficacia)
VPH 31	76,8	87,5
VPH 33	44,8	68,3
VPH 45	73,6	81,9