

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

SITUACIÓN ACTUAL, VACUNAS Y PERSPECTIVAS DE SU UTILIZACIÓN

Andalucía Febrero 2008

INDICE

RESUMEN DEL DOCUMENTO	3
1. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH).....	6
1.1. CARACTERÍSTICAS	6
1.2. MÉTODOS DE DETECCIÓN DE LA INFECCIÓN DE VPH.....	7
2. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES POR VPH Y RIESGO DE CARCINOMA CÉRVICO UTERINO Y OTROS TUMORES ANO-GENITALES. 8	
2.1. INTRODUCCIÓN.....	8
2.2. EL IMPACTO NUMÉRICO DE LAS INFECCIONES POR VPH	8
2.3. LA HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VPH.....	9
2.4. EL IMPACTO NUMÉRICO DE LOS TUMORES GENITALES FEMENINOS	10
2.5. LAS INFECCIONES POR VPH Y EL RIESGO SUBYACENTE DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO	16
2.6. VPH Y OTROS CÁNCERES ANO-GENITALES	16
3.- VACUNAS FRENTE AL VPH.....	17
3.1. GARDASIL®	17
3.2. CERVARIX®	18
4. SITUACIÓN ACTUAL DEL CRIBADO DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO EN ESPAÑA.....	19
5. CONSIDERACIONES EN SALUD PÚBLICA	19
■ ¿Vacunación universal o de riesgo?.....	19
■ ¿Edad óptima de vacunación?	20
■ ¿Se precisarán recuerdos?	21
■ ¿Se puede administrar concomitantemente con otras vacunas del calendario? ¿Y con otros fármacos?	21
■ ¿Es segura la vacuna?	21
■ ¿Se vacunarán los varones?	21
■ ¿Cómo se captaría a la población diana?	22
■ Con la vacunación, ¿se mantendrán los programas de <i>screening</i> ?	22
■ Otras cuestiones a tener en cuenta.	22
6. Anexo I Guía para la Introducción de la Vacuna frente al VPH en Europa...23	

RESUMEN DEL DOCUMENTO

El **virus del papiloma humano (VPH)** provoca una de las infecciones de transmisión sexual más frecuentes en el mundo. Se conocen más de 100 tipos virales que, en relación a su patogenia oncológica, se clasifican en tipos de alto y de bajo riesgo oncológico. La Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) considera que los tipos de VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 66 son carcinógenos para los humanos, tipos de alto riesgo oncológico y que otros tipos, incluidos el VPH 6 y el VPH 11, son tipos de bajo riesgo oncológico^{1, 2}.

Aproximadamente el 70% de los casos de cáncer de cuello de útero en el mundo son producidos por los tipos de VPH 16 o 18, aunque esta proporción no es igual en todos los países³. De hecho, en un reciente estudio realizado en Andalucía sobre 2794 muestras de endocervix, en 834 casos se detectó VPH (30%) correspondientes a genotipos de alto riesgo, en 117 (4%) a genotipos de bajo riesgo, en 1798 lesiones estudiadas (65%) no se detectó ningún genotipo. Entre los genotipos de alto riesgo el HPV-16 fue el más prevalente con 12,8% del total de genotipos, seguido del VPH-31 y 59 con 12,6% y 6,5% respectivamente, entre los de bajo riesgo el VPH-6 con un 4,1%⁴.

Los genotipos de bajo riesgo, VPH 6 y 11 producen un elevado porcentaje de displasias cervicales leves y más del 90% de las verrugas genitales o condilomas⁵. Generalmente las infecciones por VPH ceden espontáneamente en un plazo máximo de dos años, pero pueden persistir y producir lesiones precancerosas de cuello uterino que si no se tratan pueden evolucionar en 20-30 años a un cáncer cervical. Por ello, la detección precoz mediante cribados sistemáticos representa una estrategia de prevención secundaria muy eficiente para prevenir la presencia de cáncer cervical.

La **prevalencia de infección** por el VPH está asociada a la edad, siendo más alta en las edades inmediatas al inicio de las relaciones sexuales (entre los 15-25 años de edad) relacionado con el patrón de comportamiento sexual de la comunidad; posteriormente se produce una disminución muy marcada, entre los 25-40 años para estabilizarse a partir de esta edad. En algunas poblaciones se ha observado un segundo pico de prevalencia en las mujeres postmenopáusicas cuya interpretación es todavía objeto de investigación.

Los datos de **incidencia** indican que el **cáncer de cuello de útero** es el segundo tumor en frecuencia en mujeres en el mundo. Se estima que anualmente se producen más de 500.000 casos nuevos de cáncer de cuello de útero y en torno a unas 280.000 defunciones.

En **España**, la **prevalencia de infección** por VPH es una de las más bajas de Europa, en los estudios realizados en población general, en torno al 3,4% (Sanjosé, 2003), detectándose valores más altos, entre un 10% (González 2006) o un 17% (Múgica 1992), en estudios realizados en mujeres que asisten a centros asistenciales. Los genotipos detectados también varían en función de los estudios, siendo los más frecuentes el VPH16 y 31 en el estudio de Sanjosé (2003) y el VPH18 y el VPH16 en el estudio de González (2006). Se ha identificado un mayor riesgo asociado a un mayor número de parejas sexuales así como una suave tendencia decreciente con la edad.

La **incidencia de cáncer cervical en España**, se ha estimado en 2002 por la IARC en 2103 casos nuevos de cáncer de cuello de útero, lo que supone una tasa estandarizada de 7,6 casos por 100.000 mujeres, una de las más bajas de Europa. La distribución geográfica del tumor dentro del país no es homogénea.

La **mortalidad** detectada en 2004 por el INE ha sido de 538 fallecimientos por cáncer de cuello de útero, lo que supone una tasa ajustada por edad de 2 muertes por 100.000 mujeres, con una edad media de defunción de 60,5 años. Las cifras de mortalidad están también entre las más bajas de Europa.

La tendencia temporal del cáncer de cuello de útero en España, en base a los registros disponibles, y en el periodo de tiempo de 1986-2000, muestra una reducción global en la incidencia de un 0,7% anual. Sin embargo, esta reducción no es homogénea por edad, aumentando un 4,1% anual entre las mujeres más jóvenes (20-39 años), mientras que en mayores de 50 años se redujo alrededor de un 2% al año.

El análisis de la tendencia mediante modelos de edad-periodo-cohorte, hasta 1997, indica para España que el riesgo de presentar cáncer de cuello de útero ha ido aumentando de forma clara para la cohorte de nacimiento, probablemente debido a cambios socioculturales que han modificado la probabilidad de la exposición al virus en las sucesivas generaciones de mujeres.

Existen dos vacunas frente al VHP:.

- **Gardasil®**, vacuna tetravalente recombinante, desarrollada y comercializada en Europa por Sanofi Pasteur MSD, que incluye VLPs de los tipos 6, 11, 16 y 18. Los dos primeros causan condilomas o verrugas sexuales. El esquema de vacunación recomendado incluye tres dosis intramusculares: inicio y a los 2 y 6 meses. Los resultados publicados describen, a los cinco años de seguimiento, una eficacia mantenida del 96% (95% IC, 84-100) frente a la infección persistente de VPH, una protección del 100% frente a CIN 1 y una eficacia del 100% (95% IC, 12-100) frente a CIN 2-3. Esta vacuna se puede aplicar simultáneamente con la de Hepatitis B.
- **Cervarix®**, desarrollada y comercializada por GlaxoSmithKline, vacuna bivalente recombinante que incluye VLPs de los tipos 16 y 18. La pauta de vacunación es de tres dosis intramusculares: inicio, al mes y 6 meses. Los resultados publicados describen, a los 4-5 años de seguimiento, una eficacia del 100% (95% IC, 30-100) frente a la infección persistente de VPH y una protección del 100% (95% IC, 42-100) frente a CIN. Esta vacuna está aprobada por la Agencia Europea del Medicamento; ya está comercializada en España.

La información en España sobre **cribado de cáncer de cuello uterino** es consistente con una actividad de cribado oportunista. Según una encuesta poblacional reciente, en torno a un 75,5% de las mujeres se les ha realizado una citología en los últimos 3 años, aunque con importantes diferencias territoriales, por estratos sociales -menor cobertura en clases sociales más bajas-, por ámbito geográfico -más baja en el ámbito rural, y por edad -menor en mayores de 55 años. Antes de los 16 años inician las relaciones sexuales entre un 7,2% y un 18% variando con la edad, sexo y nivel de estudios de los encuestados.

La introducción de un programa de vacunación frente a VPH no eliminará la necesidad del cribado ya que el cáncer puede estar producido por otros tipos de VPH no incluidos en la vacuna, pero sí deberán adaptarse las recomendaciones sobre edad de inicio y frecuencia del mismo y la secuencia de utilización de otras pruebas diagnósticas.

Desde una **perspectiva de Salud Pública sobre el uso de la vacuna frente a VPH** se establecen las conclusiones siguientes:

- Ante una recomendación de vacunación universal, la estrategia que garantiza una óptima efectividad es la vacunación de niñas antes del inicio de la actividad sexual.
- En la actualidad no se dispone de datos de eficacia y seguridad para recomendar la vacunación en varones, al margen de las decisiones en cuanto a coste-efectividad de la estrategia.
- Se desconoce la duración de la inmunidad y de la eficacia clínica conferida por la vacuna a medio-largo plazo, por lo que se precisa de una vigilancia especial para valorar la necesidad de dosis de refuerzo.
- La vigilancia deberá permitir, además, conocer el comportamiento de los tipos de VPH no incluidos en la vacuna.
- Se deben de promover campañas de educación sanitaria para evitar que la percepción de seguridad tras la introducción de la vacuna, lleve a un aumento de prácticas sexuales no seguras, de forma especial entre los adolescentes vacunados.

Incluir una vacuna frente al VPH es muy **costo efectivo** en aquellos países que no tienen establecido un programa de cribado; pero en los países en los que hay programas bien implantados, el beneficio de la vacunación recaerá fundamentalmente en las mujeres no alcanzadas por el mismo. Cuando existe un programa de cribado el beneficio marginal de la inclusión de la vacuna dependerá de la efectividad de los programas establecidos, de las estrategias de vacunación y su cobertura y de las características de la vacuna.

En función de lo estudiado, la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones, en su reunión celebrada el día 20 de febrero de 2007, acuerda proponer a la Comisión de Salud Pública, las siguientes **recomendaciones**:

- ❖ Iniciar 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.
- ❖ Dicha Ponencia revisará periódicamente estas recomendaciones cuando se obtengan nuevas evidencias científicas.

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

1. En el contexto de una vacunación universal deberá ponerse en marcha un grupo de trabajo específico que elabore las recomendaciones pertinentes para la mejora del cribado de cáncer de cuello de útero.
2. Se deberán realizar estudios periódicos para conocer los genotipos circulantes de los virus del papiloma humano.

1. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)

1.1. CARACTERÍSTICAS

El Género Papillomavirus, integrado en la Familia Papillomaviridae, es un grupo de virus conocido desde la antigüedad pero descrito por primera vez en los años 30. Está ampliamente distribuido en la naturaleza e infecta a la mayoría de los mamíferos y aves, con la posible excepción del ratón de laboratorio.

Los papilomavirus son virus pequeños y sin envuelta. La cápsida viral es icosaédrica y está organizada en 72 capsómeros. Cada uno de estos capsómeros está constituido por dos proteínas estructurales, la proteína mayor L1, que el 80% del total de la cápsida, y la proteína menor L2, que está en menor proporción que L1.

Los papilomavirus son muy específicos de las especies que infectan y tienen un tropismo muy definido por las células del tejido epitelial estratificado queratinizado. Las primeras capas proporcionan un reservorio celular para las capas superiores pero también un perfecto espacio para la propagación viral.

La infección por papilomavirus ocurre a través de abrasiones en el epitelio, que exponen las células de la capa basal a la entrada de las partículas virales. Una vez en el interior, el ciclo del virus está íntimamente unido al programa de diferenciación de las células y aprovechando la maquinaria celular se replica y se propaga. Se puede hablar de infección productiva, cuando el virus expresa los genes tempranos en las capas basal y parabasal y los genes tardíos en las capas suprabasales, de manera paralela a la maduración del epitelio cervical dando lugar a la producción de partículas infecciosas; y de infección latente (persistente) cuando el virus permanece en el núcleo de las células de la capa basal replicándose como un plásmido multicopia estable (episoma) pero sin la producción de virus infeccioso. Sólo bajo la influencia de ciertos factores endógenos y exógenos (inmunodepresión local o general) no demasiado conocidos todavía, esta latencia evoluciona a infección productiva.

El papel oncogénico del papilomavirus humano (VPH) fue sugerido por primera vez a principios del año 1976 y el primer VPH genital fue identificado en 1978.

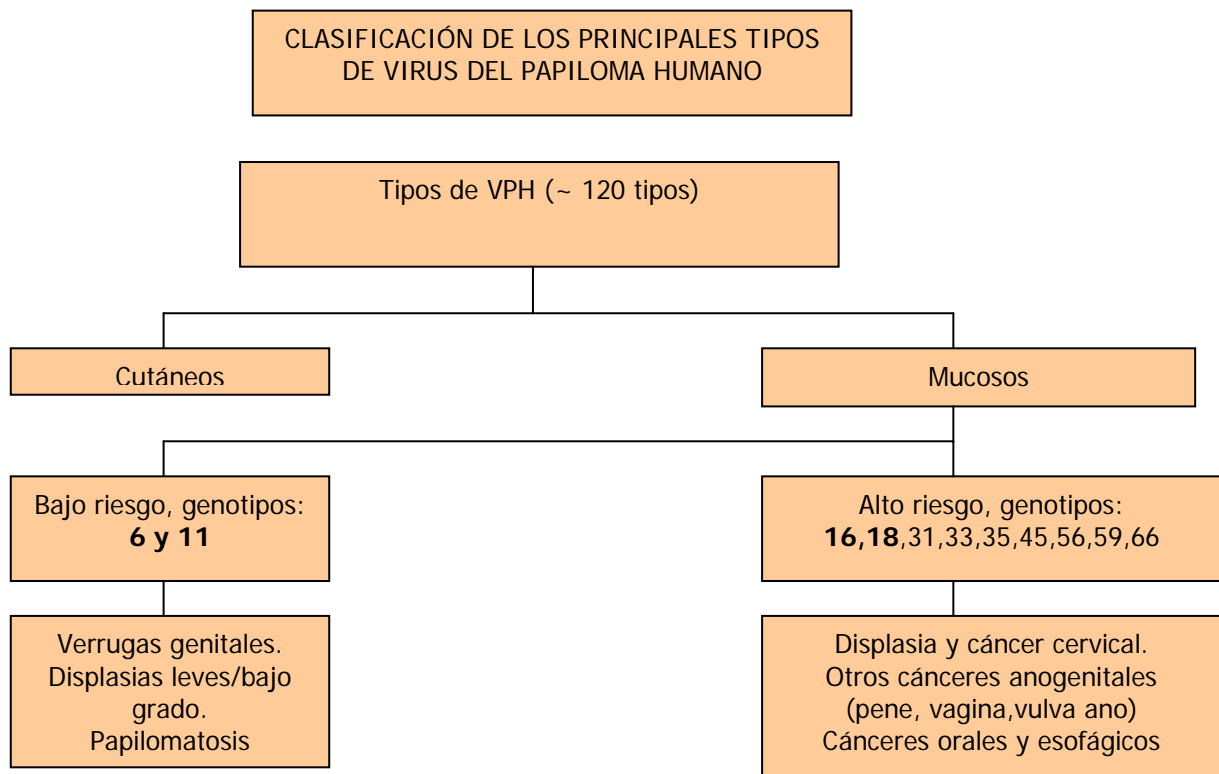
Las relaciones que existen entre los más de 118 tipos de VPH identificados actualmente con sus manifestaciones clínicas, nos permiten clasificarlos en tres grupos de acuerdo con su localización en la infección: epitelio cutáneo, epitelio mucoso del sistema respiratorio y epitelio mucoso del tracto ano-genital.

Tabla 1.1. Clasificación de los tipos de VPH según datos obtenidos mediante estudios filogenéticos y epidemiológicos.

		EPIDEMIOLOGICA	
		Alto riesgo	Bajo riesgo
FILOGENÉTICA	Alto riesgo	16, 18, 26, 31, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 82	70
	Bajo riesgo	73	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81, CP6108

Tomada de 6

Figura 1.1 Algoritmo de clasificación de los principales tipos de virus VPH y sus implicaciones patológicas



Tomada de 7. Los genotipos en negrilla son los incluidos en Gardasil®

MÉTODOS DE DETECCIÓN DE LA INFECCIÓN DE VPH

❖ Métodos moleculares

Actualmente, la tecnología disponible para la detección molecular del ADN viral, consiste en sistemas de hibridación directa en soporte sólido (hibridación *in situ*, *Southern blotting*), hibridación en soporte líquido (captura de híbridos) y los métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), utilizando oligonucleótidos sintéticos específicos y/o consenso para su aplicación en métodos “*in house*” y comerciales⁸.

Los sistemas de PCR se diferencian según el diseño del sistema de amplificación, en función de que detecten tipos específicos, o bien aquellos capaces de identificar un amplio número de tipos, denominados de amplio espectro. Las PCR específicas de tipo, utilizan cebadores que han sido diseñados para detectar un tipo determinado de VPH, por consiguiente, la detección de diferentes tipos implica la realización de múltiples reacciones de PCR. Los diseños de PCR múltiple (múltiples cebadores específicos de tipo en una única reacción) simplifican la realización de la técnica, pero la estandarización del método suele ser complejo. Los sistemas de PCR de amplio espectro, son los más utilizados en la detección de VPH y la mayoría están diseñados en la región L1, dado que es una de las regiones más conservadas dentro del genoma de los VPHs.

La determinación de la carga viral se ha convertido en una necesidad debido a que los diferentes estudios realizados indican que un alto número de copias de ADN viral, o al menos de VPH del tipo 16, está relacionado con el incremento en el riesgo del desarrollo de una lesión cervical asociada a VPH. Actualmente, no existe un consenso sobre cuál de los métodos disponibles es el más exacto para la cuantificación de ADN viral en una muestra, pero la metodología que se desarrolla con mayor rapidez y tiene importantes ventajas frente al resto es el método de PCR en tiempo real.

2. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES POR VPH Y RIESGO DE CARCINOMA CÉRVICO UTERINO Y OTROS TUMORES ANO-GENITALES.

2.1. INTRODUCCIÓN

Las infecciones por tipos de alto riesgo siguen predominantemente un curso silente, tienden a establecer infecciones persistentes y generan alteraciones citológicas características englobadas mayoritariamente en el grupo de Neoplasia Cervical Grado 1 (CIN 1) o lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL). En una proporción menor, las infecciones por VPH de alto riesgo pueden inducir lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (CIN 2/3, HSIL) y cáncer cervical. Algunos de los tipos virales de alto riesgo están también asociados a tumores en otras localizaciones ano-genitales. Una fracción considerable de las infecciones por VPH es autolimitada, particularmente las que se asocian a variaciones morfológicas del tipo de CIN 1/2. Los VPH de tipo 6 / 11 rara vez se encuentran en lesiones neoplásicas y cursan predominantemente con infecciones clínicamente visibles denominadas condilomas acuminados. Ocasionalmente las infecciones por VPH se transmiten de la madre al recién nacido abocando a infecciones del tracto respiratorio superior y ocasionan una rara entidad clínica denominada papilomatosis laríngea.

2. 2. EL IMPACTO NUMÉRICO DE LAS INFECCIONES POR VPH

Es difícil establecer estimaciones del volumen de mujeres portadoras de infecciones ocultas por VPH, una aproximación plausible de la prevalencia de ADN de VPH en la población femenina oscila entre el 5 y 10% en los países desarrollados y en cifras ligeramente superiores al 15% en los países en vías de desarrollo. Para la población de los 25 países integrantes de la Unión Europea en 2005, las cifras estimadas de la población a riesgo sería de 195 millones de mujeres mayores de 15 años, de ellas 15,5 millones serían portadoras de VPH, 2 millones de mujeres tendrían condilomas acuminados, 2 millones con lesiones LSIL, 95.000 mujeres con HSIL y entre ellas se generarían 33.000 casos nuevos de carcinoma invasor (cerca de 60.000 en toda Europa). En otros parámetros, y en una aproximación muy cruda, podríamos estimar que aproximadamente 20 millones de mujeres mayores de 15 años de los 195 millones censados en la Unión Europea (10,3% de la población en este grupo de edades) tienen, en un momento determinado, una afección genital, clínica o subclínica, atribuible a infecciones por VPH o a alguna de sus secuelas neoplásicas.

En la población española, las estimaciones generadas a partir de muestras poblacionales de la región de Barcelona indicarían un rango en la prevalencia de ADN viral del 2-5%, lo que correspondería a unas 350.000-900.000 mujeres portadoras. Entre 175.000 y 350.000 mujeres serían portadoras de condilomas acuminados, un número equivalente serían portadoras de LSIL y existirían entre 8.500 y 9.000 casos de mujeres con HSIL.

Para el año 2002, en España, se estima una incidencia de carcinoma invasor de 2.103 casos nuevos y una mortalidad aproximada de 739 casos por año.

Tabla 2.1. Estudios de prevalencia de VPH realizados en población general en España

Autores	Muestreo y ámbito	n	Técnica diagnóstica	Prevalencia VPH	Factores de riesgo identificados	Tipos más frecuentes
Múgica-Van Herckenrode et al, 1992	Mujeres con citología normal en CPF ¹ País Vasco	1178	Slot-blot hybridization y PCR	17%	ND ²	6, 11, 16, 18
Muñoz et al, 1996	Mujeres con citología normal en centro sanitario en 9 provincias españolas	810	PCR	4,9%	-Infección por Clamydias -Nivel socio-económico -Nº parejas sexuales	ND ²
De Sanjosé et al, 2003	Muestreo aleatorio de población general de Barcelona	973	PCR	3%	- País de origen -Estar divorciada -Tener más de una pareja sexual -Fumar cannabis o derivados	16, 31, 35
Font al, 2004	Muestreo sistemático de CPF ¹ Barcelona	1383	Captura de híbridos II y PCR	8,3-9,2%	-Estado civil -Compañeros sexuales -Paridad -Resultado citológico	ND ²
Puig et al, 2005	Muestreo consecutivo en centros de diagnóstico precoz de cáncer de cervix y consulta de anticoncepción en Zaragoza	298	PCR	10,6%	-Nº parejas sexuales/mes en el último año -Frecuencia de relaciones sexuales vía vaginal/mes en el último año	ND ²
González et al, 2006	Muestreo consecutivo de CPF ¹ de Alicante	1011	Captura de híbridos II y PCR	10%	-País de origen -Nº parejas sexuales -Resultado citológico	16, 18

¹ Centro de Planificación Familiar

² ND: No disponible

Tabla 2.2. Estudios de prevalencia de VPH en España en mujeres que ejercen la prostitución

Autores	Muestreo y ámbito	Tamaño muestral	Técnica diagnóstica	Prevalencia VPH	Factores de riesgo identificados	Tipos más frecuentes
Touzé et al, 2001	Muestreo consecutivo en clínica de ETS ¹ en Oviedo	177	PCR	61,6%	ND ²	16,18,31,58
Del Amo et al, 2005	Muestreo consecutivo en un centro de ETS ¹ de Madrid	734	Captura de híbridos II y PCR	39 %	-Edad - País de origen -Uso anticonceptivos orales	ND ²
Losana et al, 2005	Muestreo consecutivo en un centro de ETS ¹ de Alicante	521	Captura de híbridos II y PCR	31%	- Edad -País de origen	ND ²

¹ ETS: Enfermedades de Transmisión Sexual

² ND: No disponible

2.3. LA HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VPH

Tanto la mujer como el hombre pueden ser portadores asintomáticos y vehículos de la infección genital por VPH. La transmisión se produce por contactos sexuales y los órganos más susceptibles de infección con potencial de iniciar una transformación neoplásica son el cuello uterino (zona de transición) y la línea pectínea del canal anal. Las infecciones por VPH son frecuentemente en sábanas, en cuyos casos el ADN viral puede recuperarse del cuello uterino, vulva, vagina, canal anal, pene y escroto. Socialmente pueden identificarse grupos de alta prevalencia en la población de prostitución, en la población reclusa asociada al consumo de drogas y en los grupos infectados por el VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana).

La prevalencia de ADN de VPH está asociada a la edad. Típicamente la prevalencia es más alta en las edades inmediatas al inicio de las relaciones sexuales y responden al patrón de comportamiento sexual de la comunidad. En las poblaciones liberales donde el número de compañeros sexuales distintos y ocasionales es elevado, la prevalencia puede ser tan elevada como del 30-40 % en los grupos de 15-25 años de edad. Este primer pico de prevalencia va seguido por una disminución muy marcada de modo que en las edades intermedias (25-40 años) la detección viral se estabiliza a niveles entre el 3 y el 10 %. Esta fracción prevalente se interpreta como medida indirecta del grupo de mujeres portadoras crónicas de la infección viral, y el grupo de alto riesgo para la progresión neoplásica. En algunas poblaciones, y en los análisis ajustados de revisión de la literatura⁹, se ha observado un segundo pico de prevalencia en las mujeres postmenopáusicas cuya interpretación es todavía objeto de investigación.

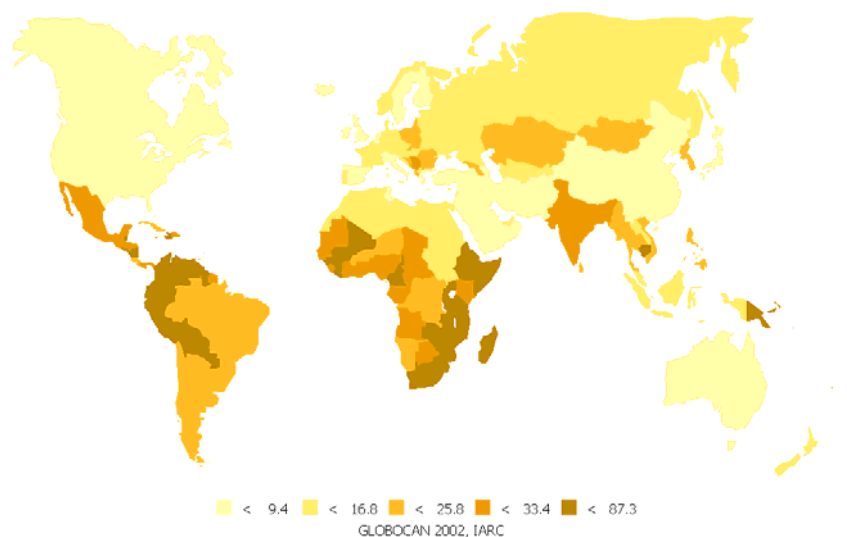
La distribución característica por edades es informativa en relación a las posibilidades de intervención preventiva. Las vacunas profilácticas deberían utilizarse de forma prioritaria en los grupos de edades previos al grueso de las infecciones, cuando la mayor parte de las mujeres no han estado expuestas a las infecciones por VPH. La eficacia de la vacunación debería disminuir con la edad, en función del ritmo de exposición a VPH 16 y 18 y el envejecimiento de la respuesta inmunitaria.

La duración media estimada de las infecciones por virus de alto riesgo es de 8-12 meses. Las infecciones por VPH 16 o 18 tienden a persistir por periodos más prolongados entre 16-24 meses.

2.4. EL IMPACTO NUMÉRICO DE LOS TUMORES GENITALES FEMENINOS

Los tumores del tracto genital femenino representan una quinta parte de los tumores de la mujer en las estimaciones mundiales. El tumor más frecuente es el de cáncer de cuello uterino (11,6%), seguido del cáncer de ovario (4,3%), endometrio (3,7%), y de los cánceres de vagina y vulva. Aproximadamente la mitad de los casos fallecen a consecuencia de la enfermedad¹⁰.

Fig.2.1. Tasas de incidencia de cáncer de cérvix estandarizadas por edad en el mundo. Casos/100.000 hab. Estimaciones 2002 ¹¹.

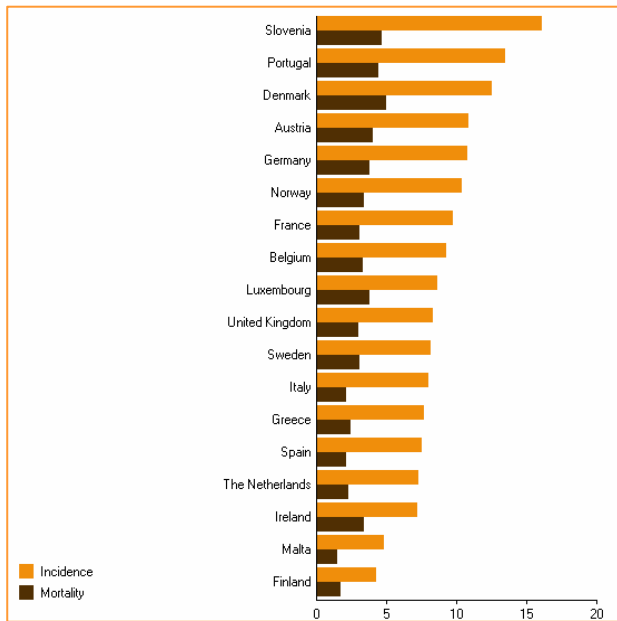


En términos de incidencia, el carcinoma cervical es el cuarto más frecuente en Europa mientras que en términos de mortalidad es el séptimo. Los datos disponibles muestran una importante desigualdad en la carga de enfermedad por cáncer de cervix entre los países de la Europa del Este y los de la Europa del Oeste. Estas diferencias reflejan de forma indirecta la capacidad del cribado para la realización de diagnósticos precoces y de tratamientos curativos¹².

En España disponemos de estimaciones de la incidencia de cáncer para el periodo 1993-1996. Este análisis ha sido realizado integrando datos de los 9 registros de cáncer poblacionales (incidencia) y datos del Instituto Nacional de Estadística (censo y mortalidad). Según esta estimación, la incidencia global de cáncer para las mujeres fue en este periodo de 55.480 casos nuevos por año (tasa ajustada de 161,50 casos por 100.000 mujeres por año) de los que 13.490 corresponderían a cáncer de mama (24,3% de los casos en mujeres; tasa ajustada de 44,6 casos por 100.000 por año), 3.230 casos a cáncer de endometrio (5,8%; tasa ajustada de 9,7 por 100.000 por año), 2.863 a cáncer de ovario (5,2%; tasa ajustada de 12,1 por 100.000 por año) y 1.408 a **cáncer de cuello uterino (2,5%; tasa ajustada de 5,3 por 100.000 por año)**¹³.

Fig 2.2. Incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix en países europeos. Casos/100.000 hab. Estimaciones 2002¹⁴.

a) Tasas de incidencia y mortalidad estandarizada por edad



b) Mapa de tasas de incidencia estandarizadas por edad

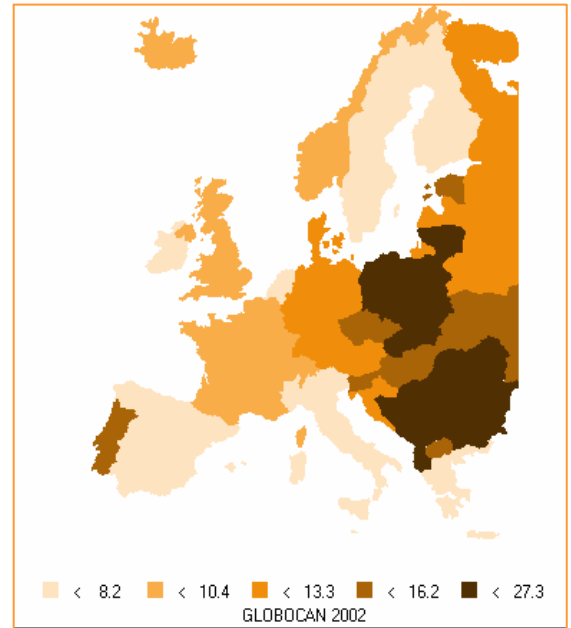


Fig 2.3. Incidencia de cáncer en España.

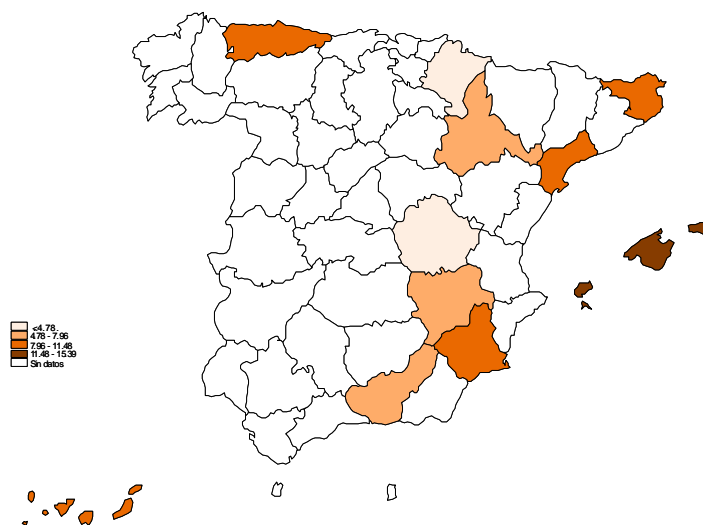


Tomada de 9

Tabla 2.3. Casos y tasas de incidencia (casos/100.000) en los registros de cáncer incluidos en Cancer Incidence in Five Continents VIII (1993-1997)¹⁵.

	Casos	Tasa estandarizada (Pob. europea)	Escamoso (%)	Adeno- carcinoma (%)
Albacete	60	6,91	60	22
Asturias	277	10,61	77	14
Canarias	198	10,41	67	14
Cuenca	26	4,34	73	23
Girona	81	9,31	67	17
Granada	162	7,96	69	21
Mallorca	198	15,39	83	12
Murcia	194	9,56	76	14
Navarra	72	4,78	74	18
Tarragona	174	11,48	76	15
Zaragoza	168	7,18	70	15

Fig 2.4. Tasas de incidencia ajustadas por edad de cáncer de cérvix en registros españoles. Casos/100.000 hab.



Fuente: CNE. Elaboración a partir de datos del Cancer Incidence in Five Continents. Vol VIII.

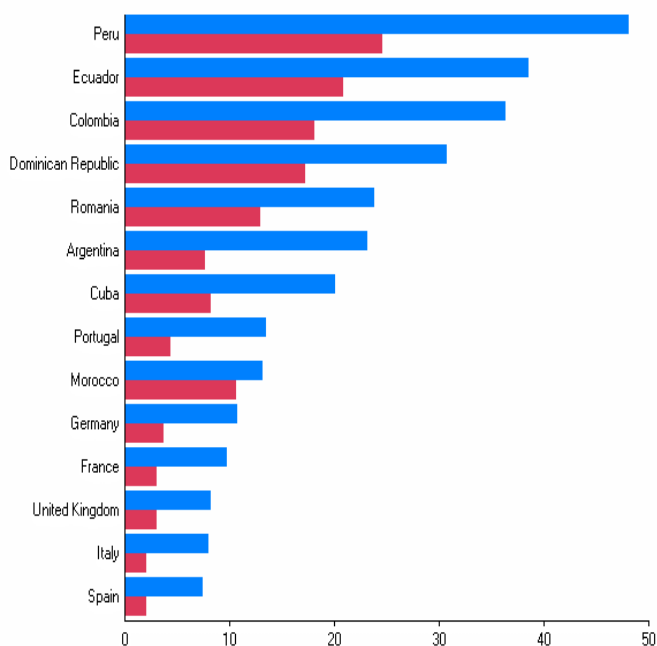
Algunos registros españoles (Zaragoza) han comunicado tendencias crecientes en la incidencia en mujeres 20-34. El impacto de la migración de mujeres jóvenes procedentes de países sin experiencia de cribado y eventualmente en búsqueda de tratamiento puede alterar de forma importante este importante parámetro.

Dentro de Europa, las tasas estandarizadas de incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix son bastante más elevadas en los países de Europa central y del este, mientras que en el sur este tumor tiene mucha menor incidencia.

Fig 2.5. Países de procedencia de residentes extranjeros en España y tasas de incidencia (azul) y mortalidad (rojo), ajustadas por edad de cáncer de cérvix en casos /100.000 mujeres según GLOBOCAN 2002¹⁰

a) Distribución por país de origen de la población residente en España de nacionalidad extranjera (% del total) b) Tasas de incidencia y mortalidad en el país de origen

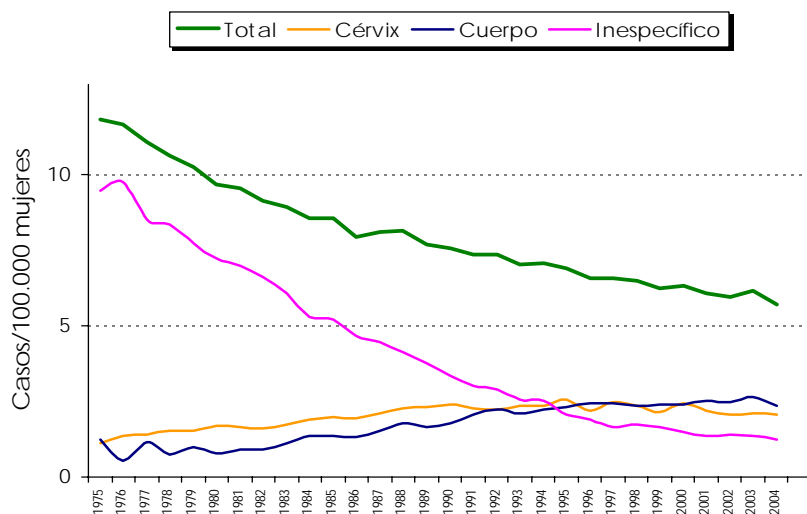
Ecuador	14,7
Colombia	12,2
Marruecos	10,2
Reino Unido	6,7
Alemania	5,7
Francia	3,4
Perú	3,2
Argentina	3,1
Rumanía	3,1
República Dominicana	2,9
Portugal	2,7
Cuba	2,1
Italia	2,0
Brasil	1,8
China	1,6
Bulgaria	1,5
Ucrania	1,5
Venezuela	1,4
Países Bajos	1,3
Polonia	1,1
Filipinas	1,0



Fuente: INE. Censo 2001. Sólo países con >2%

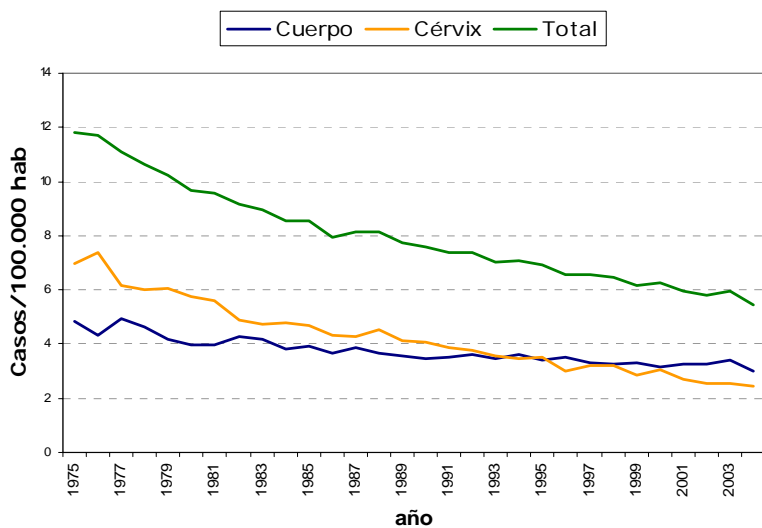
Las tendencias temporales en la mortalidad indican que, en la mayor parte de los países desarrollados, la mortalidad atribuible al cáncer de cuello uterino desciende de forma sostenida desde, prácticamente, la segunda mitad del siglo. Un análisis por grupos histológicos de los datos de 62 Registros de Tumores de 24 países durante el periodo 1973-1991 (incluyendo cerca de 180.000 casos) concluyó que el incremento observado en la incidencia en algunos países era atribuible en gran parte al subgrupo de adenocarcinomas y carcinomas adeno-escamosos, pero no al grupo mayoritario de los carcinomas escamosos.

Fig 2. 6. Cáncer de útero: Mortalidad en España 1975-2004. Tasas ajustadas por edad (Pob Europea).



Fuente: CNE. Elaboración propia a partir de datos de fallecimientos y población del INE

Fig 2. 7. Cáncer de útero: Mortalidad en España 1975-2004. Tasas ajustadas por edad (Pob Europea), reasignando inespecíficos con algoritmo de Loos



Fuente: CNE. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer
Elaboración propia a partir de datos de fallecimientos y población del INE y datos de Loos

2.5. LAS INFECCIONES POR VPH Y EL RIESGO SUBYACENTE DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO

Los estudios epidemiológicos o clínicos que han incorporado técnicas de biología molecular detectan determinados tipos oncogénicos o de alto riesgo de VPH en prácticamente el 100% de los cánceres cervicales cuando la muestra es adecuada y la tecnología de detección viral es de alta sensibilidad.

Los estudios de casos y controles de carcinoma invasor indican riesgos relativos (factor multiplicador de la probabilidad de enfermar sobre una probabilidad de referencia) superiores a 50 para la detección de ADN de VPH y riesgos entre 100 y 200 para los tipos 16 y 18. En algunos estudios estas cifras alcanzan valores superiores a los 500.

Las fracciones de cáncer cervical atribuibles al VPH (proporción de casos en una población en los que el VPH está considerado como un agente causal) calculadas a partir de estos estudios oscilan alrededor del 90-95%. Las asociaciones observadas entre la infección por VPH y el cáncer de cuello uterino están entre las más fuertes de las identificadas en cancerología humana, existiendo un consentimiento creciente en calificarlas como causa necesaria (ausencia de enfermedad en ausencia de infección) e insuficiente (presencia de infección sin presencia de enfermedad)¹⁶.

2.6. VPH Y OTROS CÁNCERES ANO-GENITALES

La presencia de ADN de los tipos fuertemente asociados a cáncer de cuello uterino se encuentra en cifras superiores al 85% en los tumores del canal anal¹⁷. Esta localización anatómica incluye una región de transición epitelial semejante a la observada en el cuello uterino.

Los cánceres de vulva parecen responder a dos modelos etiológicos. El cáncer de vulva de la mujer menor de 50 años estaría etiológicamente ligado al VPH, presentaría morfología basaloide o verrucosa, cursaría con lesiones coexistentes de neoplasia vulvar intraepitelial (VIN) de alto grado y presentaría los factores de riesgo epidemiológicos característicos del cáncer cervical (promiscuidad sexual, edad joven de inicio de relaciones sexuales, antecedentes de otras ETS y antecedentes de citología anormal). El cáncer de vulva de la mujer de edad superior a los 50 años sería en una proporción importante independiente de la infección viral, estaría asociado a mutaciones de p53 y cursaría sin coexistencia de lesiones VIN.

El cáncer de pene muestra marcadores virales en un 70-80% de los casos y el cáncer de vagina en un 40-50% de los casos. Estas estimaciones están en general basadas en pocos casos, con tecnología de detección viral variable y en la mayor parte de los casos en ausencia de controles adecuados.

El VPH está también implicado en la etiología de una fracción de los casos de cáncer de la cavidad oral y orofaringe.

En todas estas localizaciones la predominancia es del VPH 16 traduciendo su mayor potencial de persistencia y de progresión. Eventualmente, el impacto de una vacunación VPH 16 y 18 se extendería a otras neoplasias.

En conclusión, la identificación de la etiología viral del cáncer de cuello uterino y de los principales elementos de la historia natural y de la patogénesis ha abierto opciones nuevas para la prevención secundaria y ofrecen en cancerología opciones de prevención primaria^{18,19}.

3.- VACUNAS FRENTE AL VPH

Se han desarrollado dos nuevas vacunas con el objetivo de prevenir la enfermedad ocasionada por determinados tipos de Papilomavirus humano; **Gardasil** de la Compañía Farmacéutica Sanofi Pasteur MSD y **Cervarix** de la Compañía Farmacéutica Glaxo SmithKline Biologicals S.A. Ambas han sido aprobadas por la agencia Europea del medicamento (EMA)

3.1. GARDASIL®.

La vacuna Gardasil está producida por la Compañía Farmacéutica Sanofi Pasteur MSD. Es una vacuna tetravalente recombinante (papilomavirus humano de los tipos 6, 11, 16, 18), fabricada mediante el ensamblaje, por ingeniería genética de las VLP (partículas semejantes a virus), conformadas por las proteínas L1 de las cápsulas de los papilomavirus humanos de tipo 6 (VPH 6), 11 (VPH 11), 16 (VPH 16) y 18 (VPH 18).

Cada dosis tiene un volumen de 0,5 ml y contiene 20 µg, 40 µg, 40 µg, 20 µg de la proteína L1 de los tipos de VPH 6, 11,16 y 18 respectivamente.

La vacuna tiene un periodo de validez de 3 años almacenada entre 2-8° C. La administración de la vacuna es intramuscular. El esquema de vacunación consta de tres dosis administradas de acuerdo a la siguiente posología: 0, 2 y 6 meses.

De acuerdo con la ficha técnica²⁰, <<Gardasil es una vacuna para la prevención de la displasia cervical de alto grado (CIN 2/3), carcinoma cervical, lesiones displásicas vulvares de alto grado (VIN 2/3), y las verrugas genitales externas (condiloma acuminata), relacionadas causalmente con los tipos 6, 11, 16 y 18 del Virus del Papiloma Humano (VPH) >>.

La indicación está basada en la demostración de eficacia en mujeres adultas de edades comprendidas entre los 16-26 años de edad y en la demostración de inmunogenicidad de niños/as y adolescentes (de género masculino y femenino) de 9-15 años. La vacuna no debe administrarse a niños menores de 9 años ni tampoco a sujetos con la respuesta inmune alterada. La eficacia protectora no ha sido evaluada en hombres.

Gardasil sólo protege contra la enfermedad causada por los VPH vacunales, no se ha demostrado que proteja frente a VPH no vacunales.

La vacuna no está indicada para el tratamiento de cáncer cervical, ni para el tratamiento de las displasias CIN 2/3, VIN 2/3 o verrugas genitales puesto que no tiene efectividad terapéutica.

La **eficacia de la vacuna** en el análisis integrado de eficacia en la población naïve (no infectadas) la eficacia de Gardasil frente a CIN 2/3 o AIS₁ relacionados causalmente con la presencia de VPH 16 o VPH 18, fue de un 100% (IC95%: 92,9-100%). En esta

misma población la eficacia de la vacuna frente a la prevención de verrugas genitales relacionadas causalmente con los cuatro papilomavirus vacunales fue de un 98.3% (IC95%: 90,2-100). Con respecto a la eficacia frente a las lesiones vulvares de alto grado (VIN 2/3) relacionadas con VPH 6, 11,16 o 18 fue del 100% (IC 95%: 41,4-100). La eficacia frente a lesiones vaginales de alto grado VaIN 2/3 no alcanzó significación estadística.

Se analizó la **administración concomitante** de Gardasil con la vacuna de hepatitis B (de tipo recombinante) del mismo laboratorio y no interfirió con la respuesta inmune a los cuatro tipos VPH. Con respecto a la respuesta inmune de la vacuna de Hepatitis B la tasa de seroprotección (proporción de sujetos que alcanzaron un nivel de seroprotección anti-HBs mayor de 10 mUI/ml) no fue afectada.

Con respecto a las **reacciones adversas** únicamente se encontró un incremento en el porcentaje de pacientes que presentaron fiebre e inflamación, eritema y dolor en la zona de inyección en el grupo vacunado con respecto al grupo placebo.

3.2. CERVARIX®.

Cervarix ha sido desarrollada para prevenir la enfermedad causada por los tipos 16 y 18 del virus del papiloma humano (VPH). Está producida por la Compañía Farmacéutica GlaxoSmithKline Biologicals S.A. Es una vacuna recombinante compuesta por partículas VLP tipo L1 de la cápside de los papilomavirus humanos de tipo 16 y 18 (VPH 16 y VPH 18). La vacuna ha sido formulada con un nuevo sistema adyuvante, el AS04, que contiene 500 µg de hidróxido de aluminio y 50 µg de monofosforil lípido A 3-desacilado (MPL) con el objetivo de inducir una respuesta inmunitaria más potente y duradera. Al igual que la anterior vacuna, al no contener material genético, no puede causar infección en el huésped.

Cada dosis tiene un volumen de 0.5 ml y contiene 20 µg de la proteína L1 de cada uno los tipos de VPH vacunales (VPH 16 y VPH 18).

Su periodo de validez es de 3 años almacenada entre 2-8° C. La administración de la vacuna es intramuscular. El esquema de vacunación son tres dosis administradas de acuerdo a la siguiente posología: 0, 1, 6 meses.

Los resultados publicados describen, a los 4-5 años de seguimiento, una eficacia del 100% (95% IC, 30-100) frente a la infección persistente de VPH y una protección del 100% (95% IC, 42-100) frente a CIN.

De acuerdo con la indicación propuesta; <<Cervarix previene el cáncer cervical en las mujeres mayores de 10 años de edad, protegiendo frente a la incidencia y persistencia de infecciones, frente a las anormalidades celulares (incluyendo ASCUS), frente a la neoplasia intraepitelial cervical y frente a lesiones precancerosas (CIN 2 +) causadas por los papilomavirus del tipo VPH 16 y 18>>.

Con respecto a las reacciones adversas únicamente se encontró un incremento en el porcentaje de pacientes que presentaron cefaleas, fiebre e inflamación, eritema y dolor en la zona de inyección en el grupo vacunado con respecto al grupo placebo. Esta vacuna está aprobada por la Agencia Europea del Medicamento; en septiembre de 2007, y ya ha sido comercializada en España.

4. SITUACIÓN ACTUAL DEL CRIBADO DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO EN ESPAÑA

Los resultados de una encuesta poblacional sobre cribado de cáncer de cuello de útero en España realizada en 2006, han permitido por primera vez conocer datos fiables sobre, entre otros aspectos, cobertura del cribado citológico y el análisis de las variables de uso de la citología en España²¹.

La edad media de inicio de RSC en la muestra encuestada es de 20,9 años. 6 de cada 10 mujeres habían mantenido su primera RSC antes de los 21 años; un 7,2% antes de los 16. Si se analiza por grupos de edad, se constata que un 16,7% de mujeres que ahora tienen entre 18 y 25 años han tenido su primera RSC antes de los 16 años, frente a solo un 1,4% de entre las que ahora cuentan 56-70 años.

El análisis de uso adecuado de la citología – mujeres con RSC – ha demostrado que a un 75,6% de las mujeres se les ha practicado una citología dentro de los 3 últimos años. Esta es una cobertura media que se acerca a la óptima, pero se detectan amplias diferencias territoriales. El rango oscila entre un 85,9% de las Islas Canarias, un 84,7% de La Rioja, un 82,7% de Cataluña y un 82,3% de las Islas Baleares a un 66,3% de Andalucía y Cantabria, un 65,8 de Castilla-La Mancha y un 61,3% de Extremadura.

La toma en consideración de todas las variables estudiadas ha permitido definir un perfil de mujer con problemas de acceso a la citología:

- Tiene más de 55 años
- Vive en el ámbito rural
- Pertenece a los segmentos sociales menos favorecidos
- Vive en determinadas CCAA.

Al mismo tiempo, se identifica una tendencia al sobreuso de la citología en la mujer

- De entre 25 y 40 años
- De clase social medio / medio-alta
- Que vive en áreas metropolitanas

Estos datos son consistentes con el hecho conocido²² de que la actividad de cribado de cáncer de cérvix en España es oportunista.

5. CONSIDERACIONES EN SALUD PÚBLICA

Ante el acuerdo nacional para la vacunación de niñas escolares frente al VPH, teniendo en cuenta que, a falta de estudios de coste-efectividad con datos de nuestro país, la vacuna cumple con los criterios generales de introducción elaborados por la Ponencia de Programas y Registros de Vacunación del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) en 2004²³, existen una serie de preguntas relativas a cómo incluir la vacuna que se deben tener en cuenta y que, en la medida de lo posible, se debe tratar de dar una respuesta.

Los aspectos a valorar desde la perspectiva de Salud Pública son:

■ ¿Vacunación universal o de riesgo?

Todos los expertos coinciden en que la vacunación dirigida a los grupos de riesgo de infección incidente, definida por el número de contactos sexuales, es menos efectiva

que la vacunación universal debido a que: a) la mayoría de las infecciones por VPH aparecen en sujetos de riesgo moderado, b) es difícil predecir quien será infectado, c) en países socioeconómicos próximos cerca de la mitad de los individuos sexualmente activos se infectarán en algún momento de sus vidas por algún tipo de VPH²⁴, d) las experiencias de vacunación exclusiva a grupos de riesgo en ocasiones no han sido muy exitosas, al menos en algunos países²⁵, y e) “a priori” no se identifican grupos de alto riesgo entre la población juvenil²⁶.

■ ¿Edad óptima de vacunación?

Aunque los ensayos clínicos de eficacia se han realizado en mujeres de 15 o más años, la vacunación universal debiera implantarse a partir de los 9 años en base a los estudios de inmunogenicidad. Lo ideal sería iniciar la vacunación antes del comienzo de las relaciones sexuales, en una franja de edad entre los 10 y los 14 años.

La vacunación debe ser realizada antes del comienzo de las relaciones sexuales ya que la alta efectividad de la vacuna solo está garantizada en estas condiciones. Tomando esto en cuenta, se podría vacunar a las niñas al nacer, pero por el momento sólo se ha demostrado una duración de la inmunidad de 5 años. Puede que dure más pero no se sabe por el momento. Por tanto, hay que vacunar 5 años o menos antes del inicio de las relaciones sexuales.

¿A que edad comienzan en general las relaciones sexuales las niñas en Andalucía y en España?. En la Encuesta de salud y hábitos sexuales. Año 2003 (INE y el Ministerio de Sanidad) figura la respuesta a esta pregunta: en Andalucía la edad de comienzo de las relaciones sexuales en las mujeres es 19,1 años, con una DS de 3.2, que es igual a la del promedio español y por tanto inferior a la de 8 CCAA.

La mitad de las mujeres en Andalucía y España inician la actividad sexual después de los 19 años. No se sabe cuanto dura la inmunidad vacunal, aunque se supone que las infecciones que sucedan una vez vacunadas podrían actuar como recuerdo inmunogénico, pero no hay certeza sobre esto.

Entre los 15 y 20 años se produce el punto máximo de la incidencia de infecciones. Si existe certeza de que la inmunidad dura al menos 5 años y la actividad sexual suele comenzar a los 19, hay que vacunar a la edad en la que se garantiza inmunidad para la mayoría en el momento de comenzar las relaciones y en la que todavía la exposición es la menor posible.

Las vacunas administradas a los 16 años no tendrán protección para un 17,9% de las niñas porque ya se habrían expuesto a la infección, mientras que las administradas entre los 13 y 14 años sólo dejarían sin protección al 4,5%.

La vacunación administrada a los 11 o 12 años se aleja de la edad mayoritaria de inicio de las relaciones sexuales ya que el 67% se inicia a partir de los 17 o 18 años, edad a la que se ignora si durará la protección de la vacuna administrada a los 11 años.

El argumento de que vacunar a las más jóvenes (11-12 años) hace más fácil convencer a las niñas de estas edades que a las mayores, sobre todo para que reciban la segunda y tercera dosis de esta vacuna no justifica el riesgo de posible pérdida de protección (que no estaría garantizada más allá de los 16- 17 años)

■ ¿Se precisarán recuerdos?

Al utilizar las vacunas frente a VPH una tecnología recombinante similar a la empleada para las de la hepatitis B, se piensa que la protección tiene que ser duradera. Actualmente, y aunque no existen parámetros séricos subrogados de protección, se dispone de una serie de datos que avalan la protección a largo plazo de las vacunas frente a infecciones incidentes y a enfermedad asociada²⁷²⁸²⁹³⁰³¹³²³³.

■ ¿Se puede administrar concomitantemente con otras vacunas del calendario? ¿Y con otros fármacos?

La ficha técnica de Gardasil® refleja una compatibilidad con la vacuna frente a la hepatitis B, aunque la media geométrica de anticuerpos antiHBs obtenidos en la administración concomitante con la vacuna tetravalente fue inferior a los observados tras la administración separada de ambas vacunas¹³. Se encuentra en estudio la compatibilidad con differia tipo adulto-tétanos-tos ferina de carga reducida (dTpa) y con la antimeningocócica conjugada tetravalente (A, C, Y, W₁₃₅), aunque el A.C.I.P. en sus recomendaciones provisionales de vacunación³⁴ explicita que se puede administrar concomitantemente con otras vacunas apropiadas para la edad, como Td.

■ ¿Es segura la vacuna?

Hasta la fecha ambas vacunas se han mostrado muy seguras, aunque desde la perspectiva de una vacunación universal en escolares destaca únicamente la alta reactogenicidad local, dolor y tumefacción, significativa respecto del aluminio utilizado como placebo y muy superior a la comunicada para la vacuna de la hepatitis B. A este respecto, un dato importante es que el porcentaje de esas reacciones locales no se incrementan a medida que el vacunado recibe más dosis²¹. Aunque con menor frecuencia también es de subrayar la frecuencia de cefalea postvacunal con ambas vacunas^{29,30}.

■ ¿Se vacunarán los varones?

Hasta ahora no se han publicado resultados de eficacia protectora en varones con ninguna de las dos vacunas, pero la ficha técnica de la vacuna tetravalente aprobada por la EMEA no explicita taxativamente la indicación para utilizar en varones. No obstante, sí se dispone de datos de inmunogenicidad, estando en curso, por otra parte, ensayos clínicos en fase III. La F.D.A., por el contrario, si excluye a los varones de las indicaciones de vacunación²⁰.

Ahora bien, si se vacuna al varón cabe suponer que se le protege de las lesiones asociadas a VPH (verrugas genitales y cánceres anogenitales), se disminuye la transmisión y probablemente aumente la inmunidad comunitaria. Pero por el momento son suposiciones.

Respecto a esta última, modelos matemáticos apuntan a que la incidencia anual de cáncer de cuello en Finlandia por el tipo 16, vacunando al 90% de niños y niñas antes del debut sexual y asumiendo un 100% de efectividad a largo plazo, no aportaría ningún beneficio en los primeros veinte años de implantado el programa de vacunación y el beneficio sería marginal a los 50-80 años, respecto de la vacunación exclusiva del 90% de las niñas³⁵.

■ ¿Cómo se captaría a la población diana?

Se deben de plantear estrategias específicas de captación por cada Comunidad Autónoma teniendo en cuenta que las coberturas actuales de vacunación de preadolescentes no superan en el mejor de los casos al 85% de la población diana.

■ Con la vacunación, ¿se mantendrán los programas de *screening*?

En este punto conviene tener muy presente que sea cual sea la estrategia de prevención nunca se debe de proporcionar una falsa sensación de seguridad y mucho menos hacer creer que el *screening* ya no es necesario³⁶. Más bien al contrario, seguirá siendo muy necesario por tres razones: a) la vacuna no incluye todos los tipos oncogénicos de alto riesgo ni se presume que tenga una efectividad poblacional del 100%, b) no es probable que alcancen al total de la población destinataria, y c) no se implantará un programa universal de *catch-up*.

■ Otras cuestiones a tener en cuenta.

Se considera muy importante valorar otros parámetros específicos posteriormente a la introducción de la vacuna en los calendarios vacunales:

- a) Es fundamental para disminuir la incidencia y la mortalidad por el cáncer de cérvix en nuestro ámbito a corto y medio plazo, potenciar y mejorar en calidad y en coberturas el cribado, poblacional u oportunista, de las lesiones del cuello uterino
- b) Es necesario monitorizar los genotipos de VPH circulantes en España y su evolución en caso de una vacunación universal en la infancia, además de un sistema de registro y seguimiento de la persona vacunada.
- c) Es importante tomar en consideración la opinión social en torno a la vacuna y a la patología asociada, tanto sobre como se percibe desde la población y como entre los y las profesionales de la salud.

ANEXO 1

Traducción del Sumario del documento Guidance for the introduction of HPV vaccines in EU Countries de los European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Stockholm, January 2008.

El Texto completo se puede obtener en http://ecdc.europa.eu/pdf/HPV_report.pdf

CENTRO EUROPEO PARA LA PREVENCIÓN Y EL CONTROL DE ENFERMEDADES

Informe Guía
Estocolmo, enero 2008

Guía para la introducción de vacunas contra el VPH en países de la UE

RESUMEN

Cáncer cervical e infecciones producidas por el virus del papiloma humano, en la Unión Europea

En la Unión europea, el cáncer cervical es, tras el de mama, el segundo tipo de cáncer más frecuente en mujeres de edades comprendidas entre los 15-44 años. Se calcula que anualmente en la UE, se producen unos 33.000 casos de cáncer cervical y 15.000 fallecimientos. La causa principal de este cáncer es una infección persistente del tracto genital por un tipo de virus de papiloma humano (VPH) de alto riesgo.

Las infecciones genitales son muy frecuentes y se adquieren poco después del comienzo de la actividad sexual. La mayoría de estas infecciones desaparecen de forma espontánea. No obstante, infecciones persistentes de VPH con un tipo de virus de alto riesgo, pueden producir cambios celulares en el cuello del útero que pueden dar lugar a cáncer cervical. Los tipos de VPH de alto riesgo están también relacionados con otros tipos de cáncer anogenitales, y cánceres de cabeza y cuello tanto en hombres como en mujeres. Algunos tipos de VPH de bajo riesgo, producen verrugas tanto en hombres como en mujeres.

Vacuna contra el virus del papiloma humano

En Europa se ha concedido autorización a dos tipos de vacunas contra el VPH: la vacuna tetravalente, Gardasil® (Sanofi Pasteur MSD) y la vacuna bivalente, Cervarix® (GlaxoSmithKline Biologicals). Estas dos vacunas se han fabricado a partir de partículas similares al virus y son de origen no-infeccioso. Ambas tienen un buen perfil de seguridad. Protegen frente a los tipos 16 y 18 del VPH de alto riesgo, responsables de un 73% de los casos de cáncer cervical en Europa. Gardasil también protege frente a los VPH 6 y 11, que son los causantes de la mayoría de las verrugas genitales. En los ensayos de la fase III, ambas vacunas han demostrado la prevención de más del 90% de las lesiones precancerosas asociadas a los tipos 16 o 18, en mujeres que no

han sido vacunadas previamente frente al VPH. Las vacunas se administran en tres dosis a lo largo de un período de 6 meses.

Vacunas contra el VPH y cribado de cáncer cervical

Se ha demostrado que los programas bien organizados de cribado de cáncer cervical que logran una amplia cobertura e incluyen tratamiento y seguimiento eficaces en mujeres con citología anormal, consiguen reducir la incidencia de cáncer cervical en más del 80%. Los programas organizados de cribado resultan más satisfactorios que el cribado oportunista cuando se trata de llegar a las mujeres de mayor riesgo, de establecer mecanismos para el control de calidad, y de supervisar las medidas estandarizadas de actividad e impacto.

La vacuna VPH ofrece una herramienta nueva y complementaria para mejorar el control del cáncer cervical. No obstante, no elimina la necesidad del cribado de cáncer cervical, ni siquiera en las mujeres vacunadas frente a los tipos 16 y 18 del VPH, que seguirán en situación de riesgo con respecto a otros tipos de alto riesgo. Las autoridades nacionales deberán continuar en su esfuerzo por organizar y mejorar la cobertura y calidad de los programas de cribado, independientemente de la introducción de la vacuna. La organización de programas de cribado donde no existen, parece ser una prioridad.

Las vacunas VPH tendrán impacto sobre la efectividad de los programas de cribado existentes, que deben ser supervisados muy de cerca. Una vacunación generalizada producirá un cierto descenso en las anomalías citológicas relacionadas con el VPH. Asimismo, las mujeres vacunadas podrían tener una falsa sensación de seguridad, dando lugar a un descenso en la asistencia a los cribados. Se tiene que informar y motivar a las mujeres para que acudan a los programas de cribado, aunque estén vacunadas. Uno de los retos más importantes será conseguir sinergia entre vacunación y cribado de forma rentable y con un máximo beneficio para las mujeres.

¿Quién debe vacunarse? Definir las poblaciones diana para la vacunación frente al VPH

A fin de optimizar el impacto de las nuevas vacunas contra enfermedades asociadas al VPH, habrá que considerar como principal grupo diana para una vacunación rutinaria, el de niñas con una edad justo antes de que la actividad sexual (y por lo tanto de infecciones VPH) llegue a ser frecuente en este grupo. Establecer la administración de esta vacunación por debajo de esta edad, no prevendría muchas infecciones y debe evitarse hasta que exista evidencia de que la vacuna tiene una larga duración de protección (más de 15-20 años). Dirigirse de algún modo a niñas mayores o mujeres jóvenes con vacunación de recuperación al comienzo de un programa rutinario de vacunación va, probablemente, a acelerar el impacto del programa de vacunación e incrementar los beneficios de la vacunación a corto plazo.

Los factores específicos del país serán importantes para poder determinar la edad exacta de la vacunación rutinaria, así como las edades para la vacunación de recuperación. Entre estos factores están: edad media de comienzo de la actividad sexual, prevalencia de infecciones de VPH en edades específicas (en caso de que se disponga), estrategia de suministro de vacunas y aceptación de la vacunación por parte del grupo diana (y de sus tutores).

La vacunación selectiva sólo de grupos de “alto riesgo” no parece que sea ni práctica ni más efectiva que vacunar a todas las niñas. No obstante, el posible papel de la vacunación selectiva/oportunista de algunos individuos de alto riesgo además de la vacunación rutinaria, podría ser motivo de una consideración posterior.

Opciones de estrategias para la administración de vacunas de VPH en los países de la UE

La inmunización en la escuela es probablemente la opción de menor coste para el suministro de vacunas de VPH a niñas preadolescentes. Sin embargo, cuestiones locales, como que haya servicios sanitarios escolares, acuerdos de financiación para la compra y administración de vacunas y la obtención del consentimiento de los padres, puede afectar a la viabilidad de esta propuesta.

La inmunización en clínicas o consultas es una opción, adicional o alternativa, universalmente disponible para el suministro de la vacuna del VPH. Esta puede ser mas cara que la realizada en la escuela y el control de la respuesta de la vacuna puede ser más difícil aquí.

Los centros de salud reproductiva y sexual y otros consultorios específicos para mujeres, pueden ser lugares importantes para la vacunación. No obstante, puede ser que las niñas no acudan a estos centros antes del comienzo de su actividad sexual y por lo tanto serán más útiles para programas de recuperación de adolescentes más mayores y mujeres. Pueden existir otros establecimientos para el suministro de vacunas a las niñas de comunidades “difíciles de localizar”, y para vacunación oportunista cuando las niñas acuden a los servicios médicos por otros motivos. Utilizar estos medios podría ayudar a mejorar la administración general.

A la hora de planificar estrategias de suministro de la vacuna VPH, debemos tener en cuenta los programas existentes de vacunaciones para adolescentes, así como otras actividades de promoción de la salud en curso.

Independientemente del suministro de la vacuna, es vital que se dé el mensaje de que la vacunación es un añadido, no una sustitución del cribado cervical.

Modelo de costes y resultados de la vacunación del VPH

La evaluación posterior a la concesión de la licencia de las vacunas de VPH tendrá que determinar la administración y cumplimiento de la vacuna, la eficacia y efectividad de las mismas a largo plazo y, la integración de la vacuna en otras estrategias tales como el cribado organizado de cáncer cervical, y seguridad de la vacuna. La coordinación entre el control de la vacuna y los programas de control del cáncer, será fundamental para evaluar el impacto de la vacuna y sus beneficios, en comparación con otras intervenciones de prevención existentes tales como el cribado.

Entre los métodos para evaluar el impacto de vacunas sobre criterios de valoración de enfermedades clínicamente relevantes, podrían estar la vigilancia para la infección relacionada con la vacuna VPH, lesiones precancerosas, o cánceres a través de laboratorios establecidos o creados recientemente o registros de cáncer o citología.

Los ensayos de la fase IV han sido también propuestos para evaluar el impacto de la vacuna en salud pública. Estos pueden proporcionar información sobre la incidencia de células anormales o precancerosas así como incidencia del cáncer y mortalidad.

Asimismo podría ser útil para evaluar la posible integración de programas de cribado cervical y vacunas. La supervisión basada en el registro sistemático de vacunación de VPH y estudios de enlace que utilicen registros sanitarios relevantes, se pueden utilizar para evaluar la efectividad de la vacuna en condiciones reales de funcionamiento.

El conjunto mínimo de información para supervisar la vacunación de VPH debe incluir datos sobre cobertura de la vacuna, control de sucesos adversos producto de la vacunación y al menos una vigilancia centinela de impacto sobre lesiones precancerosas.

Bibliografía

- 1 Muñoz N et al. Classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 48(6): 18-27.
- 2 Human Papillomaviruses/ IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (2005 : Lyon, France) (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans ; v. 90) ISBN 978-92-832-1290-4. 2007
- 3 Cutts FT, Franceschi S, Goldie S, Castellsague X, de Sanjose S, Garnett G, Edmunds WJ, Claeys P, Goldenthal KL, Harper DM, Markowitz L. Human papillomavirus and HPV vaccines: a review. *Bull World Health Organ.* 2007 Sep;85(9):719-26
- 4 Lepe J.A., Sánchez M., Torronteras R. Estudio del virus del papiloma humano en mujeres atendidas en los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía. Informe Semanal 06/07/2007; Vol 12. Nº 27
- 5 Ahmed AM, Madkan V, Tying SK. Human papillomaviruses and genital disease. *Dermatol Clin.* 2006 Apr;24(2):157-65, vi.
- 6 (Muñoz, N et al *N Engl J Med.* 2003;348(6):518-27)
- 7 Martínón-Torres F et al. Vacuna frente al virus del papiloma humano: un nuevo reto para el pediatra. *An Pediatr (Bar)* 2006; 65(5):461-69.
- 8 De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology.* 2004; 324(1):17-27.
- 9 de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Muñoz N, Bosch FX. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical HPV DNA in 169-341 women from general population. A meta-analysis of the international literature, *Lancet Oncology.* en prensa. 2005; 97(14):1066-1071.
- 10 Ferlay F, Bray F, Pisani P., Parkin D.M. GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base Nº 5 Version 2 0 Lyon: IARC Press, 2004 2005.
- 11 Ferlay, J., Bray, F., Pisani, P., and Parkin, D. M. Globocan 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. [Base de datos en Internet].[Actualizado 2004; citado 23-2-2007]. Disponible en <http://www-dep.iarc.fr/>.
- 12 Arbyn M, Raifu AO, Autier P, Ferlay J. Burden of cervical cancer in Europe: estimates for 2004. *Ann Oncol.* 2007 Oct;18(10):1708-15. Epub 2007 Mar 16.
- 13 Moreno V, González JR, Soler M, Bosch FX, Kogevinas M, Borràs JM. Estimación de la incidencia de cáncer en España: período 1993-1996. *Gac Sanit* 2001; 15(5):380-388.
- 14 Opalka D, Lachman CE, MacMullen SA, Jansen KU, Smith JF, Chirmule N et al. Simultaneous quantitation of antibodies to neutralizing epitopes on virus-like particles for human papillomavirus type 6, 11, 16 and 18 by a multiplex luminex assay. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2003; 10(1): 108-15.
- 15 Parkin, D. M., Whelan, S. L., Ferlay, J., Teppo, L., and Thomas, D. B. Cancer Incidence in Five Continents, Vol VIII. [Base de datos en Internet].[Actualizado 2002]. <http://www-dep.iarc.fr/>
- 16 Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55(4):244-265. *Int J Cancer* 2006.315
- 17 Frisch M, Glimelius B, van Den Brule AJ, Wohlfahrt J, Meijer CJ, Walboomers JM et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med* 1997; 337(19):1350-1358
- 18 Bosch FX Cuzick J. Schiller J. Garnett, G., Meheus A., Franco E., Wright T., Eds Numero monografico HPV Vaccines and screening Vaccine vol 24. Suppl 3, August 2006:1-261
- 19 de Sanjose Silvia & Garcia A M., Virus del Papiloma humano y cancer: Epidemiologia y Prevencion- 4ª Monografía de la Sociedad Española de Epidemiologia. Septiembre 2006:1-146
- 20 European Medicines Agency. European Public Assessment Reports. Gardasil. Scientific discussion. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/gardasil/gardasil.htm>.

-
- 21 Puig Tintoré, LM, Castellsagué, X, de Sanjosé, S, Cortés, J et al: Estudio Afrodita: Encuesta Poblacional sobre Cribado de Cáncer de Cérnix en España y Factores Relacionados 2006. En Prensa
- 22 Puig Tintoré, LM; de Sanjosé, S; Méndez, C; Cortés, J et al: Prevención Secundaria: Situación Actual del Cribado del Cáncer de Cuello Uterino en España. En: Virus del Papiloma Humano y Cáncer: Epidemiología y Prevención. 4ª Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología. de Sanjosé y García Eds. 2006.
- 23 Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Criterios para fundamentar la modificación de los programas de vacunas, 2004.
<http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/criteriosVacunas.pdf>
- 24 Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997;102:3-8.
- 25 Bottiger M, Forsgren M. Twenty years' experience of rubella vaccination in Sweden: 10 years of selective vaccination (of 12-year-old girls and of women postpartum) and 13 years of a general two-dose vaccination. *Vaccine* 1997;15:1538-1544.
- 26 Muñoz N, Bosch X, Garnett G, Patnick J, Sultan C, Watson M. Preventive vaccination against HPV diseases: policy drivers for maximum European public-health benefit. *HPV Today* 2005. Nº 7: 6.
- 27 Villa L, Costa R, Petta C, Andrade R, Paavonen J, Iversen O et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006;95:1459-1466.
- 28 Harper L, Franco E, Wheeler C, Moscicki A, Romanowski B, Roteli-Martins C et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up of a randomised control trial. *Lancet* 2006;367:1247-1255.
- 29 Villa L, Costa R, Petta C, Andrade R, Ault K, Giuliano A et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncology* 2005;6:271-27.
- 30 Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine* 2006;24 (Suppl 1): 16-22.
- 31 Villa L, Ault K, Giuliano A, Costa R, Petta C, Andrade R et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18. *Vaccine* 2006;24:5571-5583.
- 32 Poland G, Jacobson R, Koutsky L, Tamms G, Railkar R, Smith J et al. Immunogenicity and reactogenicity of a novel vaccine for human papillomavirus 16: a randomized controlled clinical trial. *Mayo Clin Proc* 2005;80:601-610.
- 33 Christensen N, Reed C, Cladel N, Han R, Kreider J. Immunization with virus like particles induces long-term protection of rabbits against challenge with cottontail rabbit papillomavirus. *J Virol* 1996;70:960-965.
- 34 Advisory Committee on Immunization Practices. ACIP provisional recommendations for the use of quadrivalent HPV vaccine. Disponible en: http://www.cdc.gov/nip/recs/provisional_rec/hpv.pdf.
- 35 Barnabas R, Laukkanen P, Koskela P, Kontula O, Lehtinen M, Garnett G. Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modelling analysis. *PloS Medicine* 2006;3(5):e 138.
- 36 Arbyn M, Dillner J. Review of current knowledge on HPV vaccination: an appendix to the European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. *J Clin Virol*. 2007 Mar;38(3):189-97. Epub 2007 Jan 25.