



VACUNAS PROFILÁCTICAS FRENTE AL VPH

Eficacia, inmunogenicidad, seguridad, aceptación y papel de
la enfermera como docente

VANESSA ESTÉFANO NÚÑEZ

TRABAJO DE FIN DE GRADO
Revisión Bibliográfica
Leioa a 25 de Abril de 2014
Tutora: M^aDolores Moragues Tosantos

RESUMEN

Actualmente sólo existen dos vacunas disponibles para la prevención primaria frente al virus del papiloma humano, Gardasil® y Cervarix®. Ambas vacunas ofrecen una alta protección contra los genotipos 16 y 18 del papillomavirus, que son los responsables de más del 70% de los cánceres de cérvix, segunda causa de mortalidad por cáncer a nivel mundial en mujeres. Además, Gardasil®, ofrece una protección del 99% para las mujeres y del 89,4% para los hombre, frente a los genotipos 6 y 11 del virus, responsables del 90% de las verrugas genitales.

Uno de los principales obstáculos para su uso generalizado es su elevado coste, por ello, los ensayos clínicos se dirigen a conseguir una inmunogenicidad eficaz con el menor número de dosis.

Cervarix® se comercializa en Europa con una pauta de dos dosis en niñas de 9 a 14 años, con una inmunogenicidad de 48 meses. Gardasil® ha sido autorizada para su comercialización para una pauta de dos dosis en niñas/os de 9 a 13 años, con una inmunogenicidad de 36 meses.

Ambas vacunas han despertado una gran controversia en los últimos tiempos, por este motivo se están realizando continuos estudios de control que, hasta la fecha, avalan su seguridad. La falta de información sobre las vacunas, los escasos programas de sensibilización y las dudas sobre su seguridad han dificultado su aceptación. El papel de la enfermera es clave en este aspecto para fomentar la vacunación, a través de actividades dirigidas hacia la promoción y prevención frente al virus del papiloma humano.

Palabras clave: vacuna, vacunas contra papillomavirus, inmunoterapia activa, confianza, seguridad, neoplasia intraepitelial del cuello uterino.

ABSTRACT

Currently there are only two available vaccines for primary prevention against human papillomavirus, Gardasil® and Cervarix®. Both vaccines offer a high protection against genotypes 16 and 18 of the papillomavirus, which are responsible for over 70% of the cervical cancers, second leading cause of cancer death in women worldwide. In addition, Gardasil®, provides protection of 99% for women and 89.4 % for men, against genotypes 6 and 11 virus, responsible for 90% of genital warts.

One major obstacle for their generalized use is the high cost, therefore, clinical trials are aimed at achieving effective immunogenicity with fewer doses.

Cervarix® is marketed in Europe for a two-dose schedule in girls 9 to 14 year-old, with a 48-month immunogenicity. Gardasil® has been authorized for marketing for a two-dose schedule in boys/girls aged 9-13 years, with a 36-month immunogenicity.

Both vaccines have caused great controversy in recent times, and for this reason control studies are being performed in order to guarantee its safety. The limited information about vaccines, limited awareness raising programs and safety thereof have hindered their acceptance. In these regard, nurses play a key role to encourage vaccination, through activities aimed at promotion and prevention of human papillomavirus.

Keywords: vaccines, papillomavirus vaccines, active immunotherapy, trust, safety, cervical intraepithelial neoplasia.

ÍNDICE

1.INTRODUCCIÓN.....	1
2.OBJETIVOS.....	3
3.METODOLOGÍA.....	3
3.1 Criterios de inclusión/exclusión.....	5
4.RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	5
4.1 Vacunas Profilácticas.....	5
4.1.1 Vacuna tetravalente (<i>Gardasil</i> [®]).....	5
4.1.2 Vacuna bivalente (<i>Cervarix</i> [®]).....	6
4.1.3 Estudio de nuevas vacunas.....	7
4.2 Eficacia de las vacunas e inmunogenicidad con menor número de dosis.....	7
4.1.1 Eficacia.....	7
4.1.2 Inmunogenicidad.....	9
4.3 Seguridad de las vacunas.....	14
4.4 Aceptación de las vacunas.....	15
4.5 Función docente de la enfermera frente a la vacuna del VPH.....	18
5.CONCLUSIONES.....	19
BIBLIOGRAFÍA.....	21
ANEXOS.....	25
Tabla 1.....	25
Tabla 2.....	26

1. INTRODUCCIÓN

El virus del papiloma humano (papillomavirus o VPH)²⁵ son un grupo de más de 150 virus relacionados, entre los cuales más de 40 pueden transmitirse por el contacto sexual, más a menudo por relaciones sexuales vaginales y anales, aunque también se pueden transmitir durante las relaciones sexuales orales y el contacto genital, pudiendo infectar las áreas genitales, el ano, la boca y la garganta^{1,15}. Presentan tropismo epitelial, es decir, infectan la piel y mucosas³.

Los VPH específicos del ser humano no infectan a los animales ni viceversa²⁵.

Se caracterizan por ser pequeños virus sin envoltura que miden entre 45-55nm de diámetro, con una cápside icosaédrica. Su genoma, de ácido desoxirribonucleico (ADN) circular de doble cadena de aproximadamente 8000 pares de bases de longitud, contiene:³

- 9 o 10 regiones codificantes:
 - 7 u 8 de las regiones codifican genes de expresión temprana o E (“early”) que codifican proteínas reguladoras, transformadoras y replicadoras³.
 - 2 codifican genes de expresión tardía o L (“late”, son L1, L2) que codifican proteínas estructurales de la cápside³.
- Una región no codificante, también denominada región reguladora principal, cuyas secuencias son responsables de la regulación de la expresión de todos sus genes, tanto de las regiones tempranas como tardías³.

El 90% de las infecciones por VPH remiten espontáneamente en un plazo de dos años, no causando síntomas ni enfermedad^{1,15}. Sin embargo, en ocasiones la infección por VPH persiste, pudiendo generar desde una neoplasia intraepitelial cervicouterina (NIC) hasta un adenocarcinoma in situ (AIS), y estos a su vez pueden terminar en cáncer cervicouterino, en éste caso, el tiempo transcurrido desde la infección por VPH hasta la aparición de un cáncer puede ser de hasta 20 años^{20,1}.

Ciertos tipos de VPH pueden provocar diferentes manifestaciones:

- **Verrugas genitales** en hombres y mujeres, que aparecen como una pequeña protuberancia o grupos de protuberancias en el área genital^{1,15}. Pueden ser pequeñas o grandes, elevadas o planas, o en forma de coliflor^{1,15}. Tras el contacto sexual con una persona infectada, las verrugas pueden aparecer en un

periodo de semanas o meses^{1,15,5}. Éstas pueden desaparecer, permanecer sin cambios o incluso aumentar en tamaño o número¹⁵. En raras ocasiones, producen verrugas en la garganta, una enfermedad llamada papilomatosis respiratoria recurrente o PRR¹⁵. Los genotipos de VPH que pueden causar verrugas genitales no son los mismos que los que pueden causar cáncer¹.

En el grupo de virus de bajo riesgo o no oncogénico se incluyen los genotipos virales 6, 11, 42, 43 y 44, cuyas principales manifestaciones clínicas son los condilomas acuminados y la lesión intraepitelial escamosa de bajo grado³.

- **Anomalías en las células** del cuerpo, pudiendo derivar en cáncer. Los genotipos del VPH relacionados con el cáncer, se denominan de “alto riesgo”, oncogénicos o carcinógenos. Estos tipos de VPH pueden causar cáncer del cuello uterino y otros cánceres menos comunes, incluyendo los cánceres de vulva, vagina, pene, ano y orofaringe (parte posterior de la garganta, que incluye la base de la lengua y las amígdalas)¹. En el grupo de virus oncogénicos, se incluyen los genotipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 67 y 68, que se asocian a todo el espectro de lesiones intraepiteliales invasoras, tanto del epitelio escamoso como glandular^{3,6}.

A nivel mundial, el cáncer del cuello uterino es la segunda causa más común de morbilidad y mortalidad por cáncer en las mujeres⁶, cada año alrededor de 500.000 lo padecen y cerca de 250.000 mueren por ello^{15,7}. La infección por VPH ha sido identificada como una causa necesaria para el desarrollo del cáncer del cuello uterino⁶.

Actualmente sólo están comercializadas dos vacunas, una tetravalente (Gardasil®) y una bivalente (Cervarix®). Ambas vacunas están indicadas únicamente para su uso profiláctico y no tienen efecto sobre las infecciones por VPH activas o sobre la enfermedad clínica ya existente, no demostrando tener efecto terapéutico¹⁰. Estas vacunas ofrecen protección frente a los genotipos 16 y 18 del VPH, pero sólo Gardasil® lo hace frente a los genotipos 6 y 11 del VPH¹⁰. En el calendario de vacunación de la Asociación Española de Pediatría están dentro de las vacunas sistemáticas, es decir, son aquellas que todas las niñas debieran recibir y que están financiadas².

La vacunación no es un sustituto del cribado rutinario del cuello de útero, ya que no es efectiva al 100% frente a todos los genotipos del VPH.¹⁰

Se estima que los genotipos 16 y 18 del VPH son responsables de aproximadamente el 70% de los cánceres cervicales^{10,6}; del 80% de los AIS; del

45-70% y 25% de las neoplasias intraepiteliales cervicales de grado moderado/severo (II/III) y bajo grado (I) respectivamente; y aproximadamente del 70% de las neoplasias intraepiteliales vulvares y vaginales de grado II y III ¹⁰.

Por otro lado, los genotipos 6 y 11 del VPH son responsables de aproximadamente el 90% de las verrugas genitales y del 10% de las neoplasias cervicales intraepiteliales de grado I ¹⁰.

Otros tipos oncogénicos del VPH, para los que actualmente no existe la vacuna, son los responsables aproximadamente del otro 30% de cánceres cervicales, de ellos los más comunes identificados son los genotipos 45, 31 y 33 del VPH¹⁰.

2. OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo es hacer una revisión de los últimos estudios sobre las vacunas disponibles para la prevención primaria frente al VPH, con el fin de actualizar y ampliar los conocimientos de las enfermeras, y así poder realizar una mejor práctica enfermera en el campo de la inmunización, promoción y prevención de la salud.

Los objetivos específicos son:

- Evaluar la eficacia de las vacunas e inmunogenicidad con un menor número de dosis.
- Evaluar la seguridad de la vacuna.
- Evaluar la aceptación de la vacuna.
- Abordar el tema de la vacunación del VPH desde el punto de vista de la enfermera como docente.

3. METODOLOGIA

Inicialmente, el trabajo se planteó como una revisión bibliográfica para evaluar los conocimientos de las enfermeras sobre la vacunación frente al VPH, pero debido a la falta de estudios a los que se ha tenido acceso se desestimó, adoptando los objetivos que se han mencionado en el apartado anterior.

Para su elaboración se ha realizado una búsqueda bibliográfica iniciada el 15 de Noviembre del 2013 y finalizada el 25 de Abril de 2014.

Las palabras clave utilizadas para realizar la búsqueda han sido: vaccines, papillomavirus vaccines, immunotherapy active, efficacy, safety y cervical intraepithelial neoplasia. Para la búsqueda se han combinado las palabras clave con los operadores booleanos “and” y “or”.

Definición de tres palabras clave, MeSh obtenidos de Pubmed:

- ***Vaccines/vacunas:*** suspensiones de microorganismos muertos o atenuados (bacterias, virus, hongos, protozoos o rickettsia), las proteínas antigénicas que se derivan de ellos, o que se construyen sintéticamente, que se administran para la prevención, mejoramiento o tratamiento de las infecciones o de otras enfermedades.

- ***Papillomavirus vaccines/vacunas contra papillomavirus:*** vacunas o candidatos a vacunas que se utilizan para prevenir las infecciones por papillomavirus. Las vacunas humanas se dirigen a reducir la incidencia de neoplasias del cuello uterino, por lo que en ocasiones se las ha considerado vacunas contra el cáncer. Suelen estar compuestas de proteínas de la cápside, especialmente la proteína L1, obtenidas de diversos tipos de alfapapillomavirus.

- ***Cervical intraepithelial neoplasia/ neoplasia intraepitelial del cuello uterino:*** tumor maligno que se origina en el epitelio del cuello uterino y que se confina a él, representa una continuidad de cambios histológicos que van desde la neoplasia intraepitelial cervicouterina de grado I (NIC I) bien diferenciada (previamente, displasia ligera) a la displasia severa/carcinoma in situ, NIC III. La lesión surge en la unión de las células escamosas columnares en la zona de transformación del canal endocervical, con una tendencia variable a desarrollar carcinoma epidermoide invasivo, tendencia que se eleva por la infección concomitante por papillomavirus humano.

Se han consultado las siguientes bases de datos: PubMed, Scopus, Biblioteca Cochrane Plus.

Además se ha consultado un libro, que es una de las dos referencias bibliográficas anteriores al año 2009.

Las páginas web utilizadas han sido la Organización Mundial de la Salud, Agencia Europea del Medicamento, Asociación Española de Pediatría, Instituto Nacional del Cáncer, Centers for Disease Control and Prevention, Sanofi Pasteur MSD y GlaxoSmithKline.

Algunas revistas utilizadas han sido: Vaccine, JAMA, Lancet y Anales de Pediatría.

3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN

Los criterios de inclusión para limitar la búsqueda en las bases de datos han sido: principalmente ensayos clínicos y ocasionalmente algún artículo o revisión, todos ellos con un máximo de 5 años desde su publicación. Las referencias bibliográficas son predominantemente de lengua inglesa.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 VACUNAS PROFILÁCTICAS

4.1.1 Vacuna tetravalente (Gardasil®)

Suspensión inyectable fabricada por Merck & Co., Inc. Es una vacuna tetravalente que protege frente a los genotipos 6, 11, 16 y 18 del VPH^{9,15,20}. Se trata de una vacuna obtenida mediante tecnología del ADN recombinante, preparada a partir de partículas similares al virus (VLPs) altamente purificadas de la proteína principal de la cápside L1, de los genotipos 6,11,16,y 18 del VPH⁹.

Las VLPs no contienen ADN viral, es decir, no pueden infectar células, reproducirse ni causar enfermedad⁹. La proteína L1 en forma de VLPs ha sido producida en células de levadura (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Cepa 1895)^{9,20}.

Cada dosis de 0,5 ml contiene^{9,20}:

- 20 µg de proteína L1 del genotipo 6 del VPH.
- 40 µg de proteína L1 del genotipo 11 del VPH.
- 40 µg de proteína L1 del genotipo 16 del VPH.
- 20 µg de proteína L1 del genotipo 18 del VPH.
- 225 µg de hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo como adyuvante.

El 20 de Septiembre del 2006 la Agencia Europea del Medicamento (EMA) autorizó su comercialización⁹.

El régimen de vacunación consiste en la administración de tres dosis de 0,5 ml de acuerdo con el siguiente calendario: 0, 2 y 6 meses⁹. La vía de administración es mediante inyección intramuscular preferiblemente en la región

deltoidea del brazo o en la zona anterolateral superior del muslo, no siendo necesaria una dosis de recuerdo^{9,15}.

La vacuna se recomienda para ambos sexos^{1,9,15,20} y está indicada a partir de los 9 años de edad hasta los 26 años, para la prevención de:⁹

- Lesiones genitales precancerosas (cervicales, vulvares, vaginales y anales), cáncer cervical y anal relacionado con los tipos oncogénicos 16 y 18 del VPH.^{9,20}
- Verrugas anogenitales (condiloma acuminado) en ambos sexos, relacionadas con los genotipos 6 y 11 del VPH.^{9,20}

Con fecha 27 de Febrero de 2014, en Lyon (Francia), Sanofi Pasteur MSD anunció que “la vacuna tetravalente contra el VPH, ha recibido un dictamen positivo del Comité de la Agencia Europea del Medicamento, para su uso en un calendario de dos dosis en niños y niñas de 9 a 13 años”⁹. Con fecha 7 de Abril del 2014 Sanofi Pasteur MSD anunció la autorización por parte de la EMA para la comercialización de una pauta de dos dosis (0 y 6 meses) en niños y niñas de 9 a 13 años para la vacuna tetravalente²⁶, basándose en los resultados obtenidos en el estudio de Dobson et al. en Canadá⁶.

4.1.2 Vacuna bivalente (Cervarix®)

Suspensión inyectable producida por GlaxoSmithKline (GSK). Es una vacuna bivalente que protege contra los genotipos 16 y 18 del VPH^{10,15}.

Al igual que Gardasil®, se trata de una vacuna obtenida mediante tecnología del ADN recombinante, en este caso, preparada a partir de VLPs altamente purificadas de la proteína principal de la cápside L1, de los genotipos 16 y 18 del VPH¹⁰.

La proteína L1 ha sido producida mediante un sistema de expresión de baculovirus en células de *Trichoplusia ni*.¹⁰

Cada dosis de 0,5 ml contiene^{10,20}:

- 20 µg de proteína L1 del genotipo 16 del VPH.
- 20 µg de proteína L1 del genotipo 18 del VPH.
- Adyuvante AS04 que contiene 500 µg de hidróxido de aluminio y 50 µg de 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A.

El 20 de Septiembre del 2007 la EMA autorizó su comercialización. A diferencia que Gardasil® sólo está recomendada para el sexo femenino¹⁰.

Con fecha 20 de Diciembre de 2013, GlaxoSmithKline anunció la aprobación por parte de la EMA de la comercialización de su vacuna (Cervarix®) para una pauta de dos dosis¹¹. La EMA ha modificado su ficha técnica¹⁰, apareciendo dicha pauta con fecha 20 de Enero 2014 en el calendario de vacunación de la Asociación Española de Pediatría².

Según la EMA el régimen de vacunación depende de la edad del sujeto:¹⁰

- De 9 a 14 años de edad inclusive, se administrarán dos dosis: a los 0 y 6 meses respectivamente¹⁰.
- A partir de los 15 años de edad, se administrarán tres dosis: a los 0,1 y 6 meses respectivamente¹⁰.

En el caso de que la segunda dosis de la vacuna haya sido administrada en un plazo inferior a los 5 meses, se deberá administrar siempre una tercera dosis independientemente de la edad del sujeto¹⁰.

Al igual que Gardasil® la vía de administración es mediante inyección intramuscular^{10,20}. Está indicada para la prevención de:

- Lesiones genitales premalignas (cervicales, vulvares y vaginales).^{10,20}
- Cáncer de cérvix.^{10,20}

4.1.3 Estudios de nuevas vacunas

Actualmente, en ensayos clínicos en fase de experimentación, se está comprobando la eficacia de nuevas vacunas profilácticas de segunda generación, entre ellas está la vacuna nonavalente para la prevención de 9 genotipos del VPH (6,11,16,18,31,33,45,52 y 58) de la que todavía no se dispone de resultados debido a que el estudio sigue en curso²⁸.

4.2 EFICACIA DE LAS VACUNAS E INMUNOGENICIDAD CON MENOR NÚMERO DE DOSIS

4.2.1 Eficacia

Tanto Gardasil® como Cervarix® pueden prevenir la mayoría de los casos de cáncer del cuello uterino en mujeres si se administra antes de que una persona se exponga al virus. Por ello, es importante recibir la vacuna contra el VPH antes del primer contacto sexual, debido a que no habrán estado expuestas/os al VPH.

Una vez que una niña/o, mujer u hombre se haya infectado con el virus del VPH, es posible que la vacuna no funcione tan bien o que no funcione en absoluto.^{10,9}

Cuatro años después del ensayo PATRICIA (Papilloma Trial against Cancer in Young Adults) realizado por Lehtinen et al.¹⁷, han aparecido resultados que indican que Cervarix® ofrece una protección casi completa frente a neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC) de grado III para las mujeres jóvenes que previamente no habían presentado evidencia de infección con el VPH (grupo TVC naive: total vaccinated cohort of HPV-naive)¹⁷. Los resultados, ofrecen no solo alta protección contra los NIC de grado III, producidos por los genotipo 16 y 18 del VPH, sino que también ofrecen protección cruzada frente a los genotipos 31, 33, 45 y 51 del VPH^{29,17}. **(Tabla 1)**

La eficacia de la vacuna contra los AIS fue del 100% en el grupo TVC-naive independientemente del genotipo del VPH que causó la lesión, y también fue significativa en el grupo compuesto por todas las mujeres que recibieron al menos una dosis de la vacuna, en el que se incluyó a mujeres sexualmente activas de las que se desconocía si habían tenido exposición previa al VPH (grupo TVC: total vaccinated cohort)¹⁷. **(Tabla 1 y 2 del Anexo).**

En el grupo TVC, la eficacia de la vacuna frente al NIC de grado III relacionada con los genotipos 16 y 18 del VPH fue mayor en el grupo de 15 a 17 años de edad disminuyendo progresivamente en los grupos de 18 a 20 años y de 21 a 25 años¹⁷.

En general, en la TVC-naive, se observó una eficacia muy alta de la vacuna contra la NIC I, NIC II, NIC III y AIS asociados con los genotipos 16 y 18 del VPH¹⁷. Actualmente, se desconoce la duración de la eficacia de protección cruzada²⁹.

Por otro lado, la vacuna tetravalente (Gardasil®), en un estudio de 42 meses de seguimiento, ha demostrado tener una alta eficacia profiláctica contra las neoplasias cervicales y vulvovaginales de bajo grado, así como contra las verrugas anogenitales atribuibles a los genotipos 6, 11, 16 y 18 del VPH⁵. **(Tabla 1)**. Resultados de ensayos clínicos anteriores, en el grupo de estudio (mujeres no infectadas con VPH y con 3 dosis de vacunación), demostraron una eficacia del 99% frente a la neoplasia intraepitelial cervical de grado II-III así como frente al AIS, y una eficacia del 100% frente a la neoplasia intraepitelial vulvar y vaginal de grado II-III^{citado en 5}.

Tabla 1. Eficacia de la vacuna Gardasil® y Cervarix®

LESIÓN	POBLACIÓN VACUNADA CON PAUTA DE 3 DOSIS (sin infección previa con VPH)		
	GARDASIL®	CERVARIX®	
Neoplasia intraepitelial cervical de grado II	99%	99%	
Neoplasia intraepitelial cervical de grado III		100%	
Neoplasia intraepitelial vulvar de grado II-III	100%	-	
Neoplasia intraepitelial vaginal de grado II-III	100%	-	
Adenocarcinoma in situ	99%	100%	
Neoplasia intraepitelial cervical de grado I	95,9%	96,5%	
Neoplasia intraepitelial vulvar de grado I	100%	-	
Neoplasia intraepitelial vaginal de grado I	100%	-	
Verrugas anogenitales	99% mujeres	89,4% hombres	-
Neoplasia intraepitelial perianal (no distinción entre tipo de grado) ¹²	100% (en hombres) ¹²		-

Origen: Datos obtenidos de estudio Dillner et al. ⁵ y Lehtinen et al. ¹⁷

En el estudio de Giuliano et al. ¹² sobre jóvenes varones de 16 a 26 años, se demostró la eficacia de la vacuna tetravalente frente a lesiones genitales externas relacionadas con los genotipos 6, 11, 16 y 18 del VPH ¹². La vacuna redujo en un 90,4% la incidencia de lesiones genitales externas relacionadas con los genotipos 6, 11, 16 Y 18 del VPH, en la población por protocolo (no expuestos al VPH), y la eficacia frente a los condilomas acuminados fue del 89,4% ¹², algo inferior al de las mujeres que fue del 99%⁵.

Ambas vacunas muestran una eficacia muy alta frente a las lesiones para las que están indicadas^{12,5,17,10,9}. Además en el caso de Gardasil® se ha comprobado una eficacia alta para las lesiones anales precancerosas así como para los condilomas acuminados ¹². (Tabla 1)

4.2.2 Inmunogenicidad

Actualmente se desconoce la duración de la protección que ofrecen las vacunas Gardasil® y Cervarix®^{9,10}.

Distintos estudios investigan sobre si un menor número de dosis de la vacuna presenta una respuesta inmunológica eficaz^{16,23,24}. Los resultados obtenidos de distintos estudios de la vacuna bivalente coinciden en que independientemente de la administración de dos (a los 0 y 6 meses) o tres (a los 0,1 y 6 meses) dosis, se produce seroconversión de los sujetos vacunados, generando anticuerpos contra los genotipos 16 y 18 del VPH²³. Los resultados sólo son aplicables para un rango de edad de 9 a 14 años²³, así como para un régimen de vacunación de 0 y 6 meses en el caso de administrar dos dosis, sin embargo, no es aplicable cuando se administran dos dosis con una régimen de vacunación de 0 y 2 meses porque presenta inferioridad inmunológica respecto a la de tres dosis²³.

Romanowski et al.²³ realizaron un ensayo clínico aleatorizado que evaluó un régimen de vacunación de dos dosis frente a uno de tres dosis de la vacuna Cervarix^{®23}. Los datos que se obtuvieron demostraron que es factible un régimen de vacunación alternativo de dos dosis para niñas de 9 a 14 años de edad que incluye la administración de la vacuna en los meses 0 y 6²³.

Respecto a la inmunogenicidad,²³ transcurridos 24 meses desde el inicio de la vacunación, el grupo de niñas de 9 a 14 años que recibió dos dosis (meses 0 y 6), mantenía la seropositividad frente a los genotipos 16 y 18 del VPH²³. Para comparar los datos de los resultados obtenidos utilizaron la media geométrica del título de anticuerpos (GMT) inducida por la vacuna, anticuerpos IgG específicos frente a genotipos 16 y 18 del VPH medidos por el test de ELISA un mes después de la última dosis; la validez de los resultados tenía que estar dentro del intervalo de confianza establecido (I.C 95%)²³.

Con fecha 28 de Febrero de 2014, se han publicado nuevos resultados del estudio inicial de Romanowski et al.²⁴ Tras 48 meses del inicio del estudio y teniendo únicamente acceso al resumen publicado, se resuelve que las mujeres de 15 a 25 años de edad (con una pauta de vacunación de 3 dosis a los 0, 1 y 6 meses) muestran niveles de anticuerpos comparables al de las niñas de 9 a 14 años de edad (con una pauta de vacunación de dos dosis a los 0 y 6 meses)²⁴.

Otro ensayo que comparte resultados con el de Romanowski et al.²³ es el de Lazcano-Ponce et al., que en un ensayo clínico realizado en México con la vacuna bivalente, 21 meses después de su inicio, sin éste haber finalizado, publica sus resultados¹⁶. Dado que el grupo a estudio sigue una pauta de tres dosis a los 0, 6 y 60 meses, se considera que los datos obtenidos en el ensayo corresponderán a una pauta de dos dosis a los 0 y 6 meses en niñas de 9 a 10

años ¹⁶. Tras medir la GMTs (I.C del 95%), 21 meses después del inicio de la vacunación, el nivel obtenido de anticuerpos frente a los genotipos 16 y 18 del VPH fue superior en el grupo de dos dosis (niñas de 9 a 10 años) que en el de tres dosis de las mujeres (de 18 a 24) ¹⁶. Mostrando la viabilidad de una pauta de dos dosis de Cervarix[®] con una eficacia a los 21 meses para este estudio que sigue en vigor ¹⁶.

El Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (NCI), recientemente ha publicado que las mujeres que han sido vacunadas con una única dosis del VPH (Cervarix[®]) han mantenido estable su nivel de anticuerpos en sangre durante 4 años ²¹. Los investigadores examinaron la presencia de anticuerpos en las mujeres que habían recibido 1, 2 y 3 dosis de la vacuna respectivamente ²¹. Aunque los niveles de anticuerpos eran más bajos en las mujeres que recibieron una dosis, éstos se mantuvieron estables. “Sus resultados mostraron que el 100% de las mujeres de los tres grupos tenían anticuerpos contra los genotipos 16 y 18 del VPH tras 48 meses del inicio de la vacunación. Los niveles de las mujeres que recibieron una dosis fueron comparables al grupo de las mujeres que recibieron dos y tres dosis” ²¹. Aun así, concluyeron que se precisan más estudios para poder recomendar la vacunación con una única dosis de Cervarix[®] ²¹.

Dobson et al. ⁶, llevaron a cabo en Canadá un ensayo clínico en fase III, para comparar la inmunogenicidad de la vacuna tetravalente contra el VPH para una pauta de dos dosis frente a una de tres dosis ⁶. Para realizar el ensayo se formaron tres grupos que recibieron diferentes dosis de la vacuna: niñas (9-13 años) que recibieron tres dosis en los meses 0, 2 y 6, niñas (9-13 años) que recibieron dos dosis en los meses 0 y 6, y mujeres (16-26 años) que recibieron 3 dosis en los meses 0, 2 y 6 ⁶. Los niveles de anticuerpos se midieron en los meses 0, 7, 18, 24 y 36 ⁶.

Para comparar los datos de los resultados obtenidos, utilizaron la GMT inducida por la vacuna, usando como método de medición el inmunoensayo Luminex competitivo (cLIA) para detectar anticuerpos neutralizantes frente a los genotipos 6,11,16 y 18 del VPH, la validez de los resultados tenía que estar dentro del intervalo de confianza establecido (I.C 95%) ⁶.

A los 36 meses del inicio del ensayo, más del 99% de los participantes seguían presentando seropositividad para los genotipos 6, 11 y 16 del VPH⁶. Sin embargo, frente al genotipo 18 del VPH la seropositividad experimentaba variaciones; para las niñas que recibieron dos dosis fue del 86% (siendo inferior respecto al mes 24 que fue del 89%), para las niñas que recibieron tres dosis fue del 95% (aumentando respecto al mes 24 que era del 94%) y para las mujeres que recibieron tres dosis fue del 79% (que experimentó una disminución respecto al mes 24 que fue del 83%)⁶ (**Tabla 2**).

Los niveles de anticuerpos para los 4 genotipos de la vacuna disminuyeron entre los 7 y 18 meses a un nivel de meseta que se mantuvo a los 36 meses⁶. Estos niveles de meseta fueron más altos para los grupos de las niñas que para el grupo de las mujeres⁶.

A los 36 meses el valor obtenido de la GMTs frente a los genotipos 6,11,16 y 18 del VPH de las niñas de 9 a 13 años que recibieron dos dosis eran más altos que el obtenido en el grupo de mujeres de 16 a 26 años que recibieron tres dosis⁶.

Tanto el ensayo clínico de la vacuna bivalente de Romanowski et al.²³, como el de la vacuna tetravalente de Dobson et al.⁶, muestran una respuesta de anticuerpos alta para un régimen de vacunación de 2 dosis en niñas de 9-14 años en el caso de la vacuna bivalente y de 9-13 años en la tetravalente^{6,23}. Sin embargo, Dobson et al., concluyeron que son necesarios más datos sobre la duración de la protección de la dosis reducida para poder ser recomendada⁶.

Recientemente la vacuna tetravalente (Gardasil®) ha sido aceptada por la EMA para un régimen de vacunación de dos dosis para niñas de 9-13 años basándose en los resultados de estos estudios²⁶.

Por otro lado, el VPH también es el responsable de distintos tipos de cánceres y verrugas genitales en hombres, y se ha estudiado que la vacunación en ellos puede tener efectos positivos¹⁴. La inmunogenidad en el sexo masculino presentó resultados similares entre el grupo de varones jóvenes heterosexuales de 16 a 23 años y el de homosexuales de 16 a 26 años, reflejándose una disminución de los valores GMTs en el mes 7 para los 4 genotipos del VPH. Sin embargo, al mes 36, ambos grupos de edad permanecían seropositivos¹⁴ (**Tabla 2**).

Tabla 2. Porcentaje de seropositividad al mes 36, en vacunados con Gardasil®

Rango de edad	VPH 6	VPH 11	VPH 16	VPH 18
SEROPOSITIVIDAD EN %				
Niñas de 9-13 años con 3 dosis	>99%			95%
Niñas de 9-13 años con 2 dosis				86%
Mujeres de 16-26 años con 3 dosis				79%
Chicos heterosexuales de 16 a 23 años con 3 dosis	89,5%	94,3%	98,3%	57,3%
Chicos homosexuales de 16 a 26 años con 3 dosis	80%	89,1%	93,9%	53,6%

Origen: *datos obtenidos de Dobson et al. 6 y de Hilman et al. 14*

Como se recoge en la **Tabla 2**, en todos los grupos vacunados la seropositividad frente al genotipo 18 del VPH era siempre inferior a la del genotipo 16 del VPH ¹⁴.

En 2011, Einstein et al.⁸, presentaron los resultados obtenidos al comparar la inmunogenicidad de ambas vacunas⁸. En ellos, al mes 24, la mayoría de las mujeres vacunadas, a las que se les había administrado la vacuna bivalente contra el VPH y a las que se les había administrado la vacuna tetravalente contra el VPH, seguían siendo seropositivas frente al genotipo 16 del VPH, sin embargo, los datos obtenidos de la seropositividad contra el genotipo 18 del VPH fueron mayores en la vacuna bivalente que en la tetravalente ⁸. (**Tabla 3**)

Tabla 3. Tasa de seropositividad (SP) y GMTs al mes 24, para Cervarix® vs Gardasil®

Rango de edad	Vacunados con Cervarix®		Vacunados con Gardasil®	
	SP (IC 95%)	GMT (IC 95%)	SP (IC 95%)	GMT (IC 95%)
VPH 16				
18-26 años	100%(97,0-100)	5060 (4080, 6274)	98,3%(93,9-99,8)	1135 (870, 1481)
27-35 años	100%(96,7-100)	2852 (2243, 3626)	98,1%(93,3-99,8)	968 (705, 1327)
36-45 años	100%(96,7-100)	2865 (2207, 3719)	100%(96,6-100)	1347 (990, 1833)
VPH 18				
18-26 años	100%(97,0-100)	1710 (1368, 2137)	85,3%(77,6-91,2)	196 (149, 259)
27-35 años	100%(96,7-100)	1128 (878, 1449)	75,2%(65,9-83,1)	158 (115, 217)
36-45 años	100%(96,7-100)	1116 (856, 1455)	75,2%(65,9-83,1)	222 (158, 311)

Origen: *datos obtenidos del estudio de Einstein et al. 8*

El grupo vacunado con Cervarix® muestra un mayor nivel de anticuerpos para los genotipos 16 y 18 del VPH que el de los vacunados con Gardasil®. Sin embargo, ambas vacunas muestran tener altos niveles de anticuerpos⁸ como también se confirma en el estudio de Draper et al.⁷ (Tabla 3)

4.3 SEGURIDAD DE LAS VACUNAS

Los síntomas que se reportaron tras la administración de las vacunas, tanto bivalentes como tetravalentes, tuvieron resultados similares^{7,23,8,22}.

En el ensayo clínico en fase IV realizado en Inglaterra por Draper et al., se reportó información sobre las reacciones adversas de ambas vacunas durante los siete primeros días tras su administración⁷. El único síntoma que se consideró grave fue un caso de fiebre mayor de 39°C en la vacuna tetravalente⁷.

La vacuna bivalente presentaba un mayor porcentaje de notificaciones de reacciones adversas de nivel moderado o severo frente a la vacuna tetravalente para los síntomas de fatiga, dolor de cabeza (20.8% frente a 11.8% respectivamente), y dolor local en la zona de inyección⁷.

En ambas vacunas, el síntoma de nivel leve notificado con más frecuencia fue el dolor local en la zona de inyección, siendo del 93,8% para los vacunados con Cervarix®^{7,23} frente al 86.3% de los vacunados con Gardasil®⁷. Otros síntomas leves que se informaron fueron hinchazón local y enrojecimiento⁷.

Los síntomas más frecuentemente notificados en el ensayo clínico de Romanowski et al.²³, realizado con la vacuna Cervarix®, coincidieron con los notificados en el estudio de Draper et al.⁷. Como diferencia, hubo personas que notificaron algunos síntomas de mialgias, artralgias, síntomas gastrointestinales y urticaria, aunque en un bajo porcentaje²³.

En el ensayo clínico en fase III de Einstein et al.⁸, tras 24 meses desde el inicio de la vacunación con Cervarix® y Gardasil®, fueron notificadas 45 reacciones adversas graves que no causaron ninguna muerte⁸. Durante el periodo del ensayo, una mujer falleció a causa de un carcinoma de células renales metastásico, pero dicha muerte no fue considerada como causa de la vacuna⁸.

En la Comunidad Valenciana, entre el 2007 y 2011, se registró la administración de 187.385 dosis de la vacuna tetravalente, notificándose 194

reacciones adversas²². Los síntomas que aparecieron con mayor frecuencia fueron los mismos que los anteriormente mencionados^{7,23}; como síntomas nuevos aparecieron mareos (27%), síncope o pérdida de conciencia (20%), así como otros con menor frecuencia (arcadas, vómitos, palidez, malestar general, somnolencia, presíncope y convulsiones)²². En este mismo periodo, fueron administradas 248.677 dosis de otras vacunas en niñas de 13 a 15 años, de las que hubo 27 notificaciones de reacciones adversas²². El número de notificaciones para otras vacunas fue inferior al reportado en la administración de la vacuna tetravalente²².

La mayoría de estos estudios mencionados muestran una buena tolerancia a la vacuna^{7,8,23}. Sin embargo, y ante la continua notificación de síntomas o enfermedades supuestamente relacionadas con las vacunas del VPH, el Comité de Asesoramiento Mundial sobre la Seguridad en las Vacunas (GACVS) de la OMS, con fecha 12 de Marzo del 2014, informó que su riesgo/beneficio sigue siendo favorable, y que no hay evidencia científica que demuestre que las vacunas que tienen aluminio como adyuvante causen daño, que la presencia de aluminio en el lugar de la inyección esté relacionada con algún síndrome autoinmune y que los fragmentos del ADN de la vacuna del VPH sean responsables de la inflamación, vasculitis cerebral y otros fenómenos autoinmunes¹⁹. A fecha de hoy 25 de Abril de 2014, la OMS sigue recomendando la introducción de la vacunación contra el VPH en los programas nacionales de inmunización¹⁹.

4.4 ACEPTACIÓN DE LAS VACUNAS

En un estudio realizado en Suecia, para analizar la aceptación de la vacuna del VPH, resultó que del total de los encuestados un 34,3% de las mujeres y un 37% de los hombres aceptarían la vacuna sólo si ésta fuese gratuita²⁷. En el caso de que hubiese que pagar por ella, la aceptación era mayor por parte de las mujeres (40,4%) que de los hombres (31,5%)²⁷. El resto de los encuestados no estaba dispuesto o seguro de vacunarse (25,1% en el caso de las mujeres frente al 31,5% en los hombres)²⁷. El estudio mostró que la aceptabilidad de la vacuna era menor entre los que no habían mantenido relaciones sexuales que entre los que habían mantenido relaciones sexuales previas; el beneficio de la vacunación contra el VPH antes de la iniciación sexual no era claramente evidente para los encuestados, sugiriendo la necesidad de informar a los jóvenes sexualmente no activos sobre las indicaciones de la vacuna del VPH²⁷.

Entre los motivos que alegaban para abstenerse de la vacunación, fueron por orden de importancia: los efectos secundarios de la vacuna (58,1% de las mujeres, 62,8% de los hombres) y su efectividad (11,7% de las mujeres, 11,2% de los hombres) ²⁷.

En los países de Holanda y Bélgica en el año 2006, se realizó una consulta previa a la comercialización de las vacunas contra el VPH. Posteriormente, en el año 2012, se procedió a realizar la misma consulta para poder evaluar la evolución sobre la aceptación y conocimientos sobre la vacuna del VPH. La población encuestada fue dividida en tres grupos: médicos/as; enfermeras/os, matronas y fisioterapeutas; y población no sanitaria ⁴.

La disposición para vacunar a sus hijas en el año 2006 fue del 52,8% para los médicos/as; 49,7% para el grupo de enfermeras/os, matronas y fisioterapeutas y 50,4% para los no sanitarios, datos que habían aumentado significativamente en el año 2012 siendo del 91,7%, 89,3% y 76,1% respectivamente ⁴.

En lo referente a los hijos varones, la disposición para vacunarlos también había aumentado del año 2006 (que había sido del 41,9%, 48,9% y 46,5% respectivamente) al año 2012 (que fue del 49,2%, 64% y 55,6% respectivamente). A pesar de ello, la disposición para vacunar a las hijas seguía siendo mayor que para los hijos ⁴.

La seguridad de la vacuna fue una de las principales razones para rechazar la vacunación ⁴, al igual que en el estudio de Suecia ²⁷. En todos los grupos sanitarios aumentó la confianza sobre la seguridad de la vacuna a excepción del grupo de los no sanitarios ⁴.

Uno de los datos a resaltar, fue la diferencia entre los grupos sanitarios; el 56,9% de los médicos/as pensaba que no tenía riesgo de infectarse con el VPH, motivo que alegaban para abstenerse de la vacunación, frente al 22,1% del grupo de las enfermeras/os, matronas y fisioterapeutas ⁴.

El estudio muestra que tanto los conocimientos como la aceptación de la vacuna contra el VPH habían aumentado tras el inicio de los programas de vacunación en el año 2006 ⁴.

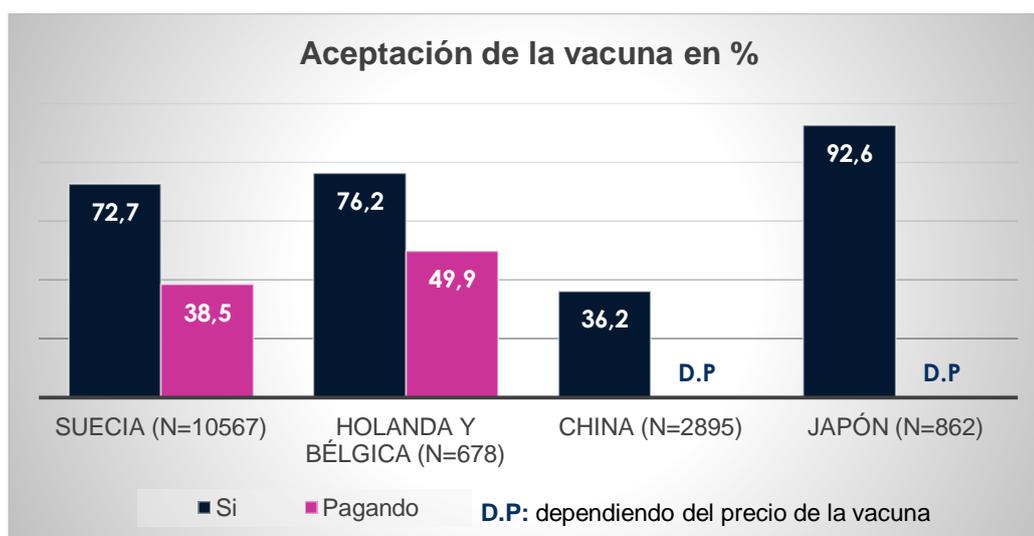
En mayo del 2012, en un estudio multicéntrico nacional realizado en China, se investigó la percepción de los padres y los obstáculos presentes ante la vacunación contra el VPH para jóvenes adolescentes ³⁰. La aceptación de la vacuna fue baja, sólo un 36,2% estaba dispuesto a vacunar a sus hijos/as ³⁰.

Una de las mayores preocupaciones era la seguridad de la vacuna (67,9%), seguido de la creencia de que las niñas eran demasiado jóvenes para que tuviesen riesgo de padecer cáncer de cuello uterino (44,6%), la desconfianza sobre la efectividad de la vacuna (39,6%) y la poca experiencia con el uso de ésta (39,3%)³⁰.

En el supuesto de que las preocupaciones sobre la vacunación fuesen paliadas, el principal obstáculo que se encontraba para su aceptación era la financiación de ésta³⁰. Sólo el hecho de incluir la vacuna en los programas de inmunización (EPI) haría que la vacuna alcanzase valores de aceptación entorno al 75%³⁰.

Al igual que en China, Japón tenía como principal barrera para la aceptación de la vacuna contra el VPH la financiación de ésta. En el caso que la vacuna fuese gratuita la mayoría de las madres estaba dispuesta a vacunar a sus hijas frente a un 7,4% que o no sabía o era improbable que la vacunasen¹³. Más de la mitad, un 52%, tenía algún conocimiento acerca del VPH y su vacunación¹³, a diferencia que en el estudio de China³⁰.

La mayoría de las madres afirmaban que estaban seguras de la eficacia de la vacuna (96,6%) y de la protección que proporcionaba frente a la infección por VPH y cáncer cervical (98,2%). Más de la mitad (54,7%) dudaba de la seguridad de la vacuna y un 49,6% estaban preocupados por los efectos secundarios graves que pueden darse tras la vacunación¹³.



Origen: datos obtenidos del estudio de K. Sundström et al.²⁷, D'Hauwers et al.⁴, SK.Zhang et al.³⁰, S.J Hanley et al.¹³

Figura 1. Tasa de aceptación de las vacunas frente al VPH

En general, los países de Europa y Japón presentaban una alta aceptación de la vacuna frente a China^{27,4,30,13}. (Figura 1). Las barreras comunes para todos ellos eran la seguridad de la vacuna, los costes y la información sobre el VPH y la vacuna^{27,24,30,13}. Tras los programas de vacunación, en Holanda y Bélgica un mayor conocimiento del VPH y la vacuna se relacionó con una mayor aceptación⁴.

4.5 FUNCIÓN DOCENTE DE LA ENFERMERA FRENTE A LA VACUNA DEL VPH

Las tareas y actividades de la enfermería en el campo de la inmunización se agrupan en cuatro funciones; gestión, asistencial, docente e investigadora¹⁸.

Los principales obstáculos que encuentra la población para la aceptación de la vacunación frente al VPH son la seguridad, la efectividad y los pocos o incorrectos conocimientos sobre el VPH y la vacuna^{27,4,30,13}, es por ello, que la enfermera como docente desempeña un papel clave en la aceptación de la vacunación frente al VPH¹⁸.

Es papel de la enfermería mediante las campañas de educación⁴ (reuniones establecidas con asociaciones vecinales, colegios, hojas informativas, y otras¹⁸) informar tanto a los padres como a los adolescentes de que la infección por el VPH es una de las enfermedades de transmisión sexual más frecuente frente a la cual la única prevención de la que se dispone actualmente es la vacunación, que ha demostrado ser altamente eficaz y segura frente a los genotipos a los que va dirigida; así como que la única medida eficaz 100% es la abstinencia¹.

Por otro lado, se debe informar a los adolescentes que con cada nueva relación sexual las probabilidades de infección por VPH aumentan, así como de la importancia de utilizar el preservativo^{1,15}. El uso del preservativo puede disminuir el riesgo de que una persona sea infectada por VPH en un 60%⁴, sin embargo, las zonas no cubiertas quedan expuestas a la infección^{1,15}.

Es importante hacer saber a los padres que se ha demostrado que la eficacia de la vacuna depende del momento de la administración, siendo ésta más efectiva cuando se administra antes de mantener la primera relación sexual^{1,15}.

Además, el virus del papiloma humano también afecta al sexo masculino, y se ha demostrado que la vacuna tetravalente es eficaz frente al cáncer de pene y los condilomas acuminados¹.

Sin embargo, la vacunación no es efectiva 100% y por ello es necesario que en caso de infección la matrona realice una detección precoz de la misma, mediante la identificación de verrugas genitales, prueba de Papanicolaou (detecta lesiones precancerosas), y/o mediante la prueba de ADN del VPH (identifica el genotipo del VPH responsable de los cambios celulares en el cuello uterino)^{15,1}.

Para aumentar la participación en la vacunación⁴, la enfermera debe proporcionar información con argumentos que no sean malinterpretados y adaptarlos a cada individuo, respondiendo a las inquietudes y dudas planteadas por los usuarios/as o padres en relación a la vacuna del VPH, por ello, debe estar formada y conocer las informaciones más recientes¹⁸. Debe realizar y estar al tanto de investigaciones que permitan identificar formas alternativas de administración, aptitudes y valores de la sociedad, estudios epidemiológicos, de inmunogenicidad, etc¹⁸.

Se debe sensibilizar a la población de la vacunación individualizada para mejorar la salud comunitaria¹⁸ así como de la importancia del cumplimiento del calendario de vacunación vigente¹⁸.

Por último, se debe transmitir a la población que la vacuna es segura, que no hay estudios hasta la fecha que demuestren lo contrario; mostrando niveles de seguridad similares al resto de las vacunas y que, de no serlo, la OMS no recomendaría incluirla en los programas de vacunación mundiales¹⁹.

5. CONCLUSIONES

En la actualidad, existen dos vacunas profilácticas frente al VPH autorizadas para su comercialización, Cervarix® (protege frente a los genotipos 16 y 18 del VPH) y Gardasil® (protege frente a los genotipos 6, 11, 16 y 18 del VPH). Se están estudiando nuevas vacunas de segunda generación, en concreto, una nonavalente que ampliaría la cobertura de las anteriores protegiendo frente a los genotipos 6,11,16,18,31,33,45,52 y 58 del VPH.

Los ensayos clínicos dirigidos a comprobar la eficacia de ambas vacunas, han demostrado ser altamente eficaces, en el caso de que no haya habido una exposición previa al VPH. Cervarix®, indicado solo para mujeres, ofrece una protección muy elevada frente a los adenocarcinomas in situ, neoplasias intraepiteliales cervicouterinas y cáncer de cérvix. Mientras que Gardasil®,

indicada para ambos sexos, ofrece una protección elevada frente a las verrugas genitales, así como frente a lesiones precancerosas cervicales, vulvares, vaginales y anales; y cáncer del cuello uterino y pene.

El precio de las vacunas sigue siendo un reto para todos los países, y especialmente para los de medianos y bajos ingresos. Las diferencias económicas que existen a nivel mundial hacen que el factor económico sea una de las primeras barreras, ni en todos los países existe un sistema público de salud ni en todos los sistemas se incluyen los mismos tipos de cobertura sanitaria. El acceso global a ellas mejoraría si se consiguiese reducir el número de dosis a administrar, disminuyendo así su costo.

Ambas vacunas son de comercialización muy reciente, por lo que todavía es demasiado pronto para obtener resultados que indiquen la protección que ofrece la vacuna a largo plazo. Actualmente, con una pauta de dos dosis Cervarix® ofrece una inmunogenicidad eficaz de 48 meses y Gardasil® de 36 meses. Además, son bien toleradas y no menos seguras que cualquier otra vacuna, sin embargo su seguridad sigue siendo uno de los obstáculos para su aceptación, quizás como consecuencia de la publicidad negativa. Igualmente, el nivel de formación e información, es otro de los grandes obstáculos que se ha visto que se pueden subsanar a través de diferentes programas de vacunación, lugar en el que la enfermería desempeña un papel clave a través de actividades dirigidas hacia la promoción y prevención de la salud. La población en general, sólo aceptará la vacunación como medida preventiva si están convencidos de que la amenaza de la enfermedad es prevenible, y que la vacuna es efectiva y segura.

Limitaciones del trabajo

La limitación en el número de referencias bibliográficas no hizo posible poder analizar más estudios y comparaciones entre las vacunas. No se ha podido acceder a ciertos estudios por precisar de suscripciones.

BIBLIOGRAFIA

1. Centers for Disease Control and Prevention. Human papillomavirus (HPV) Topics. Revisado 2013. (Consultado el 21-12-2013). Disponible en: <http://www.cdc.gov/hpv/>
2. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario de vacunaciones de la asociación española de pediatría. 20 de enero de 2014. (Consultado el 14-03-2014). Disponible en: http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/CalVac_T_AEP_2014.pdf
3. De la Fuente-Villarreal D, Guzman-Lopez S. Biología del virus del papiloma humano y técnicas de diagnóstico. *Medicina Universitaria*. 2010; 12 (49):231-238.
4. D'Hauwers KWM, Gadet PFE, Donders ART, Tjalma WAA. Impact of medical education on knowledge and attitudes regarding the human papilloma virus and vaccination: Comparison before and 6 years after the introduction of the vaccines. *Vaccines journal*. 2013; 31 (49): 5843-5847.
5. Dillner J, Kjaer SK, Wheeler CM, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Perez G, Brown DR, Koutsky LA, Tay EH, García P, Ault KA, Garland SM, Leodolter S, Olsson SE, Tang GW, Ferris DG, Paavonen J, Lehtinen M, Steben M, Bosch FX, Jaura EA, Majewski S, Muñoz N, Myers ER, Villa LL, Taddeo FJ, Roberts C, Tadesse A, Bryan JT, Maansson R, Lu S, Vuocolo S, Hesley TM, Barr E, Haupt R FUTURE I/II Study Group. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010; 341:c3493. doi: 10.1136/bmj.c3493.
6. Dobson SR, McNeil S, Dionne M, Dawar M, Ogilvie G, Krajden M, Sauvageau C, Scheifele DW, Kollmann TR, Halperin SA, Langley JM, Bettinger JA, Singer J, Money D, Miller D, Naus M, Marra F, Young E. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 309(17):1793-1802.
7. Draper E, Bissett SL, Howell-Jones R, Waight P, Soldan K, Jit M, Andrews N, Miller E, Beddows S. A randomized, observer-blinded immunogenicity trial of Cervarix(®) and Gardasil(®) Human Papillomavirus vaccines in 12-

- 15 year old girls. PLoS One. 2013; 8(5):e61825. doi: 10.1371/journal.pone.0061825.
8. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Fox B, Scholar S, Rosen J, Chakhtoura N, Meric D, Dessy FJ, Datta SK, Descamps D, Dubin G; HPV-010 Study Group. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine: follow-up from months 12-24 in a Phase III randomized study of healthy women aged 18-45 years. Hum Vaccin. 2011; 7(12):1343-1358.
 9. European Medicines Agency. Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto: Gardasil. 11-11-2013. (Consultado el 19-02-2014). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf
 10. European Medicines Agency. Anexo I: ficha técnica o resumen de las características del producto: Cervarix. 06-02-2014. (Consultado el 16-03-2014). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf
 11. GlaxoSmithKline. GSK Cervarix® two-dose schedule receives European marketing authorisation. 20 December 2013. (Consultado el 14-02-2014). Disponible en: <http://us.gsk.com/html/media-news/pressreleases/2013/GSK-Cervarix-two-dose-schedule-receives-European-marketing-authorisation.html>
 12. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED Jr, Penny ME, Aranda C, Vardas E, Moi H, Jessen H, Hillman R, Chang YH, Ferris D, Rouleau D, Bryan J, Marshall JB, Vuocolo S, Barr E, Radley D, Haupt RM, Guris D. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. N Engl J Med. 2011; 364(5):401-411. Erratum in: N Engl J Med. 2011 Apr 14; 364(15):1481.
 13. Hanley SJ, Yoshioka E, Ito Y, Konno R, Hayashi Y, Kishi R, Sakuragi N. Acceptance of and attitudes towards human papillomavirus vaccination in Japanese mothers of adolescent girls. Vaccine. 2012; 30(39):5740-5747.
 14. Hillman RJ, Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED Jr, Vardas E, Aranda C, Jessen H, Ferris DG, Coutlee F, Marshall JB, Vuocolo S, Haupt RM, Guris D, Garner EI. Immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus (type 6/11/16/18) vaccine in males 16 to 26 years old. Clin Vaccine Immunol. 2012; 19(2):261-267.

15. Instituto nacional del cáncer. Vacunas contra los virus del papiloma humano. Revisión 29 de diciembre 2011. (Consultada el 02-12-2013). Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/recursos/hojas-informativas/prevencion/vacuna-VPH>
16. Lazcano-Ponce E, Stanley M, Muñoz N, Torres L, Cruz-Valdez A, Salmerón J, Rojas R, Herrero R, Hernández-Ávila M. Overcoming barriers to HPV vaccination: non-inferiority of antibody response to human papillomavirus 16/18 vaccine in adolescents vaccinated with a two-dose vs. a three-dose schedule at 21 months. *Vaccine*. 2014; 32(6):725-732.
17. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsagué X, Skinner SR, Apter D, Naud P, Salmerón J, Chow SN, Kitchener H, Teixeira JC, Hedrick J, Limson G, Szarewski A, Romanowski B, Aoki FY, Schwarz TF, Poppe WA, De Carvalho NS, Germar MJ, Peters K, Mindel A, De Sutter P, Bosch FX, David MP, Descamps D, Struyf F, Dubin G; HPV PATRICIA Study Group. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13(1):89-99. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2012 Jan; 13(1):e1.
18. Navarro Valdivielso L. Proceso de atención de enfermería en el acto vacunal. 2007. (Consultado el 25 de Abril de 2014). Disponible en: http://www.vacunas.org//images/stories/recursos/profesionales/enfermeria/2007/procesos_de_atencion_en_enfermeria.pdf
19. Organización Mundial de la Salud. Global Advisory Committee on Vaccine Safety Statement on the continued safety of HPV vaccination. March 12, 2014. (Consultado el 25-04-2014). Disponible en: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/GACVS_Statement_HP_V_12_Mar_2014.pdf?ua=1
20. Organización Mundial de la Salud. Vacunas contra el virus del papiloma humano. 10 de abril de 2009. (Consultado el 20-12-2013) Disponible en: http://www.rho.org/files/WHO_WER_HP_V_vaccine_position_paper_sp_2009.pdf
21. Printz C. One HPV vaccine dose may prevent cervical cancer. *Cancer*. 2014; 120(6):772-773.
22. Rodríguez-Galán MA, Pérez-Vilara S, Díez-Domingoa J, Tuellsb J, Gomar-Fayosc J, Morales-Olivasd F, Pastor-Villalbae E et al. Notificación de reacciones adversas a la vacuna frente al virus del papiloma humano en la

- Comunidad Valenciana (2007-2011). *An de Pediatr (Barcelona)*. 2014. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.11.031>
23. Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, Peters K, Dionne M, Schulze K, Ramjattan B, Hillemanns P, Catteau G, Dobbelaere K, Schuind A, Descamps D. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule: results from a randomized study. *Hum Vaccin*. 2011;7(12):1374-1386.
 24. Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, Ferguson M, Peters K, Dionne M, Schulze K, Ramjattan B, Hillemanns P, Behre U, Suryakiran P, Thomas F, Struyf F. Immune response to the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose or 3-dose schedule up to 4 years after vaccination: Results from a randomized study. *Hum Vaccin Immunother*. 2014; 10(5):1-11.
 25. Romero Cabello, Raul. *Microbiología y parasitología humana: bases etiológicas de las enfermedades infecciosas y parasitarias*. 3º Ed. Médica Panamericana, 30-06-2007. México D.F. 329-336pp.
 26. Sanofi Pasteur MSD. Gardasil® (Sanofi Pasteur MSD) aprobada en Europa para su administración en dos dosis. 7 de Abril de 2014. (Consultado el 23-03-2014). Disponible en: <http://www.spmsd.es/sala-de-prensa/noticias/gardasil-sanofi-pasteur-msd-aprobada-en-europapara-su-administracion-en-dos-dosis/>
 27. Sundström K, Tran TN, Lundholm C, Young C, Sparén P, Dahlström LA. Acceptability of HPV vaccination among young adults aged 18-30 years--a population based survey in Sweden. *Vaccine*. 2010; 28(47):7492-7500.
 28. Van de Velde N, Boily MC, Drolet M, Franco EL, Mayrand MH, Kliewer EV, Coutlée F, Laprise JF, Malagón T, Brisson M. Population-level impact of the bivalent, quadrivalent, and nonavalent human papillomavirus vaccines: a model-based analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(22):1712-1723.
 29. Wheeler CM, Castellsagué X, Garland SM, Szarewski A, Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Chow SN, Apter D, Kitchener H, Teixeira JC, Skinner SR, Jaisamrarn U, Limson G, Romanowski B, Aoki FY, Schwarz TF, Poppe WA, Bosch FX, Harper DM, Huh W, Hardt K, Zahaf T, Descamps D, Struyf F, Dubin G, Lehtinen M; HPV PATRICIA Study Group. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-

- of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(1):100-110. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2012 Jan; 13(1):e1.
30. Zhang SK, Pan XF, Wang SM, Yang CX, Gao XH, Wang ZZ, Li M, Ren ZF, Zhao FH, Qiao YL. Perceptions and acceptability of HPV vaccination among parents of young adolescents: a multicenter national survey in China. *Vaccine.* 2013;31(32):3244-3249.

ANEXOS

Tabla 1. Eficacia de la vacuna bivalente frente al NIC de grado I, II y III y el AIS asociados a los genotipos 16 y 18 del VPH

LESIÓN	TVC-naive EFICACIA	TVC EFICACIA
NIC I		
15-17 años	97,4%	80,1%
18-20 años	100%	61,3%
21-25 años	89,4%	33,2%
NIC II		
15-17 años	98,1%	79,1%
18-20 años	100%	65%
21-25 años	100%	26,4%
NIC III		
15-17 años	100%	80,5%
18-20 años	100%	56,3%
21-25 años	100%	-10,1%
AIS	100%	70%

Origen: *datos obtenidos del estudio PATRICIA* ¹⁷

TVC-naive (total vaccinated cohort of HPV naive): grupo de mujeres que previamente no habían presentado evidencia de infección con el VPH.

TVC (total vaccinated cohort): grupo de mujeres sexualmente activas de las que se desconocía si habían tenido exposición previa al VPH.

Tabla 2. Eficacia de la vacuna bivalente frente al NIC de grado I, II y III y el AIS, independientemente del genotipo del VPH que produce la lesión

LESIÓN	TVC-naive EFICACIA	TVC EFICACIA
NIC I		
15-17 años	53,8%	33,9%
18-20 años	42,6%	24%
21-25 años	46,9%	20,8%
NIC II		
15-17 años	65,9%	44%
18-20 años	73%	40,6%
21-25 años	50,7%	8,9%
NIC III		
15-17 años	91,5%	65,5%
18-20 años	90,6%	49,5%
21-25 años	100%	19,5%
AIS	100%	76,9%

Origen: *datos obtenidos del estudio PATRICIA* ¹⁷

TVC-naive (total vaccinated cohort of HPV naive): grupo de mujeres que previamente no habían presentado evidencia de infección con el VPH.

TVC (total vaccinated cohort): grupo de mujeres sexualmente activas de las que se desconocía si habían tenido exposición previa al VPH.