



emana la zabal zazu  
MEDIKUNTZA  
ETA ERIZAINZTA  
FAKULTATEA  
FACULTAD  
DE MEDICINA  
Y ENFERMERÍA

50  
URTE  
AÑOS

---

Trabajo Fin de Grado  
Grado en Medicina

---

# **Análisis coste-beneficio y coste-efectividad de la introducción de la vacuna del VPH en el calendario vacunal infantil de los varones en Guipúzcoa**

Autor :

**Ane Martínez de las Fuentes**

Director:

**Marta Abrego Olano**



2019, Ane Martínez de las Fuentes

---

Leioa, 17 de abril de 2019

---



## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 GENERALIDADES DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH).....</b>	<b>1</b>
<b>1.1.1. Biología.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1.2. Clasificación.....</b>	<b>2</b>
<b>1.1.3. Epidemiología.....</b>	<b>2</b>
<b>1.1.4. Infección y transformación maligna.....</b>	<b>3</b>
<b>1.2 PATOLOGÍA RELACIONADA.....</b>	<b>4</b>
<b>1.2.1 Aparato genital femenino.....</b>	<b>4</b>
1.2.1.1 Cáncer de cérvix.....	5
1.2.1.2 Cáncer vaginal.....	6
1.2.1.3 Cáncer vulvar.....	6
<b>1.2.2 Piel .....</b>	<b>7</b>
1.2.2.1 Verrugas.....	7
1.2.2.2 Cáncer de piel no-melanoma.....	8
<b>1.2.3 Aparato genital masculino.....</b>	<b>9</b>
1.2.3.1 Lesiones premalignas .....	9
1.2.3.1.1 Condiloma gigante (tumor de Buschke-Löwenstein).....	9
1.2.3.1.2 Papulosis de Bowen.....	9
1.2.3.1.3 Eritroplasia de Queyrat.....	10
1.2.3.1.4 Enfermedad de Bowen.....	10
1.2.3.2 Cáncer de pene.....	11
<b>1.2.4 Cáncer del canal anal.....</b>	<b>12</b>
<b>1.2.5 Orofaringe.....</b>	<b>14</b>
1.2.5.1 Papilomatosis respiratoria recurrente.....	14
1.2.5.2 Lesiones orales premalignas.....	14
1.2.5.3 Cáncer orofaríngeo.....	15
<b>1.2.6 Cáncer de pulmón .....</b>	<b>18</b>
1.2.6.1 Cáncer de pulmón de célula no pequeña.....	18
<b>1.3 VACUNA PARA EL VPH.....</b>	<b>19</b>
<b>1.3.1 Tipos de vacunas.....</b>	<b>19</b>

1.3.2	Inmunogenicidad.....	19
1.3.3	Efectividad.....	19
1.3.4	Eficacia clínica.....	20
1.3.5	Protección cruzada.....	21
1.3.6	Efectos adversos.....	21
1.3.7	Precauciones y contraindicaciones.....	21
1.3.8	Calendario vacunal infantil .....	22
1.3.9	Recomendaciones fuera del calendario vacunal infantil en España.....	23
1.3.10	Vacunación a nivel mundial.....	23
2.	<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>24</b>
3.	<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>24</b>
3.1.	<b>HIPÓTESIS GENERAL.....</b>	<b>24</b>
3.2.	<b>HIPÓTESIS OPERATIVA.....</b>	<b>24</b>
4.	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>25</b>
5.	<b>MATERIAL Y METODOS.....</b>	<b>25</b>
5.1.	<b>DISEÑO DEL ESTUDIO.....</b>	<b>25</b>
5.2.	<b>ÁMBITO Y POBLACIÓN DEL ESTUDIO.....</b>	<b>26</b>
5.3.	<b>FUENTE DE DATOS.....</b>	<b>27</b>
6.	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>28</b>
7.	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>34</b>
8.	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>39</b>
9.	<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>39</b>

## GLOSARIO GENERAL DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

<b>ACIP</b>	Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización
<b>ADN</b>	Ácido Desoxirribonucleico
<b>AEP</b>	Asociación Española de Pediatría
<b>AJCC</b>	American Joint Committee on Cancer
<b>BOE</b>	Boletín Oficial del Estado
<b>CCB</b>	Carcinoma de células basales
<b>CCE</b>	Carcinoma de células escamosas
<b>CHMP</b>	Comité de Medicamentos de Uso Humano
<b>CIN</b>	Neoplasia cervical intraepitelial
<b>EEN</b>	Extensión extranodal
<b>EQ</b>	Eritroplasia de Queyrat
<b>EV</b>	Epidermodisplasia Verruquiforme
<b>FIGO</b>	Federación Internacional de Ginecología y obstetricia
<b>GRD</b>	Grupos Relacionados con el diagnóstico
<b>HSH</b>	Hombres que tienen sexo con hombres
<b>HUD</b>	Hospital Universitario de Donostia
<b>ITT</b>	Análisis por intención de tratar
<b>LCR</b>	Región controladora larga
<b>NIA</b>	Neoplasia intraepitelial anal
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PCR</b>	Reacción en cadena de la polimerasa
<b>PDT</b>	Terapia fotodinámica
<b>PET</b>	Tomografía por emisión de positrones

<b>PIB</b>	Producto interior bruto
<b>pRB</b>	Proteína del retinoblastoma
<b>PRR</b>	Papilomatosis respiratoria recurrente
<b>QT</b>	Quimioterapia
<b>RBC</b>	Ratio beneficio-coste
<b>RCEI</b>	Relación costo efectividad incremental
<b>RMN</b>	Resonancia magnética nuclear
<b>RT</b>	Radioterapia
<b>TAC</b>	Tomografía axial computerizada
<b>UV</b>	Ultravioleta
<b>VHS</b>	Virus del Herpes Simple
<b>VIH</b>	Virus de la inmunodeficiencia humana
<b>VAIN</b>	Neoplasia vaginal intraepitelial
<b>VIN</b>	Neoplasia vulvar intraepitelial
<b>VPH</b>	Virus del papiloma humano

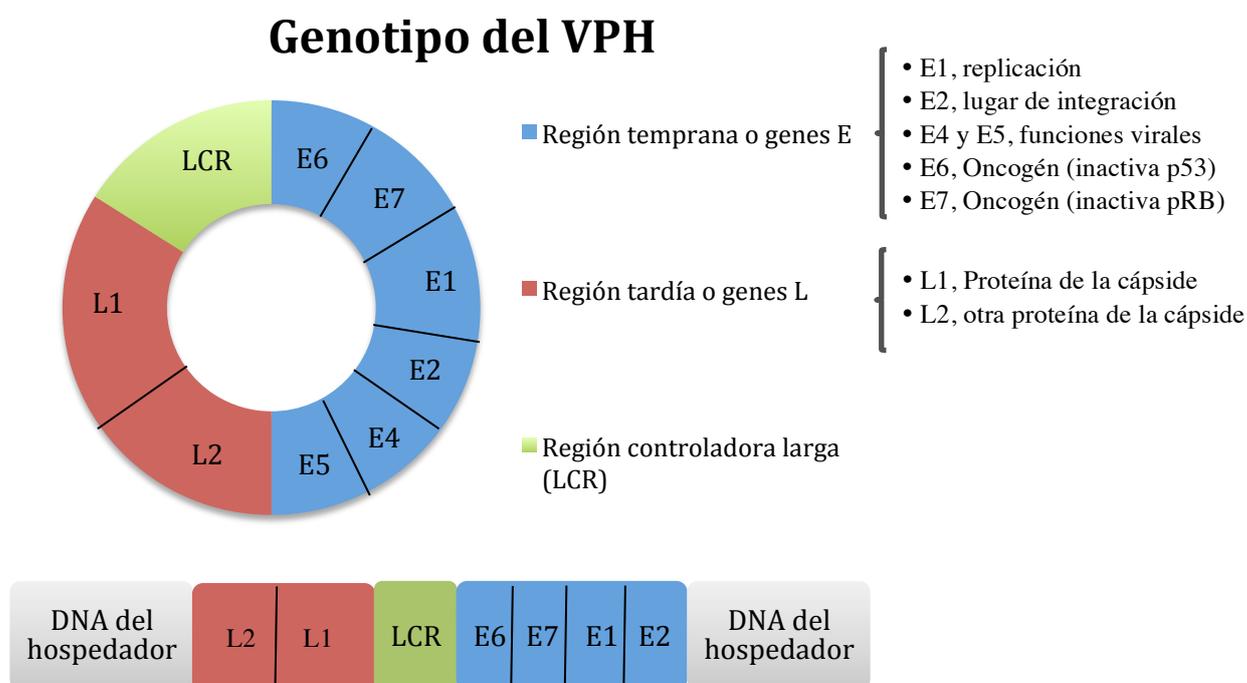
# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 GENERALIDADES DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)

### 1.1.1 Biología

El virus del Papiloma Humano (VPH) es un virus perteneciente a la familia *papillomaviridae*. Son virus pequeños, sin envoltura, con cápside icosaédrica y una sola molécula de ácido desoxirribonucleico (ADN) de doble cadena. Estos virus infectan las células basales del epitelio escamoso estratificado de la piel y mucosas, ocasionando lesiones proliferativas tanto benignas como malignas [1].

Solo una de las dos cadenas del DNA es usada para transcribir la información genética. Esta cadena está formada por tres regiones: una región temprana conocida como genes E (E1, E2, E4, E5, E6, E7 y E8), que codifican proteínas responsables de la replicación, transcripción y transformación del virus; una región tardía, genes L, que codifica dos proteínas de la cápside llamadas L1 mayor y L2 menor; y finalmente una región controladora larga (LCR), que aunque no codifique ninguna proteína, tiene elementos de regulación para la transcripción y replicación viral [2].



**Figura 1: Mapa genómico del VPH.** Se muestra sólo la cadena de ADN que es usada para transcribir la información genética del virus.

### **1.1.2 Clasificación**

Se han identificado más de 200 tipos de VPH y dependiendo de la secuencia del ADN, de las características del ciclo de vida y de las patologías asociadas se clasifican en 5 géneros: alpha-VPH, beta-VPH, gama-VPH, mu-VPH y nu-VPH. Mientras que los alpha-VPH infectan el tejido mucoso, el resto de géneros infectan la piel, dando así lesiones cutáneas. Los alpha-VPH son los únicos que se han visto relacionados con lesiones malignas [3].

Asimismo, el VPH se puede subdividir según la clasificación epidemiológica en serotipos de bajo, medio y alto riesgo oncogénico. Entre los VPH de bajo riesgo se encuentran el VPH 6, 11, 42, 43 y 44, y suelen producir lesiones verrucosas que no tienden a malignizar. Los virus de riesgo intermedio son el VPH 31, 33, 35, 51 y 52 y no se conoce todavía con certeza si son capaces de producir una conversión maligna. Por último los virus de alto riesgo oncogénico incluyen el VPH 16, 18, 45 y 56; éstos son los responsables de la mayoría de las transformaciones neoplásicas [3].

### **1.1.3 Epidemiología**

Este virus infecta por igual a hombres y mujeres, y se estima que el riesgo global de ser infectado al menos una vez en la vida es del 50% en ambos sexos, aunque no todas estas infecciones terminarán causando una lesión maligna [4]. Mientras que la mayoría de las lesiones serán asintomáticas, únicamente un 10% desarrollarán una infección persistente y supondrán un riesgo de progresión a un carcinoma [5].

Se calcula que el VPH es el responsable del 7-8% de todas las lesiones malignas de los seres humanos, y se asocia con el 96% de los cánceres de cérvix uterino, 93% de los cánceres anales, 64% de los cánceres vaginales, 63% de los carcinomas orofaríngeos y con el 36% de los cánceres de pene [4].

En cuanto a la transmisión, la vía más frecuentemente utilizada por el virus es la vía sexual [3]; también se puede adquirir mediante contacto directo a través de pequeñas roturas de la piel o mucosas, y menos frecuentemente mediante transmisión vertical [4].

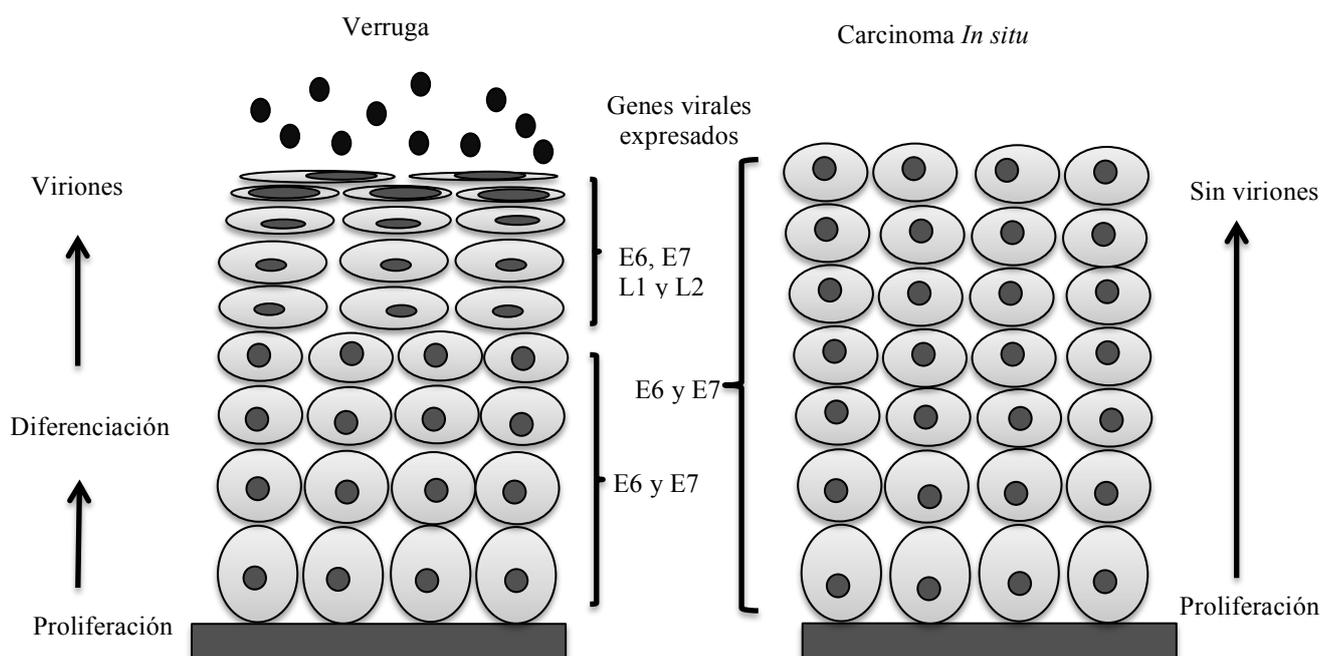
#### **1.1.4 Infección y transformación maligna**

Para poder explicar la infección y transformación maligna se usa como modelo la transformación del cáncer de cérvix, ya que es la más conocida.

Cuando el VPH infecta un queratinocito, el material genético viral puede encontrarse de diferentes formas. En las lesiones benignas y lesiones premalignas la mayoría del genoma se mantiene de forma episomal o libre. Este genoma libre usa la maquinaria celular del queratinocito para expresar los genes tempranos en las capas más profundas del epitelio infectado, y los genes tardíos (proteínas de la cápside viral) en las capas diferenciadas y superficiales. De esta manera, las partículas virales infectantes o viriones se forman en las capas más superficiales del epitelio, asegurando la transmisión de la infección al producirse descamación de los queratinocitos infectados o por la descamación de los viriones mismos, pudiendo transmitir la enfermedad ya sea por contacto directo o indirecto [6].

A diferencia de lo que ocurre en la infección simple, en una lesión maligna el ADN viral se integra en el ADN del huésped y no es capaz de producir nuevos virus [6]. La integración del genoma viral al ADN celular ocurre entre la región E1 y E2, provocando la ruptura del gen E2. Este gen es el responsable de inhibir la expresión de las oncoproteínas E6 y E7, por lo tanto como resultado se dará un aumento de expresión de los oncogenes E6 y E7 [2].

La proteína E6 es capaz de inhibir la proteína p53 o “Guardián del Genoma” de la célula infectada, permitiendo la división celular continua a pesar del daño del ADN. Además incrementa la actividad de la enzima telomerasa [6]. Por otra parte, la proteína E7 se une con la proteína del retinoblastoma o pRB y previene la asociación del pRB con el factor de transcripción E2F. La consiguiente activación del E2F induce la progresión del ciclo celular y promueve la transcripción del p16INK4A (p16) que es un inhibidor del ciclo celular mediante la interacción con el pRB. Es por esto que el p16 se usa a menudo como un marcador sustituto de la actividad de la oncoproteína del VPH. En definitiva, al inhibir la acción del p53 y pRB aumenta el riesgo de padecer una transformación maligna[5].



**Figura 2: Resumen y caracterización de la expresión de los genes de VPH en lesiones benignas y malignas.** Se muestran las diferencias en las capas del epitelio cuando ésta es invadida por un virus de bajo riesgo oncogénico o por un virus de alto riesgo.

## 1.2 PATOLOGÍA RELACIONADA

Hablaremos de las diferentes patologías que se han visto relacionadas con el VPH en el hombre y en la mujer para poder hacernos una idea del impacto que tiene este virus en la salud, pero nos centraremos sobre todo en el carcinoma de cérvix, orofaríngeo y del canal anal por ser los tumores con los que se ha establecido una relación directa entre la infección del virus y la patogénesis tumoral. En las demás se ha descrito la presencia del virus pero no se ha demostrado de momento su influencia directa en la aparición del cáncer.

### 1.2.1 Aparato genital femenino

Empezaremos con la patología que causa el VPH en la mujer, ya que ésta puede ser fuente de contagio bien para los niños en el canal de parto o bien para sus parejas sexuales, sean hombres o mujeres.

### 1.2.1.1 Cáncer de cérvix

El cáncer de cérvix es, por detrás del cáncer de mama, el cáncer más prevalente en la mujer a nivel mundial [8]. Entre éstos, el subtipo más común es el cáncer de células escamosas (CCE), a pesar de que un 10% sean adenocarcinomas [3].

Los carcinomas de células escamosas de esta localización son el resultado final de una infección persistente de ciertos tipos de VPH, entre los cuales predomina el VPH16, siendo el responsable del 60% de lesiones, aunque también podemos encontrar otros tipos como el VPH18 (10%) o el VPH45 (6%) [3]. La unión escamocolumnar del cérvix tiene una alta afinidad hacia esta infección, y esto explica por qué este cáncer predomina en el cuello uterino y no en la vagina pese a que la exposición al VPH sea idéntica para ambas localizaciones [8].

Desde la infección inicial, hasta desarrollar una lesión cancerígena, suelen transcurrir como mínimo 7 años; pero cabe destacar que la mayoría de infecciones que cursan con neoplasia cervical intraepitelial (CIN) de grado uno o dos (displasia confinada al 1/3 basal del epitelio o al 2/3 basales del epitelio respectivamente) suelen resolverse espontáneamente y que únicamente una minoría va a progresar a una displasia cervical de alto grado que cubre más de los 2/3 basales del epitelio cervical (CINI) y originar un cáncer de cérvix. Es por esto que la infección del cérvix es muy común en mujeres de 20 años, mientras que la mayoría de cánceres son diagnosticados a la edad de 50 años [8].

Aunque la infección sea necesaria, para su progresión intervienen factores como la situación inmune, el tabaquismo, la alta tasa de paridad, embarazos a edades tempranas, uso de anticonceptivos hormonales o co-infecciones por otras enfermedades de transmisión sexual como el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), *Chlamydia trachomatis* o el Virus del Herpes Simple (VHS) [3].

Por lo general el diagnóstico suele hacerse a través del cribado. El tratamiento depende del estadiaje FIGO (“Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia”) o TNM. En estadios iniciales dado que el peligro de invasión linfovascular es mínimo, se opta por una conización si se pueden garantizar unos márgenes libres o una histerectomía simple. Por otro lado, en estadios intermedios, al

aumentar el riesgo de invasión linfovascular, el tratamiento estándar es una histerectomía radical con linfadenectomía pélvica. En estadios avanzados, hay diversidad de opiniones; mientras que unos autores optan por la cirugía seguida de radioterapia (RT) con o sin quimioterapia (QT), otros están a favor de la RT primaria. [9].

#### 1.2.1.1 Cáncer vaginal

El cáncer vaginal es un cáncer poco común que comprende alrededor del 2-3% de todos los cánceres ginecológicos primarios. Sin embargo, la vagina puede ser un sitio común de metástasis, ya sea por extensión directa de tumores cervicales o vulvares, o a través de metástasis linfáticas o vasculares. Algunos de los cánceres vaginales son precedidos por una neoplasia vaginal intraepitelial (VAIN), que con el paso de los años darán un carcinoma [10], entre los cuales el más frecuente es, al igual que en el carcinoma de cérvix, el CCE [11].

Aunque el cáncer vaginal se produce tradicionalmente en mujeres postmenopáusicas, la incidencia en mujeres más jóvenes está aumentando posiblemente por la infección del VPH [11]. Hoy en día el 70% del cáncer vaginal se relaciona con la infección del VPH, en especial con el VPH16 (54%), seguido del VPH18 (8%) [3]. Anteriormente una causa muy común era el uso del dietilbestrol en el embarazo [11].

Para el diagnóstico de confirmación es necesario la realización de una biopsia [12]. Una vez hecho el diagnóstico, la estadificación se hace mediante la FIGO que sigue las mismas reglas que el cáncer de cuello uterino, aunque también se puede usar el sistema TNM [11,12]. El tratamiento de elección en estadios iniciales es la radioterapia, mientras que los cánceres avanzados se tratan con radioterapia y quimioterapia simultáneamente [12].

#### 1.2.1.2 Cáncer vulvar

El carcinoma vulvar es un tumor infrecuente que representa el 4% de todos los cánceres genitales femeninos. Aproximadamente el 86% son tumores de células escamosas [13]; la mayoría se sitúan en los labios mayores, aunque los labios

menores, el clítoris, el pubis y el periné también pueden ser localizaciones primarias [14].

En algunas lesiones escamosas, podemos encontrarnos con lesiones precursoras conocidas como neoplasia vulvar intraepitelial o VIN. Esta lesión puede ser de dos tipos: VIN diferenciado, que se ven en mujeres de edades más avanzadas y se relacionan con liquen escleroso o hiperplasia escamosa; y el VIN común (basaloide, verrucoso) el cual está relacionado con el VPH [15].

En general, el VPH está presente en el 50% de cánceres vulvares y en concreto el VPH16 es el que más se ha relacionado, estando presente en el 32% del total de los cánceres, mientras que el VPH18 se encuentra en el 4% [3]. Tanto el VIN como el carcinoma pueden ser asintomáticos, pero la mayoría presentan una historia de prurito, dolor o irritación vulvar. Ante cualquier sospecha, el método diagnóstico de elección es la biopsia [14].

El tratamiento de los carcinomas escamosos de ésta localización se hace en base al estadio FIGO. En estadios iniciales se tratan mediante una escisión local amplia con margen laterales de 1cm. En estadios intermedios se añade una linfadenectomía inguinofemoral. En los estadios avanzados que se extienden más allá de la vulva, el tratamiento estándar es una vulvectomía total radical con linfadenectomía inguinofemoral bilateral, y si además los ganglios son positivos se administrará radioterapia adyuvante [15].

## **1.2.2 Piel**

### **1.2.2.1 Verrugas**

Los VPH de bajo riesgo son los causantes de una amplia gama de lesiones benignas de la piel, donde se incluyen las verrugas genitales o condiloma acuminado (VPH 6 y 11), las verrugas comunes (VPH 2, 27 y 57), las verrugas planas (VPH 3 y 10) y las verrugas palmares o plantares, también conocidas como mirmeccia (VPH1) [16]. La prevalencia de estas verrugas es del 7-12% [17], siendo una patología común en la población general, pero particularmente en niños que no han tenido contacto previo con el VPH [16].

Las verrugas genitales son una de las patologías de transmisión sexual más frecuentes, con una tasa de transmisión de un 60% entre parejas sexuales. También es la manifestación clínica más habitual del VPH en el hombre. La mayoría se desarrollan entre dos y tres meses tras la infección y son lesiones benignas, con un pico de edad entre los 25 y 29 años y con síntomas de dolor local y sangrado. Se asocian con el número de parejas sexuales (más de dos) y con la coinfección con otras enfermedades de transmisión sexual [18]. Son frecuentemente multifocales, con más afectación de las áreas con mayor fricción. La ubicación más común es la región subprepuccial [19].

Por lo general, todos los tipos de verrugas son lesiones autolimitadas que en la mayoría de los casos serán eliminadas en los primeros seis meses por una respuesta inmune, por eso en algunos casos se puede optar por esperar. En cambio, en pacientes con factores predisponentes para infecciones virales, o en verrugas de localización no cosmética es recomendable hacer un tratamiento temprano. El éxito del tratamiento depende de factores como la duración de la enfermedad, el espesor y la localización, y dependiendo de éstos elegiremos un tratamiento u otro (escisión, electrocauterización, crioterapia...) [17].

#### 1.2.2.2 Cáncer de piel no-melanoma

El cáncer de piel no-melanoma es el cáncer más común en la raza caucásica aunque la incidencia está aumentando a nivel mundial [20]; llega a representar aproximadamente el 30% del total de cánceres [21]. Los dos subtipos más comunes son el carcinoma de células basales (CCB) y el carcinoma de células escamosas (CCE) [20].

Los principales factores de riesgo son la exposición a la radiación ultravioleta (UV), la piel poco pigmentada y el estado inmune. Además, varios estudios revelan que el beta-VPH 5 y 8 pueden actuar como co-factor de la radiación UV, dado que se cree que la radiación UV puede incrementar la expresión de los genes virales del VPH, y éste último intervenir en la reparación y en la apoptosis del daño del ADN sin la necesidad de integrarse en el genoma del huésped; es por esto que el VPH se requiera en las fases iniciales de la carcinogénesis, y pueda volverse prescindible en

etapas más tardías[21]. el material genético del beta-VPH ha sido encontrado en el 65% de CCE y en el 50% de CCB [20].

### **1.2.3 Aparato genital masculino**

#### 1.2.3.1 Lesiones premalignas

##### 1.2.3.1.1 Condiloma gigante (tumor de Buschke-Löwenstein)

El condiloma gigante es una variante del condiloma acuminado. Es una lesión benigna, que se caracteriza por su crecimiento profundo, causando una destrucción local del tejido subyacente. La mayoría de casos están causados por los VPH de bajo riesgo 6 y 11, y suele localizarse en el glande o en el prepucio de los hombres sin circuncidar; los pacientes suelen contar una historia previa de balanitis, ulceración y fimosis [19].

El mayor problema en el diagnóstico y manejo es su semejanza con el carcinoma escamoso exofítico y su tendencia a malignizar; a menudo es difícil de determinar si ha ocurrido una degeneración maligna de un condiloma o si el carcinoma coexistía con la lesión benigna. Por esta razón, aunque el diagnóstico mediante biopsia revele que estamos ante un condiloma sin evidencia de cáncer, es recomendable una penectomía limitada. La fulguración y la escisión se reserva para pacientes jóvenes, en quienes el diagnóstico es seguro [22].

##### 1.2.3.1.2 Papulosis de Bowen

La papulosis Bowenoide se caracteriza por ser una única o múltiples pápulas planas, del color de la piel o rosadas que con frecuencia se pigmentan. Suele localizarse en el glande o eje del pene de los hombres normalmente circuncidados y sexualmente activos. A diferencia de la enfermedad de Bowen o de la eritroplasia de Queyrat, el paciente suele ser más joven (20-35 años) en el momento del diagnóstico [23].

La condición se cree que está estrechamente asociada con el VPH 16, pero otros tipos de VPH, como el VPH 18 y 31 pueden estar involucrados. El curso natural de estas lesiones no está bien definido, ya que las pápulas pueden aumentar de tamaño, disminuir, desaparecer, o incluso raramente degenerar en un carcinoma invasivo

[19]. El diagnóstico de confirmación se hace mediante una biopsia y el tratamiento es la crioterapia o láser CO<sub>2</sub> [19].

#### 1.2.3.1.3 Eritroplasia de Queyrat

La eritroplasia de Queyrat (EQ) es un carcinoma in situ de células escamosas que se localiza mayormente en la piel superficial del glande. Aparece como una o varias placas eritematosas y brillantes. De estas lesiones un 33% progresarán a un CCE [24], que habrá que sospechar ante la presencia de infiltración, nódulos o ulceración [25].

Los pacientes suelen tener picor, dolor, sangrado y dificultad para retraer el prepucio. El 91% de los casos aparecen en hombres con una media de edad de 51 años [19] y casi exclusivamente se ve en pacientes no circuncidados. Los factores etiológicos para el desarrollo y la progresión de la EQ no son claros, pero mediante la detección del ADN del VPH, se ha visto que los tipos oncogénicos 8, 39, 51, y sobre todo el 16, participan en la patogénesis. Además, entre los factores predisponentes se encuentran la falta de higiene, el esmegma, la humedad, y el calor [25].

El diagnóstico definitivo se hace mediante biopsia, y una vez diagnosticado, dada la probabilidad de desarrollar un carcinoma de células escamosas, se opta por la extirpación del tejido afectado. Esto se puede hacer bien mediante técnicas invasivas como la penectomía parcial o total o bien mediante técnicas no invasivas como la ablación mediante láser, criocirugía...[25].

#### 1.2.3.1.4 Enfermedad de Bowen

La enfermedad de Bowen es un carcinoma in situ de células escamosas que se localiza mayormente en el cuerpo del pene, aunque puede situarse en cualquier lugar de la piel de mujeres y hombres [19]. Histológicamente la EQ y la enfermedad de Bowen son idénticas, y se diferencian sobre todo en su localización [25]. El diagnóstico y tratamiento también son iguales [26].

Las etiologías sugeridas incluyen la radiación (UV, radioterapia y fotoquimioterapia), los carcinógenos como el arsénico, la inmunosupresión, las lesiones crónicas o dermatosis como el lupus eritematoso crónico y el VPH,

especialmente los tipos 16 y 33, aunque otros tipos como el 6, 52, 56, 58 o el 59 han sido detectados con menor frecuencia [27].

#### 1.2.3.2 Cáncer de pene

El cáncer de pene es una patología poco común, siendo el CCE la forma más usual. En Europa y América del Norte, tiene una baja incidencia ( $<1/100.000$ ), con un pico en la sexta década de la vida. En América del Sur, en el Sudeste Asiático y partes de África la incidencia es mayor, llegando a ser el 1-2% de las neoplasias malignas del hombre [28].

Este cáncer puede evolucionar de una lesión pre-cancerígena o surgir de novo [29]. Suele relacionarse con la fimosis, falta de higiene, hábito tabáquico, las enfermedades crónicas inflamatorias como la balanitis xerótica obliterante y con el VPH; mientras que la circuncisión en la infancia es la medida de protección más eficaz [28]. Entre el VPH los subtipos 16 y 18 son los más prevalentes, pudiendo llegar a ser los responsables del 31% de este tipo de cáncer, aunque se estima que la mayoría de infecciones desaparecen en menos de 12 meses [30]. Cabe destacar que el VPH no se encuentra en todos los subtipos de carcinomas escamosos, su ADN se ha detectado en el subtipo basaloide (82%), condilomatoso (39%) y en el mixto condilomatoso-basaloide (82%); pero no se ha detectado en el subtipo papilar ni en el verrucoso [28].

La mayoría de estas neoplasias se localizan en el glande (48%), seguido del prepucio (21%), el surco coronal (6%) y el cuerpo del pene ( $<2\%$ ) y puede presentarse como una pequeña área de induración y eritema o como una área extensa de ulceración. Además, como los pacientes suelen atrasar de media un año la consulta médica, la lesión suele progresar y asociarse con picores, sangrados, secreción, mal olor y dolor. La exploración física es imprescindible para el diagnóstico, pero la confirmación se hace mediante una biopsia preferiblemente excisional [29].

En el estadio I (invasión del tejido conectivo subepitelial sin invasión linfovascular) se está optando más por la cirugía micrográfica de Mohs, mientras que a partir de este estadio la cirugía preservadora del pene no suele ser una opción válida, y suelen tratarse mediante una penectomía parcial o total. La linfadenectomía inguinal se

realiza en casos en los que haya alguna adenopatía palpable o en casos donde haya alto riesgo de metástasis. La RT o la QT pueden usarse como terapia adyuvante o como terapia paliativa [29].

#### **1.2.4 Cáncer del canal anal**

El cáncer anal es una enfermedad infrecuente, con una incidencia de aproximadamente 1/100.000 en la población general. Históricamente ha estado ligado al sexo femenino pero en estos últimos años se ha visto un incremento de incidencia en ambos sexos, siendo la infección por VIH y el coito anal los principales causantes de dicho aumento [31]. Hoy en día la mayor incidencia se encuentra en grupos de hombres infectados por VIH que tienen sexo anal con otros hombres [32].

Se relaciona en un 90% de los casos con la infección persistente del VPH, siendo el VPH16 el subtipo predominante. Su localización principal es la zona de transición del canal anal, donde el epitelio columnar del recto se junta con el epitelio escamoso no-queratinizado del ano; es por esto que el 85% son carcinomas de células escamosas [5].

Es frecuente que sea precedido por una lesión precursora que suele tener variaciones citológicas e histológicas y es definida como neoplasia intraepitelial anal (NIA). La NIA de bajo grado puede regresar o progresar hacia una NIA de mayor grado; sin embargo, el riesgo de progresión de un NIA de alto grado hacia un cáncer invasivo es menor que en el caso del carcinoma de cérvix [5].

Los síntomas que nos harán sospechar en esta patología son la hematoquecia y dolor anal, junto con la sensación de masa en el canal anal y picazón, realizando en dichos casos inspecciones exhaustivas y las pruebas de imagen pertinentes [32].

Clasificación TNM	Descripción
Tumor primario: - TIS - T1 - T2 - T3 - T4	-Lesión escamosa intraepitelial de grado alto (por ejemplo, enfermedad de Bowen, NIAII-III) -Tumor que mide $\leq 2$ cm -Tumor que mide $>2$ cm, pero $\leq 5$ cm -Tumor que mide $> 5$ cm -Tumor de cualquier tamaño con invasión de uno o más órganos adyacentes, como la vagina, uretra o la vejiga
Afectación ganglionar - N0 - N1	- Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales - Metástasis en ganglios linfáticos inguinales, mesorectales, ilíacos internos o ilíacos externos
Metástasis a distancia - M0 - M1	- Sin metástasis a distancia - Metástasis a distancia

Estadaje TNM	Descripción
0	Tis, N0, M0
I	T1, N0, M0
II - IIA - IIB	T2, N0, M0 T3, N0, M0
III - IIIA - IIIB - IIIC	T1-2, N1, M0 T4, N0, M0 T3-4, N1, M0
IV	Cualquier T o N, M1

**Tabla 1 y 2: Estadificación de cáncer del canal.** Descrito por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la International Union Against Cancer.

El tratamiento estándar de los tumores localizados y localmente avanzados del canal anal es la radioterapia y la quimioterapia concomitantes, aunque puede variar según el estadio, por lo que es de vital importancia clasificarlos adecuadamente [33].

En el estadio I, II y IIIA se usa la cirugía en caso de tumores pequeños de la piel perianal que no afecten esfínter anal, dejando la radioterapia de haz externo y la quimioterapia concomitante para el resto de los casos. La resección radical se usa en caso de se respuestas incompleta o enfermedad recidivante. En el estadio IIIB la radioquimioterapia concomitante más la resección quirúrgica de la enfermedad residual y la disección unilateral o bilateral de los ganglios inguinales es el tratamiento de elección. En el estadio IV, el tratamiento será paliativo [33].

## 1.2.5 Orofaringe

### 1.2.5.1 Papilomatosis respiratoria recurrente (PRR)

La papilomatosis respiratoria recurrente es una patología benigna que se caracteriza por lesiones epiteliales exofíticas de aspecto de “coliflor”. Puede aparecer en cualquier lugar de la vía aérea, pero lo más probable es que ocurra en la laringe, ya que es ahí donde se encuentra el epitelio transicional [34], siendo las cuerdas vocales el lugar predilecto [35]. Los causantes del 90% de las lesiones son los VPH de bajo riesgo (VPH6 y VPH11), siendo los VPH de alto riesgo (VPH16 y VPH18) los causantes de menos del 1% de los casos [34].

Hay dos formas clínicas: la infantil, con un comienzo a los 2-4 años, cuyo contagio se produce en el canal de parto; y la forma adulta, que se manifiesta principalmente entre los 20 y 40 años, y se contagia por contacto sexual [35]. Entre sus síntomas se encuentran el estridor, tos, sibilancias, disfonía crónica y disnea. Ante cualquiera de los síntomas es necesario realizar una endoscopia con biopsia para el diagnóstico [34,35].

El tratamiento de elección es la exéresis con láser CO<sub>2</sub>, y como tratamiento adyuvante se pueden usar el interferón o algún antiviral como el aciclovir, valaciclovir o cidofovir [34]. Además, cuando los papilomas llegan a obstruir la vía aérea es necesario realizar una traqueotomía [35]. Aun con los avances en el tratamiento el pronóstico no es muy favorable debido a la alta tasa de recidiva y a su posible extensión a los pulmones en los procedimientos quirúrgicos o en la endoscopia. En un 0.55% de los casos se transforma en un carcinoma de células escamosas [35].

### 1.2.5.2 Lesiones orales premalignas

Haremos una breve alusión a estas patologías, ya que aunque se haya encontrado VPH en las muestras estudiadas, todavía no está claro si la infección es una coincidencia o si es un factor etiológico [36].

Las lesiones orales premalignas como la leucoplasia, eritroplasia y el liquen plano han sido fuertemente asociado con el consumo de alcohol y tabaco; aunque la edad, los traumas orales y la mala higiene bucal han sido también señalados como probables agentes etiológicos. En las últimas décadas, las investigaciones destacan el papel de los agentes infecciosos, en particular del virus del papiloma humano, como probables factores de riesgo o cofactores en la etiología de estas entidades [37]. El VPH 16 y 18 han sido los genotipos más prevalentes en las muestras estudiadas [36].

Estas lesiones pueden ser asintomáticas, o causar escozor o dolor; pero su importancia radica en que con el tiempo pueden desarrollar un CCE [37]. El diagnóstico definitivo se realiza mediante la toma de biopsias y un examen histopatológico. La estratificación del riesgo de los pacientes parece ser la clave para seleccionar un manejo adecuado, pudiendo hacer un control de los factores de riesgo y cambio de hábitos, un tratamiento médico, un tratamiento quirúrgico o una combinación de las diferentes estrategias [38].

#### 1.2.5.3 Cáncer orofaríngeo

El cáncer orofaríngeo de células escamosas se divide en dos grupos: por un lado el grupo VPH-, que se asocia al consumo de alcohol y tabaco y que por lo tanto se ve en gente de edad avanzada(>60 años); por otro lado el grupo VPH+, que se relaciona con el contacto con los virus VPH de alto grado, especialmente con el VPH16 y 18 [39]. Los factores de riesgo en este último caso son las relaciones sexuales de alto riesgo como pueden ser las múltiples parejas sexuales, no usar preservativo, tener sexo con una pareja de alto riesgo y en especial el sexo oro-genital; por ello el grupo con más riesgo son los jóvenes (40-60 años) [40].

Si bien el hábito de fumar está en descenso, este tipo de cáncer está en aumento por el incremento de la prevalencia del VPH. Recientemente se ha encontrado asociado el VPH en la etiología del 30% de los cánceres de cabeza y cuello [39]. La mayoría de los cánceres de orofaríngeo VPH+ surgen en las amígdalas palatinas o en la base de la lengua [33].

El diagnóstico definitivo de los cánceres VPH+ y VPH- se hace mediante biopsia, pero para poder diferenciar entre ambos subtipos la técnica más utilizada es la

detección del ADN viral mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Diferenciar ambos tipos es muy importante ya que los tumores VPH+ suelen ser tumores bien diferenciados con mejor pronóstico y mayor tasa de respuesta al tratamiento. La TNM y el estadiaje también varía entre los tumores VPH+ y VPH- [39].

TNM	VPH-	VPH+	
TX	No se puede evaluar el tumor primario.	No se detecta tumor.	To
TIS	Carcinoma in situ: cáncer muy incipiente en el que las células cancerosas se detectan solo en 1 capa de tejido.		
T1	El tumor mide 2 cm o menos en su mayor dimensión.		T1
T2	El tumor mide más de 2 cm, pero menos de 4 cm.		T2
T3	El tumor mide más de 4 cm o se ha diseminado a la epiglotis.		T3
T4a	El tumor ha invadido la laringe, el músculo de la lengua, los músculos de la mandíbula, la bóveda de la boca o el hueso de la mandíbula.		T4
T4b	El tumor ha invadido los músculos y huesos de la región de la boca; la nasofaringe o la base del cráneo, o el tumor recubre la arteria carótida.		
Nx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.		Nx
N0	No hay evidencia de cáncer en los ganglios linfáticos regionales.		N0
N1	El cáncer se ha diseminado a <b>un solo</b> ganglio linfático del mismo lado que el tumor primario y el cáncer detectado en el ganglio mide <b>3 cm o menos</b> . No hay extensión extranodal (EEN).	El cáncer se ha diseminado a <b>1 o más</b> ganglios linfáticos del mismo lado que el tumor primario y el cáncer detectado en el ganglio mide <b>6 cm o menos</b> .	N1
N2a	El cáncer se ha diseminado a <b>un solo</b> ganglio linfático <b>del mismo lado que el tumor primario</b> y mide más de 3 cm, pero menos de 6 cm. No hay EEN.	El cáncer se ha diseminado a <b>1 o más</b> ganglios linfáticos a <b>cualquier lado del cuerpo</b> y ninguno mide más de 6 cm.	N2
N2b	El cáncer se ha diseminado a más de 1 ganglio linfático del mismo lado que el tumor primario y ninguno mide más de 6 cm. No hay EEN.		
N2c	El cáncer se ha diseminado a más de 1 ganglio linfático a cualquiera de los dos lados del cuerpo y ninguno mide más de 6 cm. No hay EEN.		
N3a	El cáncer detectado en los ganglios linfáticos mide más de 6 cm.		N3
N3b	Hay EEN		
M0	El cáncer no se ha diseminado a otras partes del cuerpo.		M0
M1	El cáncer se ha diseminado		M1

**Tabla 3 : Clasificación TNM del cáncer orofaríngeo VPH+ y VPH-.** Descrito por el AJCC y entrada en vigencia en enero del 2018

Estadio	VPH-	VPH+	
0	(Tis, N0, M0)		
I	(T1, N0, M0)	(T0–T2, N0 o N1, M0)	I
II	(T2, N0, M0)	T0-T2, N2,M0) o (T3-14, N0 o N1, M0)	II
III	(T3, N0, M0) o (T1–T3, N1, M0)	(T3-T4, N2, M0).	III
IVA	(T4a, N0 o N1, M0) o (T1–T4a, N2, M0)	(cualquier T, cualquier N, M1).	I
IVB	(cualquier T, N3, M0) o (T4b, cualquier N, M0)		
IVC	(cualquier T, cualquier N, M1).		

**Tabla 4 : Estadaje del cáncer orofaríngeo VPH+ y VPH- del AJCC**

El pronóstico de los pacientes con tumores VPH+ es mejor que el de los pacientes con tumores negativos para el VPH, se ha visto un mejor control locoregional, una mejor supervivencia general y menos muertes relacionadas que puede ser debido a la mayor sensibilidad a la radiación y al cetuximab. Ésto hace que sea posible reducir la dosis de la quimioterapia y la radioterapia, reduciendo consecuentemente la morbilidad, mientras que la eficacia no varía [40].

La cirugía, la RT y la QT constituyen el tratamiento estándar, variando según la etapa en la que se encuentre el cáncer. En el estadio I y II el tratamiento de elección es la radiación dirigida al tumor primario y a los ganglios linfáticos aunque dependiendo su localización se puede hacer cirugía como tratamiento principal [41].

En la etapa III y IV la combinación de quimioterapia y radioterapia es la terapia de elección [40]. Cualquier persistencia tumoral tras la quimiorradiación se extirpa mediante cirugía. Si el cáncer se propaga a los ganglios linfáticos del cuello, puede que éstos también necesiten ser extirpados después de finalizar la quimiorradiación [41].

A la luz del buen pronóstico de los tumores VPH+, es razonable tratar a los pacientes con T1-2N1 HPV+ con radioterapia sola. A la inversa, se podría argumentar que los pacientes con tumores negativos para el VPH T2N1 deben ser tratados con quimiorradiación, dado el peor pronóstico [41]. Recientemente se ha visto que un 10-

15% de los tumores VPH+ no responden a la radioterapia y tienen recurrencias, por lo que se está estudiando el uso de nuevos biomarcadores que revelen características específicas del tumor, como la afectación nodal, para cambiar las decisiones del tratamiento y no tratar todos como cánceres de bajo riesgo [42].

## **1.2.6 Cáncer de pulmón**

### **1.2.6.1 Cáncer de pulmón de célula no pequeña**

El cáncer de pulmón es el cáncer más común en todo el mundo en términos de incidencia y de mortalidad. Se puede dividir en dos grupos: el cáncer de célula pequeña (15%) y el cáncer de célula no pequeña (85%). Además este último grupo se puede dividir en 3 subtipos: adenocarcinoma, CCE y en el carcinoma de células grandes [43].

La causa principal es el tabaco, pero muchos de los nuevos cánceres han sido reportados en pacientes no fumadores. Aparte del fumar, la contaminación del aire, la exposición ambiental al radón o al asbesto, la dieta inadecuada, el consumo de alcohol, fumar marihuana, los estrógenos, el VPH, VIH y virus del Epstein-Barr están siendo relacionados últimamente aunque no se dispongan de evidencias claras para determinar su relación [43].

La asociación del VPH y el cáncer de pulmón sigue siendo controvertida, pero se sugiere que existe una fuerte asociación entre los genotipos del VPH 16 y 18, lo que lleva a un mayor riesgo de carcinoma de células escamosas y de adenocarcinoma de pulmón [43]. Esta relación se ha podido hacer gracias a que se ha encontrado DNA del VPH en el tejido pulmonar, sangre periférica, aspirado bronquial y aliento exhalado condensado de pacientes con cáncer pulmonar [44].

La ruta de transmisión del VPH que se detecta en la carcinogénesis pulmonar no ha sido explicada. Una hipótesis es que el virus entra por la cavidad bucal y se propaga al pulmón. La actividad sexual oral puede ser una posible vía de acceso del VPH a las células pulmonares. La otra vía posible es la hematogena [44].

## **1.3 VACUNA PARA EL VPH**

### **1.3.1 Tipos de vacunas**

Las vacunas contra el VPH se componen de partículas similares al virus derivadas de la proteína L1 junto con un componente adyuvante. La proteína L1 desencadena una respuesta inmunológica mediada por la célula B, la cual es la encargada de conferir la inmunidad mediante los anticuerpos. Estos anticuerpos neutralizantes previenen que el virus se una a la superficie de la célula, impidiendo así la infección [46].

Las tres vacunas disponibles hasta la fecha son Cervarix, Gardasil-4 y Gardasil-9, y las tres se administran sistemáticamente por vía intramuscular. Antes se usaba una pauta de tres dosis, pero en el año 2014 el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) aprobó la pauta de dos dosis, ya que se demostró que generaba la misma inmunogenicidad [47].

La vacuna bivalente Cervarix previene la infección del VPH 16 y 18, mientras que la vacuna cuatrivalente Gardasil o Gardasil-4 previene la infección del VPH 16, 18, 6 y 11. Por último la vacuna novalente Gardasil o Gardasil-9 previene la infección de los mismos 4 serotipos que prevenía la Gardasil-4, más otros cinco adicionales de VPH de alto riesgo, los serotipos 31, 33, 45, 52 y 58 [48].

### **1.3.2 Inmunogenicidad**

La duración de la respuesta de anticuerpos es crítica para la prevención de la Infección. Cervarix provoca la formación de altos títulos de anticuerpos anti-VPH16 y VPH18 durante al menos 9,4 años; mientras que Gardasil mantiene altos títulos anti-HPV16 durante al menos 9 años, pero los títulos anti-HPV18 bajan al 65% 24 meses después de la vacunación. Gardasil-9 tiene la misma pérdida de seropositividad para HPV18 y además el 15% de los vacunados por Gardasil-9 tienen una pérdida de títulos detectables anti-HPV45 después de 24 meses [49].

### **1.3.3 Efectividad**

La mayor efectividad se logra mediante la vacunación profiláctica de adolescentes que no hayan tenido relaciones sexuales, con un descenso en el impacto después del

debut sexual, ya que la vacuna no tiene ningún efecto terapéutico contra las infecciones prevalentes o las lesiones genitales existentes [46].

#### **1.3.4 Eficacia clínica**

Debido a que más del 80% de todos los cánceres asociados al VPH se producen en el cuello uterino, casi toda la evidencia de la prevención de la vacuna se basa en este tipo de cáncer [49]. Los análisis de los estudios FUTURE I/II que estudiaban la eficacia de la vacuna Gardasil, demostraron una eficacia del 100% de la vacuna frente al CIN3 relacionado con los tipos de VPH vacunales en mujeres sin inicio de relaciones sexuales o *naive*. La eficacia fue menor en el análisis por intención de tratar (ITT) ya que incluían a mujeres con infección prevalente al inicio del estudio. La vacuna nonavalente y la bivalente han demostrado la misma respuesta en diferentes estudios [51].

En cuanto a la prevención del cáncer vaginal y vulvar la eficacia de las vacunas Gardasil y Gardasil-9, en mujeres sin inicio de relaciones sexuales, es del 100% para las lesiones producidas por el VPH 16 y 18 [49].

Por otro lado, el grupo de ensayos de vacunas de Costa Rica investigó la prevención de la infección por VPH 16 y 18 en la cavidad oral y en el ano cuatro años después de la vacunación. La eficacia de la vacuna fue del 62% frente a la infección anal y del 93% frente a la infección oral [49]. De acuerdo con este hallazgo de la prevención de la infección anal, Grün *et al.* encontraron una disminución de la prevalencia del ADN del VPH oral después de la introducción de la vacuna contra el VPH en Suecia [51]. Estos análisis muestran que Cervarix protege contra la infección por VPH 16 y 18 independientemente de la anatomía de la infección [49].

En cuanto a estudios realizados en hombres, en el año 2011 se publicó un ensayo en el que se estudiaba la eficacia de la vacuna tetravalente. En los pacientes que recibieron tres dosis de dicha vacuna, la prevención de lesiones en genitales externos fue del 90.4%, considerando lesiones en genitales externos a las verrugas genitales externas o condilomas, la neoplasia intraepitelial peneana, perianal o perineal. La eficacia para prevenir una NIA fue del 74.9% y la eficacia para prevenir infecciones persistentes fue del 85.6%. Gracias a este estudio la vacuna fue autorizada en

hombres en diversos países y en alguno de ellos, como Canadá o Australia, se incluyó dicha vacuna en el calendario de vacunación para adolescentes [50].

En torno a la papilomatosis respiratoria recurrente, debido a su baja incidencia, no hay estudios para valorar la eficacia profiláctica de la vacuna [51]. Por último, las vacunas actuales no protegen contra los tipos cutáneos de VPH que causan verrugas benignas en la piel, ni contra los tipos de beta-papilomavirus implicados en el desarrollo de cáncer de piel no-melanoma [46].

### **1.3.5 Protección cruzada**

Además de proporcionar protección contra los tipos de VPH incluidos en las vacunas, también brindan protección contra algunos VPH adicionales, que pueden causar cáncer; a este fenómeno se le llama protección cruzada [48]. La vacuna bivalente demostró eficacia significativa frente a VPH 31, 33, 45 y 52; mientras que la vacuna tetravalente tiene eficacia frente al VPH31 [50].

### **1.3.6 Efectos adversos**

Los efectos adversos locales más comunes relacionados con la vacuna se dan en el lugar de la inyección y entre otros se encuentran el dolor, el eritema y la inflamación. Los síntomas sistémicos más habituales son la fiebre, fatiga, dolor de cabeza y dolor muscular [47,50]. La revisión más reciente de la Organización Mundial de la Salud (OMS) hace hincapié en el alto perfil de seguridad de las vacunas teniendo en cuenta la evidencia acumulada hasta ahora [50]. Los efectos adversos graves como la esclerosis múltiple, la neuritis óptica, el síndrome de Guillain-Barré o convulsiones que se creyeron que podían estar relacionadas con la vacuna no han demostrado ninguna asociación [47,50].

### **1.3.7 Precauciones y contraindicaciones**

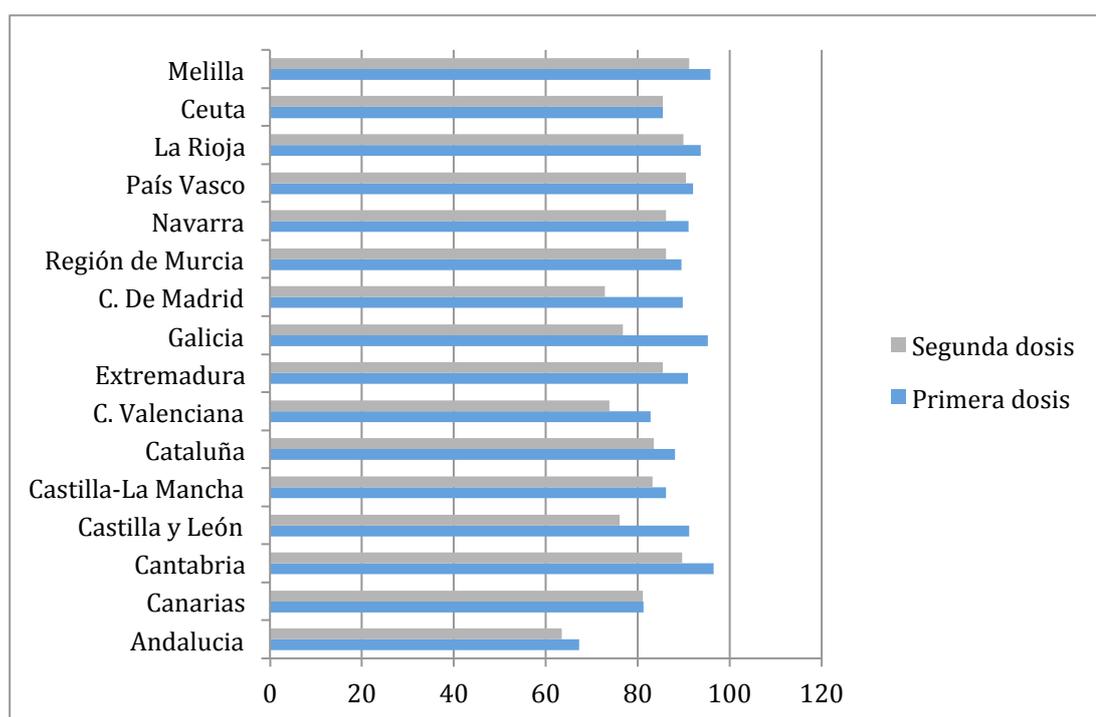
Debe tenerse en cuenta las contraindicaciones y precauciones generales de todas las vacunas inactivas, y no se debe administrar a personas que hayan tenido hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna [52]. De la misma manera,

no se recomienda su uso en mujeres embarazadas debido a los limitados datos de seguridad actualmente disponibles [50].

### 1.3.8 Calendario vacunal infantil

En el calendario vacunal infantil de Euskadi la vacuna frente al VPH se implanta en el centro escolar y solo va dirigido a niñas. La pauta de vacunación es de dos dosis, la primera se administra con 12 años, y la segunda dosis a los seis meses de haber recibido la primera. La vacuna de elección es la tetravalente o Gardasil 4, aunque también se pueda usar la vacuna Cervarix[52].

La cobertura frente al VPH en niñas adolescentes en España no es la deseable y además las cifras están empeorando: 77,5% en 2016 y 74,2% en 2017. Se piensa que la disminución es en consecuencia del movimiento antivacunas. Varias comunidades presentan cifras por debajo del promedio, especialmente resultando llamativas en Andalucía [53].



**Figura 3: Porcentaje de niñas vacunadas contra el VPH en España en 2017, por comunidad autónoma.** Se comparan los porcentajes de niñas que han recibido la primera dosis de la vacuna o la dosis completa, entre las distintas

### 1.3.9 Recomendaciones fuera del calendario vacunal infantil en España

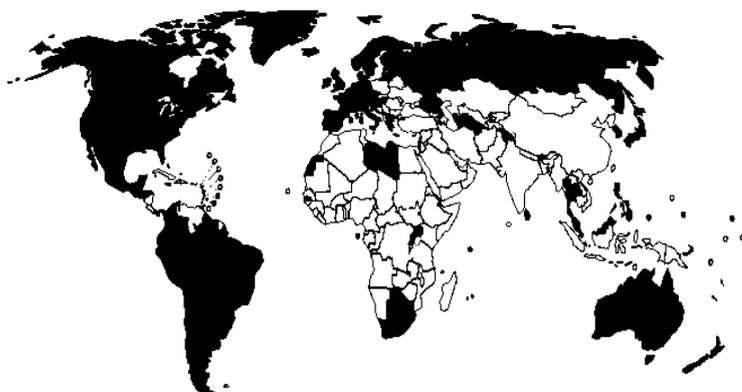
En el documento de consenso sobre la vacunación frente al VPH firmado por 9 sociedades científicas españolas, incluida la Asociación Española de Pediatría (AEP), se recomienda la vacunación en las mujeres hasta los 26 años independientemente de su actividad sexual. Con una evidencia más baja, se recomienda en mujeres que hayan sido tratadas por lesiones intraepiteliales de cérvix, vagina o vulva o por verrugas genitales; por último se aconseja una valoración individualizada en mujeres mayores de 26 años [53].

En los hombres, se sugiere la vacunación con Gardasil en varones de nueve a 26 años para la prevención de verrugas genitales y neoplasias anales [53].

### 1.3.10 Vacunación a nivel mundial

Desde su salida al mercado en el año 2006, diferentes países han puesto en marcha programas de inmunización nacional para niñas escolares de entre 10 y 20 años de edad [54].

Según la organización mundial de la salud, para mayo del 2018, solo 79 países o lo que es lo mismo el 40.7% de países tenían implementado el programa de inmunización nacional contra el VPH. Como se puede observar en la figura 4, la mayoría de los países con dicho programa son países con ingresos altos o medio-altos, dejando sin vacunar en países de ingresos bajos o medio-bajos [54].



**Figura 4:** Países con la vacuna contra el VPH en el programa de inmunización nacional para mayo del 2018. En negro países con la vacuna del VPH en el programa de inmunización nacional y en blanco los que no tienen campaña vacunal establecida.

## **2. JUSTIFICACIÓN**

Gracias a las vacunas en el año 1977 se consiguió erradicar la viruela, mientras que otras patologías como la polio, el sarampión o la rubeola están cerca de desaparecer, y otras muchas han disminuido claramente su incidencia.

El médico alemán Harald zur Hausen ganó el Premio Nobel de medicina por la asociación del cáncer de cérvix con el VPH. Es por esto que en el año 2007 se autorizó en España la vacunación de niñas de 12 años contra dicho virus esperando así que disminuya de forma considerable la incidencia del cáncer de cuello de útero. A partir de este hallazgo, diferentes estudios se han centrado en torno al VPH y en las patologías que éste puede llegar a producir, encontrando relación con patologías como el cáncer anal y el carcinoma orofaríngeo entre otras. Además se ha visto que la vacuna también reduce la incidencia de cánceres de estas localizaciones.

Por la asociación del VPH con diferentes patologías y la eficacia de la vacuna, ya hay países que añaden la vacuna contra en VPH en el calendario vacunal infantil de los niños, como es el caso de Canadá o Australia. En el caso de España aunque hay recomendaciones para la vacunación, todavía no se ha integrado la vacuna en el calendario vacunal infantil de los varones. Este motivo justifica el desarrollo de una investigación para valorar los beneficios de añadir la vacuna dicho calendario vacunal infantil.

## **3. HIPÓTESIS**

### **3.1 HIPÓTESIS GENERAL**

La introducción sistemática de la vacunación contra el VPH en el calendario vacunal infantil de los varones en Osakidetza sería rentable a nivel económico por una disminución de la incidencia de los tumores relacionados con este virus.

### **3.2 HIPÓTESIS OPERATIVA**

Añadir la vacuna en el calendario vacunal infantil de los varones sería rentable para la institución sanitaria.

## 4. OBJETIVOS

El objetivo principal de este proyecto de investigación es valorar mediante un análisis de coste-beneficio y un análisis coste-efectividad si la introducción de la vacuna contra el VPH en el calendario vacunal de los niños en Guipúzcoa es rentable para Osakidetza.

## 5. MATERIAL Y METODOS

### 5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un análisis de coste-beneficio y coste-efectividad donde se comparan los costes y beneficios de aplicar la vacuna del VPH en el calendario vacunal a los varones de 12 años de Guipúzcoa frente a la alternativa actual de no aplicar ninguna vacuna.

Para realizar el análisis coste-beneficio se usará el ratio beneficio-coste (RBC):

$$RBC_{vacuna} = A_{tratamiento} / B_{vacuna}$$

$A_{tratamiento}$  es la estimación del coste (€/año) de los tratamientos de cánceres orofaríngeos y anales relacionados con el VPH. Tomaremos en cuenta únicamente los tumores de estas dos localizaciones ya que son los que con más certeza se relacionan con el VPH en el varón. Asimismo  $B_{vacuna}$  es el coste total (€/año) de la implantación de la vacuna del VPH en los niños de 12 años en Guipúzcoa.

Para sacar conclusiones acerca de la viabilidad de la vacuna, se debe tener en cuenta la comparación de la relación beneficio/coste hallada en comparación con 1, así tenemos lo siguiente:

- $A/B > 1$  indica que los beneficios superan los costes, por consiguiente se podría considerar la implantación de la vacuna.
- $A/B=1$  no hay ganancias, los beneficios son iguales a los costes.
- $A/B < 1$  muestra que los costes son mayores que los beneficios.

Por otro lado, para realizar el análisis coste-efectividad se usará la relación costo-efectividad incremental (RCEI) mediante el cual podremos comparar los costes y efectos de vacunar a los niños contra los de no vacunar. La CEI se calcula de la siguiente forma:

$$RCEI = \frac{\Delta \text{costo}}{\Delta \text{efectividad}}$$

donde  $\Delta$ costo es la diferencia en términos económicos de vacunar o no a los pacientes, y  $\Delta$  efectividad son los años de vida salvados en los pacientes vacunados comparando con los no vacunados.

Para que una propuesta sea eficiente y por lo tanto instaurarla en el programa sanitario la OMS indica que el coste-efectividad por año de vida salvado de la intervención tiene que ser inferior al Producto Interior Bruto (PIB) per cápita de cada país. En España el PIB per cápita ronda en torno a los 28.000€ según los últimos datos del Grupo Banco Mundial.

## 5.2 ÁMBITO Y POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Para calcular el coste de los tratamientos de los cánceres relacionado con el VPH se han tenido en cuenta todos los hombres mayores de 18 años de Guipúzcoa que hayan sufrido un cáncer orofaríngeo o anal y que hayan pasado por el comité de tumores de cabeza y cuello o por el comité de tumores digestivos del Hospital Universitario de Donostia en el año 2015.

Para estimar el coste de la vacuna del VPH se tomarán en cuenta dos grupos diferentes de niños, por un lado para estimar el coste que tendría la vacuna actualmente se tendrán en cuenta los niños nacidos en el 2007, ya que son los que a fecha de hoy tienen 12 años y los que se tendrían que vacunar. Por otro lado como los pacientes estudiados tienen de media 60 años, y como la tasa de natalidad en esa época era mayor y en consecuencia en caso de que hubiera existido la vacuna habría que haber vacunado a más niños para reducir los casos que hemos estudiado, tendremos en cuenta a los pacientes nacidos en el año 1955 y que por lo tanto en el año 2015 tenían 60 años.

### 5.3 FUENTE DE DATOS

La información empleada en el apartado de la introducción, es decir, la información sobre las diferentes patologías causadas por el VPH y las vacunas fueron identificadas mediante una revisión de la literatura hecha en Pubmed. La estrategia fue la siguiente: “Human papillomavirus” AND “oropharyngeal cáncer”, en el caso del cáncer orofaríngeo; cambiando el nombre de la patología en base a la enfermedad que se estuviera estudiando o escribiendo “vaccine” a la hora de estudiar las vacunas. Asimismo restringimos las búsquedas a humanos y a publicaciones de los últimos 10 años.

Por otro lado, para recopilar la información sobre el Virus del Papiloma Humano, la búsqueda fue hecha mediante la opción MeSH de Pubmed, introduciendo el término “Human papillomavirus”; a continuación se marco la opción “Papillomaviridae” y una vez en ella se marcamos las casillas “anatomy and histology”, “classification”, “etiology”, “growth and development”, “pathogenicity” y “physiology” y se realizó la búsqueda entre los diferentes artículos encontrados.

Por último se usó información puntual de la página web de AEPED, de “World Health Organization” y de la página [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov).

Para estimar los costes de la vacuna del VPH, se ha usado el documento 8168 del Boletín Oficial del Estado (BOE) número 64 de 2015, donde se anuncia la formalización de contratos de la subsecretaría de sanidad, servicios sociales e igualdad. De igual manera, para calcular el número de niños que deberían recibir dicha vacuna se han tenido en cuenta los datos facilitados por el Instituto Vasco de Estadística sobre la población de la Comunidad Autónoma de Euskadi por año de nacimiento, según el territorio histórico y el sexo.

Para el número de cánceres relacionados con el VPH, se han tenido en cuenta los datos proporcionados por el departamento de Oncología médica del Hospital Universitario de Donostia (HUD) sobre los casos de cánceres orofaríngeos y anales que se diagnosticaron en el año 2015 en Osakidetza en Guipúzcoa y que fueron vistos en el comité de tumores de dicho hospital. Se han usado los datos del 2015 ya que este año es el último del que hay datos recopilados.

En cuanto al coste de los diferentes tratamientos, el Servicio de Recursos Económicos de la Organización Sanitaria Integrada de Donostialdea nos facilitó la estimación del coste de los diferentes tratamientos del HUD. Para esta estimación, el Servicio de Recursos Económicos agrupa a los pacientes en Grupos Relacionados con el diagnóstico (GRD), esto es, agrupa a los pacientes clínicamente similares y con parecido consumo de recursos sanitarios, y calcula el coste del tratamiento en base a cada grupo. En el coste total de cada GRD están incluidos todos los costes que corresponden a la actividad del servicio, además de los llamados costes intermedios y estructurales (coste de las pruebas que se solicitan al laboratorio, radiología, los menús de comida servidos a los pacientes, limpieza, lavandería...).

Por último, para la identificación de la información del apartado de resultados se hizo una búsqueda en Pubmed con los términos "Quality-Adjusted life years"[Mesh] AND "Papillomaviridae"[Mesh] y "cost-effectiveness analysis" AND "human papillomavirus"

## 6. RESULTADOS

En el comité de tumores del Hospital Universitario de Donostia, en el año 2015, se discutieron los posibles tratamientos de 111 cánceres orofaríngeos y 11 cánceres anales.

De los 11 cánceres anales, siete fueron carcinomas de células escamosas, entro los cuales cuatro fueron diagnosticados en hombres y tres en mujeres. Tres tumores fueron de tipo adenocarcinoma y fueron diagnosticados en su totalidad en varones. El último fue un carcinoma de células en anillo de sello diagnosticado en un hombre.

Morfología	Total casos (n)	Hombres (n)	Mujeres (n)
Carcinoma de células escamosas	7	4	3
Adenocarcinoma	3	3	0
Carcinoma de células en anillo de sello	1	1	0

Tabla 5: Tipos de cánceres del canal anal diagnosticados en 2015 en Guipúzcoa.

En el caso de los cánceres orofaríngeos, de los 111 cánceres orofaríngeos diagnosticados 82 fueron carcinomas de células escamosas (59 diagnosticados en hombres y 23 en mujeres) y 7 fueron carcinomas sin otra indicación (5 hombres y 2 mujeres) siendo el diagnóstico del resto de tumores de lo más variado (tabla 10).

<b>Morfología</b>	<b>Total casos (n)</b>	<b>Hombres (n)</b>	<b>Mujeres (n)</b>
<b>Carcinoma de células escamosas</b>	82	59	23
Carcinoma neuroendocrino	1	1	0
Carcinoma indiferenciado	1	1	0
Carcinoma de células escamosas papilares	1	1	0
Carcinoma sin otra indicación	7	5	2
Adenocarcinoma	2	1	1
Adenocarcinoma polimorfo de bajo grado	1	1	0
Linfoma de Hodgkin rico en linfocitos	1	1	0
Linfoma maligno de células B grande	5	3	2
Linfoma folicular de grado 1	1	1	0
Carcinoma quístico adenoide	2	1	1
Ca. de células grande, no queratinizado	1	1	0
Carcinoma de células acinosas	1	0	1
Adenocarcinoma basocelular	1	0	1
Linfoma de células B de la zona marginal	1	0	1
Carcinoma basaloide	1	0	1
No se pudo especificar	2	2	0

**Tabla 6: Tipos de cánceres orales y orofaríngeos diagnosticados en 2015 en Guipúzcoa**

Como sabemos que el VPH se relaciona con los carcinomas de células escamosas de estas dos ubicaciones, solamente tomaremos en cuenta dichos tumores, y como además queremos estimar el coste que supone estos cánceres en los hombres para después valorar si la vacuna de los niños es coste-beneficiosa y coste-efectiva,

obviaremos los casos vistos en mujeres, por lo tanto, los tumores que tendremos en cuenta serán únicamente los 4 casos de cánceres de células escamosas detectado en los hombres en el canal anal y los 59 casos de cánceres de células escamosa de la cavidad oral y orofaringe detectados en los hombres.

Además, para ser más exactos, como el VPH solo se relaciona con certeza con los tumores de la orofaringe y no con los diagnosticados en la cavidad oral o en otras localizaciones, de los 59 tumores de células escamosas de la cavidad oral y orofaríngea solo nos quedaremos con 19, que son los que realmente se sitúan en la orofaringe (amígdala, paladar blando, orofaringe, base de la lengua y pilar amigdalino) y excluirémos del estudio los tumores con localizaciones hipofaríngeas, nasofaríngeas o de la cavidad oral. En las siguientes tablas se detallan las características de los tumores que vamos a estudiar:

Nº caso	Edad	Localización	T	N	M	Estadio clínico	Hábito tabáquico	Hábito alcohólico	VPH	Tratamiento	Días de ingreso	Supervivencia	Supervivencia libre de enfermedad
1	53	Canal anal	3	o		IIB	Sí	No		QT+ RT + Amputación abdominoperineal video asistida tipo Miller	97	14,3 meses	0
2	61	Canal anal	2	2		IIIA	Exfumador	Sí		RT + QT	0	46,3 meses	42,5 meses
3	44	Canal anal	2	0		IIA	Sí	No		RT + QT + Resección abdominoperineal laparoscópica con colgajo epiplóico y colostomía + RT-QT paliativa	30	22, 2 meses	0
4	48	Canal anal	2			IIA	Sí	Sí	+	Resección borde lateral afecto + QT + RT	0	40,5 meses	35,6 meses

**Tabla 7: Tumores del canal anal estudiados.** Características de los 4 tumores de células escamosas del canal anal en varones en el año 2015 vistos por el comité de tumores del HUD

Nº caso	Edad	Localización	T	N	M	Estadio clínico	Tabaco	Alcohol	VPH	Tratamiento	Días de ingreso	Supervivencia	Supervivencia libre de enfermedad
1	57	Paladar blando	2	3		IVB	Sí	Sí		RT + QT	0	51,7 meses	48,2 meses
2	58	Base lengua	4A	2B		IVA	Exfumador	Sí		QT	19	18,2 meses	0 meses
3	58	Base lengua	4A	2C		IVA	Sí	Sí		RT + QT	7	26,2 meses	12,5 meses
4	70	Paladar blando	2			II	Exfumador	Sí		Cirugía + reconstrucción	10	40 meses	39,1 meses
5	68	Amígdala izq.	4A	2		IVA	No	Ex-OH		RT + QT	7	6,7 meses	0
6	50	Amígdala izq.	2	2B		IVA	Sí	Sí	+	Amigdalectomía + vaciamiento ganglionar funcional izq. + RT	8	49,2 meses	46,4 meses

7	58	Amígdala	2	2		IVA	Sí	No		Amigdalectomía + vaciamiento ganglionar bilateral cervical	8	49,6 meses	10,1 meses
8	60	Amígdala izq.	4A	3		IVB	No	Sí	-	RT	4	46,6 meses	43,7 meses
9	50	Amígdala izq. + paladar blando	4	2B		IVA	Sí	Sí		RT + QT	22	28,8 meses	11,3 meses
10	74	Amígdala	3	2B		IVA	No	Sí		Amigdalectomía dcha. + vaciamiento ganglionar funcional dcha. + QT- RT	20	31,7 meses	11,3 meses
11	58	Amígdala	4A			IVA	Exfumador	Sí		QT + RT	0	42,3 meses	37,3 meses
12	52	Amígdala	4A	2B		IVA	Sí	Sí		RT+ QT+ vaciamiento cervical radical modificado derecho	22	40,9 meses	31,8 meses
13	46	Orofaringe	2	2B		IVA	No	Sí	+	RT+ QT+ vaciamiento ganglionar cervical funcional derecho	4	48,5 meses	43,1 meses
14	73	Orofaringe	4	2		IVA	Exfumador	Sí		RT + QT	0	3,3 meses	0
15	70	Orofaringe	4A	1		IVA	Sí	Sí		QT	35	7,5 meses	0
16	58	Orofaringe	4			IVA							
17	67	Base lengua	4B	2C		IVB	Exfumador	Sí		RT + QT	13	10 meses	8,3 meses
18	84	Base de lengua	4A	2C		IVA	Exfumador	Ex-OH		Tratamiento paliativo		1,2 meses	0
19	57	Orofaringe					Sí	Sí		RT+QT	0	0,4 meses	0

**Tabla 8: Tumores orofaríngeos estudiados.** Características de los 19 tumores de células escamosas de localización orofaríngea en los varones en el año 2015 vistos por el comité de tumores del HUD

Para calcular el gasto que supuso el cáncer de cada de cada uno de los pacientes, dividiremos a cada uno de éstos según el tratamiento que han recibido en uno o varios GRD.

Por un lado usaremos el GRD 692 de Osakidetza, es decir el GRD que agrupa a los pacientes médicos que reciben radioterapia para poder calcular el gasto total de este tratamiento en nuestro grupo de pacientes. En el Hospital Universitario de Donostia el coste del GRD 692 (2) es de 13.545€ de media, y el número de pacientes que recibieron este tratamiento fue de 4 en el grupo de los cánceres anales, siendo además el uso de éste doble en el caso de un paciente, y 13 en el grupo de cánceres orofaríngeos, por lo que el gasto total fue de 243.810€ (13.545 € del tratamiento x 18 veces empleado) en lo que respecta a este tratamiento.

Por otro lado, para los pacientes que recibieron quimioterapia usaremos el GRD 693, o lo que es lo mismo el GRD médico que agrupa a pacientes que reciben

quimioterapia. En nuestro grupo de pacientes la quimioterapia fue usada 5 veces en el grupo de cánceres anales y otras 13 veces en el grupo de cánceres orofaríngeos. En el HUD el coste del GRD 693 (2) es de 3.414€, siendo el gasto total de los 18 usos que se hicieron en nuestro grupo de pacientes de 61.452€.

Además, en el grupo de cánceres anales, tres de los cuatro pacientes fueron sometidos a una cirugía, por lo que agruparemos a estos pacientes en el GRD 221 (2) de Osakidetza. Este es un GRD quirúrgico donde se agrupan los pacientes que han sido sometidos a procedimientos mayores sobre el intestino delgado y grueso como: sigmoidectomía, hemicolectomía, colectomía total, resección parcial de intestino delgado o grueso o colostomía. El coste de este GRD es de 7.826€ de media, así el gasto total de nuestros pacientes fue de 23.478€.

Por último seis del total de pacientes con cánceres orofaríngeos fueron sometidos a algún tipo de cirugía, por lo que agruparemos a estos pacientes en el GRD 91 (2) o lo que es lo mismo en el GRD quirúrgico que agrupa a pacientes ingresados por neoplasia maligna de boca, laringe, faringe, fosas nasales o faringe. El coste medio de este tratamiento es de 10.379€, siendo el coste total de nuestros seis pacientes de 62.6274€.

Con todo esto podemos deducir que el coste aproximado de todos los tratamientos empleados para los cánceres orofaríngeos y del canal anal que se vieron en el comité de tumores en el año 2015 fue de 391.014€.

GRD	Coste GRD	Nº pacientes a tratar	Coste total
GRD 692: Radioterapia	13.545 €	18	243.810 €
GRD 693: Quimioterapia	3.414 €	18	61.452 €
GRD 221: procedimientos mayores sobre intestino delgado y grueso	7.826 €	3	23.478 €
GRD 91: Otros procedimientos mayores sobre cabeza y cuello	10.379 €	6	62.274 €

Total: 391.014 €
------------------

**Tabla 9: Coste en euros de cada GRD.** Resumen del costo por unidad de cada GRD y el costo total que éste ha supuesto según el número de pacientes.

Pero no se puede atribuir al VPH todo este gasto, ya que como hemos mencionado anteriormente, este virus está relacionado con la etiología del 90% de cánceres anales y con el 30% de cánceres orofaríngeos, por lo que ajustaremos el coste total de los tratamientos a dichos porcentajes:

El coste total en lo que concierne los cánceres anales fue de 108.273€ y como el 90% de estos cánceres se relacionan con el VPH, la mayoría del gasto será atribuible al virus, siendo un total de 97.446€ el relacionado con el virus (90%). De la misma manera, el coste de los tratamientos de los cánceres orofaríngeos fue de 282.741€ en total, pero como sólo un 30% de este gasto está relacionado con el VPH, el coste de este tratamiento atribuible al VPH fue de 84.822€ (30%). En conclusión, el gasto total de los tratamientos imputables al VPH en el año 2.015 fue de 182.268€.

	RT	QT	Cirugía	total	VPH
<b>Ca. anal</b>	13.545 X 5 = 67.725€	3.414 X 5 = 17.070€	7.826 X 3 = 23.478	108.273€	97.446€
<b>Ca. orofarínge</b>	13.545 X 13 = 176.085€	3.414 X 13 = 44.382€	10.379 X 6 = 62.274€	282.741€	84.822€
			TOTAL:	391.014€	182.268€

**Tabla 10: Coste en euros por tipo de cáncer tratado.** Resumen del costo total y atribuible al VPH de los diferentes tratamientos empleados para el cáncer orofaríngeo y del canal anal.

Según la BOE, el importe total de una unidad de la vacuna contra el virus del papiloma humano es de 30,33€ bien para la vacuna Cervarix o para la vacuna Gardasil-4. Teniendo en cuenta que la pauta es de dos dosis, y que los niños nacidos en el año 2007 en Guipúzcoa fueron 3.803, el coste total de añadir la vacuna en el calendario vacunal de 2019 sería de 230.690€ suponiendo una cobertura total del 100%. La logística de transporte como la implementación de la campaña vacunal no incrementaría el coste pues ya existe una campaña vacunal en los colegios para las niñas de 12 años. Sin embargo, los niños nacidos en el año 1955 en Guipúzcoa fueron 4.350, por lo que el coste teórico total para este año hubiera sido de 263.871€.

El ratio beneficio-coste (coste tratamiento/coste vacuna) es inferior a 1 en ambos casos, siendo de 0.79 para los niños nacidos en el año 2007 y de 0.69 para los nacidos en 1955, ya que los costes de la vacuna son mayores que los costes del

tratamiento, y por lo tanto en términos económicos de coste-beneficio no sería beneficioso añadir dicha vacuna en el calendario vacunal infantil de los hombres.

Para calcular el coste-efectividad de la vacuna por una lado consideraremos que la esperanza de vida en España para los hombres, según el Instituto Nacional de Estadística, es de 80 años. Por otro lado tendremos en cuenta que de los pacientes estudiados 12 han fallecido (2 de cáncer anal y 10 de cáncer orofaríngeo) y en base a ello se ha calculado la edad media al fallecimiento siendo de 50,02 años para el cáncer anal y 67.01 para el orofaríngeo. Para este cálculo se ha empleado la media de edad al diagnóstico y la supervivencia media de los pacientes fallecidos por causa de los tumores estudiados. También tendremos en consideración que la vacuna protege contra el 30% de cánceres orofaríngeos y el 90% de cánceres anales.

$$\begin{aligned}
 RCEI_{1955} &= \frac{\Delta \text{coste}}{\Delta \text{efectividad}} = \frac{263.871\text{€} - 182.268\text{€}}{10 \times (80 - 67,01) \times 0.3 + 2 \times (80 - 50,02) \times 0.9} \\
 &= \frac{81.603\text{€}}{92,934} = 878,07\text{€ por año de vida salvado}
 \end{aligned}$$

**Ecuación 1: RCEI para el año 1955.** El gasto teórico de la vacunación para los niños nacidos en el año 1955 sería de 263.871€ y el gasto de los tratamientos relacionados con el VPH en el año 2015 es de 182.268€. Para calcular los años de vida salvados con la vacuna se han tenido en cuenta los 10 pacientes fallecidos a causa del cáncer orofaríngeo y los 2 fallecidos en relación al cáncer anal, suponiendo una protección de la vacuna del 30% y del 90% respectivamente. Para los cánceres orofaríngeos la media de los años de vida salvados por la vacuna en los pacientes estudiados es de 12,99 años, mientras que en el caso de los cánceres del canal anal es de 29.98 años. Por lo tanto el beneficio total habría sido de 92,934 años de vida salvados con un gasto de 81.603€.

Como podemos comprobar, el coste por año de vida salvado es muy inferior al PIB per cápita de España. Esto quiere decir que el empleo de esta vacuna en la población estudiada es una medida a tener en cuenta.

## 7. DISCUSIÓN

Instaurar la vacuna en el calendario vacunal infantil de los varones habría costado 230.690€ en el año 2.015 y 263.871€ en el año 1955 teniendo en cuenta la tasa de natalidad de dichos años. Por otro lado, los gastos directos del tratamiento de los pacientes varones con cánceres relacionados con el VPH en 2015 en nuestra provincia son de 182.268€, por lo que haciendo una lectura simple del ratio costo-beneficio (0.79 con 48.442€ de gasto de vacunación para el año 2007 y de 0.69 con

81.603€ para el año 1955) podríamos considerar no costo-beneficiosa esta campaña de vacunación.

Es importante considerar que los datos del coste del tratamiento están de alguna manera subestimados: Por una parte sólo se han recogido los datos de cánceres que se vieron en el Comité de Tumores, pudiendo haber más casos fuera de éste que hayan pasado por alto. Por otro lado, en un caso de cáncer orofaríngeo se desconocen los datos, de modo que no lo hemos podido tener en cuenta a la hora de valorar el coste. Asimismo, no se han contabilizado los 308 días de ingreso que han tenido en total nuestros pacientes bien por los tratamientos o bien por las complicaciones que éste haya podido acarrear ya que estos como tal no tienen un GRD que los agrupe. Por último, tampoco se han valorado los tratamientos paliativos que haya podido necesitar alguno de los 13 pacientes con recidiva tumoral.

Por otro lado, en el estudio no se toman en cuenta los gastos indirectos que un tumor de este calibre puede tener en la vida laboral. En un estudio llevado a cabo en Alemania el pasado año entre los pacientes que recibieron algún tipo de tratamiento para cánceres orales y orofaríngeos, en el momento del estudio, el 48.4% habían reducido su trabajo, entre los cuales el 32.8% no habían regresado a trabajar después del tratamiento, siendo la media de tiempo para volver al trabajo de 6 meses [55]. Con esto se puede ver que una alta proporción de supervivientes de cánceres de cabeza y cuello reducen su capacidad de trabajo y muchos no regresan a trabajar después del tratamiento.

Además la incidencia del cáncer orofaríngeo y del cáncer anal está creciendo rápidamente en relación a la infección por VPH, por lo que es probable que los tumores que pudieran ser prevenidos por la vacunación actual fueran mayores, tanto proporcionalmente como en número absoluto

Asimismo, solo se han tomado en cuenta las patologías del VPH que con más certeza se han demostrado en el hombre (cáncer orofaríngeo y anal), no teniendo en cuenta el cáncer de pene como altamente probable, la papilomatosis respiratoria o el cáncer pulmonar entre otros. Hoy en día este punto es uno de los mayores obstáculos en este tema, dado que aunque se haya visto la presencia del virus en diversas patologías, no se sabe si es accidental o si realmente tiene implicación patológica. A mayor número

de patologías que podamos relacionar con certeza con el VPH, la vacuna será considerada más beneficiosa. Por lo tanto es importante seguir estudiando sobre este aspecto. Si se demostrara que el VPH es la etiología de más cánceres, como se sospecha actualmente, podríamos decir que la vacuna sí sería coste-beneficiosa.

En nuestros pacientes no podemos saber exactamente la prevalencia de la infección por VPH. Al basarse el estudio en pacientes del año 2015, todavía no estaban en marcha las pruebas de detección del virus del papiloma humano de forma sistemática, por lo que nos es imposible saber cuántos de estos tumores se podrían relacionar con el VPH. Únicamente en 4 tumores se estudió la presencia del VPH, siendo ésta positiva para dos de los tres cánceres de orofaríngeos, y para el único cáncer del canal anal estudiado.

Por otro lado hay que tener en cuenta que la tasa de natalidad ha ido decreciendo hasta llegar a los 2.902 chicos recién nacidos en Guipúzcoa en el año 2017, mientras que la tasa de tumores relacionados con el VPH ha ido en aumento, tanto porque van aumentando en número total, como porque se determina su relación con el virus en un número mayor de casos gracias a las técnicas diagnósticas cada vez más avanzadas y sensibles. Esto quiere decir que la tendencia va a ir hacia vacunar cada vez a menos niños, mientras que habrá que tratar más cánceres. Por ejemplo si tomamos en cuenta la tasa de natalidad del año 2017, última disponible, y la comparamos con los gastos de tratamientos calculados para el año 2015, la vacuna sí sería coste beneficiosa, con un coste de 176.035€ de las vacunas frente a los 182,268€ imputables a los tratamientos calculado para el año 2015. Aunque este cálculo no es muy comparable porque estamos comparando dos años diferentes, sí que nos sirve para ver la tendencia que va a tener la vacunación, ya que como hemos mencionado, la cuantía de niños que haya que vacunar va a ir a menos y se espera que el coste de los tratamientos relacionados con el VPH van a ir a más (más que los calculados para el 2015) por el aumento de casos y la mejoría en el diagnóstico.

Sí pudiésemos valorar todas estas variables la vacuna casi con seguridad sería coste-beneficiosa. Pero aunque no llegara a serlo, como ya hemos mencionado anteriormente para que una propuesta sea eficiente el coste-efectividad por año de

vida salvado de la intervención tiene que ser inferior al PIB per cápita de España (28.000€).

En nuestro caso el análisis coste-efectividad ha salido menor de 28.000€, siendo de 878,07 € por año de vida salvado en el año 1955. Como podemos ver, la cifra está muy alejada de los 28.000€ de la renta per cápita de España, con lo cual nos encontramos ante una situación adecuada para el empleo de esta vacuna. Esta diferencia tan amplia nos deja pensar que aunque el número de cánceres relacionados con el VPH fuese menor de lo esperado, y que aunque el gasto de la vacuna aumentara por el incremento de la tasa de natalidad por ejemplo (dos suposiciones que parecen estar en contra de la corriente de hoy en día) la vacuna seguiría siendo probablemente coste-efectiva. Por lo tanto, podemos deducir que aunque para los años estudiados la vacuna no sea coste beneficiosa, sí es coste-efectiva, y por lo tanto es una medida muy interesante a tener en cuenta.

En general, el coste-efectividad de las vacunas disminuye si su cobertura es más alta, además de si aumenta su efectividad y si disminuye su coste. Por lo tanto estos son puntos que habría que reforzar para mejorarla.

Al hilo de la efectividad, la vacuna Gardasil-9 fue aprobada en Europa en el año 2015, siendo esta efectiva no solo para los serotipos 6, 11, 16 y 18, sino que también para los serotipos 31, 33, 45, 52 y 58, cubriendo así mayor número de patologías relacionadas con el VPH. Se ha demostrado que con una cobertura de vacunación del 60% y 40% respectivamente en niñas y niños a partir de los 9 años, la vacunación universal con la vacuna nonavalente reduciría la incidencia del cáncer cervical relacionado con el VPH en un 92%, los CIN2-3 en un 96% y el cáncer anal en un 83% y en un 76% respectivamente en mujeres y hombres después de 100 años, en comparación con el 75%, 76%, 80% y 74% de la vacuna cuadrivalente, respectivamente [56]. Por lo tanto habría que estudiar el cambio de la actual vacuna gardasil-4 por la vacuna nonavalente, para reducir aún más los casos de cánceres.

Pero no podemos justificar todo en términos económicos o de coste-efectividad. También hay que mirar la reducción en la calidad de vida que les queda a muchos de estos pacientes que sin ser vacunados reciben un tratamiento relacionado con algún tumor VPH+. En un estudio llevado a cabo en Noruega [57], se vio que los pacientes

que sobreviven a alguna intervención de cáncer de cabeza y cuello, tienen peor calidad de vida 5 años después del tratamiento comparado con la calidad de vida antes del tratamiento. Los principales causantes del deterioro son los problemas con los dientes, la apertura de la boca, el dolor, la fatiga, la sequedad bucal, la pérdida de apetito y de deseo sexual, la disnea y la saliva densa.

Además de estos síntomas objetivos, también hay que tener en cuenta la parte emocional como el estrés y la depresión que esto puede suponer bien para el paciente y bien para la familia. Un diagnóstico de un tumor tiene un profundo impacto, no sólo en la vida de los pacientes, sino también en los miembros de la familia que desempeñan un papel crucial en su cuidado.

Así mismo no podemos olvidar que con la vacunación únicamente de mujeres dejamos desprotegida a un segmento nada despreciable de nuestra población. Por una parte, los hombres que tienen sexo con otros hombres quedan sin ningún tipo de protección contra este virus; relacionado con esto se ha visto últimamente una tendencia creciente de cánceres anales en este colectivo.

Por otra parte, al no haber establecida una campaña de vacunación de mujeres a nivel mundial, los hombres que viajan a países donde esta campaña no se realiza también quedan sin protección; ejemplo de esto podrían ser países como India, Marruecos, Argelia o sin ir tan lejos países como Bielorrusia, Polonia o Ucrania. En esta sociedad donde el viajar está al alcance de casi cualquier ciudadano, y con el creciente interés que despiertan los países subdesarrollados, que en general son los países que no disponen de esta vacuna, parece arriesgado no vacunar.

Además no hay que viajar para encontrarnos con mujeres que no han recibido esta vacuna, en España mismo, en el año 2018 el 10% de las niñas del País Vasco o el 37% en Andalucía no fueron vacunadas contra el virus del papiloma humano, dejando otra vez sin protección a los hombres que tiene relaciones sexuales con estas mujeres. Además, actualmente con el creciente movimiento antivacuna, son más las niñas o familias de niñas que optan por no vacunarse. Por lo tanto estamos dejando que los hombres tengan una protección pasiva que depende de las decisiones de otras personas, no dejándoles ser parte activa en las decisiones que conciernen a su salud.

Pero además, si obviamos los cánceres que pueden producirse en el hombre, y nos centramos en el cáncer de cérvix, segundo cáncer en incidencia de la mujer, el hecho de no vacunar a los hombres supone un riesgo aumentado para las mujeres, ya que el hombre es el principal transmisor de dicho virus. En un estudio llevado a cabo en Vietnam en el año 2015 [58] se calculó que la vacunación únicamente de mujeres reducía el riesgo de padecer cáncer de cérvix en un 20% en el caso de que la cobertura fuese del 25% y en un 56.9% si la cobertura de la vacuna fuese del 90%. Vacunando a los varones el riesgo de padecer cáncer de cérvix disminuía aproximadamente en un 3.6%.

## 8. CONCLUSIONES

- Añadir la vacuna del VPH en el calendario vacunal infantil para los varones nacidos en el año 1955 y 2007 en Guipúzcoa no habría sido coste-beneficiosa.
- Añadir la vacuna sí habría sido coste-beneficiosa para los varones nacidos en Guipúzcoa en el año 2017 ya que se dio una menor tasa de natalidad.
- Añadir la vacuna del VPH en el calendario vacunal infantil de los varones en Guipúzcoa habría sido coste-efectiva para teniendo en cuenta los nacidos en 1955.
- Hay que seguir estudiando sobre la implicación del VPH en diversas patologías a parte del carcinoma orofaríngeo y anal, ya que cuantas más patologías se puedan relacionar más beneficiosa será la vacuna.
- Habría que valorar el cambio de la vacuna Gardasil-4 a la Gardasil-9 por ser más efectiva.

## 9. BIBLIOGRAFIA

[1] Harden ME, Munger K. Human papillomavirus molecular biology. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2017 Apr - Jun;772:3-12.

[2] García-Cuellar CM, Gonzalez IC, Granados M. VPH y los carcinomas de cavidad bucal y bucofaringe. 2009;

- [3] Tulay P, Serakinci N. The role of human papillomaviruses in cancer progression. *J Cancer Metasta Treat* 2016;2:201-13.
- [4] Brianti P, De Flammineis E, Mercuri SR. Review of HPV-related diseases and cancers. *New Microbiol.* 2017 Apr;40(2):80-85.
- [5] Bucchi D, Stracci F, Buonora N, Masanotti G. Human papillomavirus and gastrointestinal cancer: A review. *World Journal of Gastroenterology.* 2016;22(33):7415-7430. doi:10.3748/wjg.v22.i33.7415.
- [6] Sanclemente G. [What clinicians should know about human papilloma virus vaccines]. *Gac Med Mex.* 2003 Mar-Apr;139(2):173-83.
- [7] Zhen S, Li X. Oncogenic Human Papillomavirus: Application of CRISPR/Cas9 Therapeutic Strategies for Cervical Cancer. *Cell Physiol Biochem.* 2017;44(6):2455-2466.
- [8] Petry KU. HPV and cervical cancer. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2014;244:59-62; discussion 62.
- [9] Kesic V. Management of cervical cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2006 Oct;32(8):832-7.
- [10] Shrivastava SB, Agrawal G, Mittal M, Mishra P. Management of Vaginal Cancer. *Rev Recent Clin Trials.* 2015;10(4):289-97.
- [11] Rajaram S, Maheshwari A, Srivastava A. Staging for vaginal cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015 Aug;29(6):822-32.
- [12] Shrivastava SB, Agrawal G, Mittal M, Mishra P. Management of Vaginal Cancer. *Rev Recent Clin Trials.* 2015;10(4):289-97.
- [13] Prat J. Pathology of cancers of the female genital tract. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015 Oct;131 Suppl 2:S132-45.
- [14] Koh WJ, Greer BE, Abu-Rustum NR, Campos SM, Cho KR, Chon HS, Chu C, Cohn D, Crispens MA, Dizon DS, Dorigo O, Eifel PJ, Fisher CM, Frederick P, Gaffney DK, Han E, Higgins S, Huh WK, Lurain JR 3rd, Mariani A, Mutch D, Nagel C, Nekhlyudov L, Fader AN, Remmenga SW, Reynolds RK, Tillmanns T, Ueda S, Valea FA, Wyse E, Yashar CM, McMillian N, Scavone J. Vulvar Cancer, Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017 Jan;15(1):92-120.

- [15] Hacker NF, Eifel PJ, van der Velden J. Cancer of the vulva. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015 Oct;131 Suppl 2:S76-83. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.06.002. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet.* 2016 Mar;132(3):365.
- [16] Egawa N, Doorbar J. The low-risk papillomaviruses. *Virus Res.* 2017 Mar 2;231:119-127
- [17] Ockenfels HM. Therapeutic management of cutaneous and genital warts. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016 Sep;14(9):892-9.
- [18] Canepa P, Orsi A, Martini M, Icardi G. HPV related diseases in males: a heavy vaccine-preventable burden. *J Prev Med Hyg.* 2013 Jun;54(2):61-70. Review.
- [19] Buechner SA. Common skin disorders of the penis. *BJU Int.* 2002 Sep;90(5):498-506. Review.
- [20] Accardi R, Gheit T. Cutaneous HPV and skin cancer. *Presse Med.* 2014 Dec;43(12 Pt 2):e435-43.
- [21] Nindl I, Gottschling M, Stockfleth E. Human papillomaviruses and non-melanoma skin cancer: basic virology and clinical manifestations. *Dis Markers.* 2007;23(4):247-59. Review.
- [22] Persky, L. and deKernion, J. (1986), Carcinoma of the penis. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 36: 258-273.
- [23] Bhojwani A, Biyani CS, Nicol A, Powell CS. Bowenoid papulosis of the penis. *Br J Urol.* 1997 Sep;80(3):508.
- [24] Wieland U, Jurk S, Weissenborn S, Krieg T, Pfister H, Ritzkowsky A. Erythroplasia of queyrat: coinfection with cutaneous carcinogenic human papillomavirus type 8 and genital papillomaviruses in a carcinoma in situ. *J Invest Dermatol.* 2000 Sep;115(3):396-401.
- [25] Antônio JR, Antônio CR, Trídico LA, Alves FT, Rollemberg I. Erythroplasia of Queyrat treated with topical 5-fluorouracil. *An Bras Dermatol.* 2016 Sep-Oct;91(5 suppl 1):42-44.
- [26] Bath-Hextall FJ, Matin RN, Wilkinson D, Leonardi-Bee J. Interventions for cutaneous Bowen's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jun 24;(6):CD007281.

- [27] Eftekhari H, Gharaei Nejad K, Azimi SZ, Rafiei R, Mesbah A. Bowen's Disease Associated With Two Human Papilloma Virus Types. *Acta Med Iran*. 2017 Sep;55(9):594-596.
- [28] Chang SS. Re: EAU Guidelines on Penile Cancer: 2014 Update. *J Urol*. 2016 May;195(5):1475.
- [29] Marchionne E, Perez C, Hui A, Khachemoune A. Penile squamous cell carcinoma: a review of the literature and case report treated with Mohs micrographic surgery. *An Bras Dermatol*. 2017 Jan-Feb;92(1):95-99.
- [30] Kidd LC, Chaing S, Chipollini J, Giuliano AR, Spiess PE, Sharma P. Relationship between human papillomavirus and penile cancer-implications for prevention and treatment. *Transl Androl Urol*. 2017 Oct;6(5):791-802.
- [31] Palefsky J. Human papillomavirus and anal neoplasia. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2008 May;5(2):78-85. Review.
- [32] Schim van der Loeff MF, Mooij SH, Richel O, de Vries HJ, Prins JM. HPV and anal cancer in HIV-infected individuals: a review. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2014 Sep;11(3):250-62.
- [33] Instituto Nacional de Cáncer. PDQ® Tratamiento del cáncer de ano PDQ®— Versión para profesionales de salud. Bethesda, MD: Instituto Nacional de Cáncer. Última fecha de actualización [07/02/2019]. Disponible en: [<https://www.cancer.gov/espanol/tipos/ano/pro/tratamiento-ano-pdq>]. Accedido el día [13/03/2019].
- [34] Fusconi M, Grasso M, Greco A, Gallo A, Campo F, Remacle M, Turchetta R, Pagliuca G, DE Vincentiis M. Recurrent respiratory papillomatosis by HPV: review of the literature and update on the use of cidofovir. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2014 Dec;34(6):375-81.
- [35] Mitsumoto GL, Bernardi FDC, Paes JF, Villa LL, Mello B, Pozzan G. Juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis with pulmonary involvement and carcinomatous transformation. *Autops Case Rep*. 2018 Jul 30;8(3):e2018035.
- [36] Chen X, Zhao Y. Human papillomavirus infection in oral potentially malignant disorders and cancer. *Arch Oral Biol*. 2017 Nov;83:334-339.

- [37] Zendeli-Bedjeti L, Popovska M, Atanasovska-Stojanovska A, Duvlis S. Human Papillomavirus as a Potential Risk Factor for Oral Premalignant Lesions. *Acta Clin Croat*. 2017 Sep;56(3):369-374
- [38] Nadeau C, Kerr AR. Evaluation and Management of Oral Potentially Malignant Disorders. *Dent Clin North Am*. 2018 Jan;62(1):1-27.
- [39] Adnan Ali SM, Awan MS, Atif S, Ali N, Mirza Y. Correlation of human papillomavirus infection and clinical parameters with five-year survival in oral squamous cell carcinoma. *J Laryngol Otol*. 2018 Jul;132(7):628-635
- [40] Yete S, D'Souza W, Saranath D. High-Risk Human Papillomavirus in Oral Cancer: Clinical Implications. *Oncology*. 2018;94(3):133-141.
- [41] Instituto Nacional de Cáncer. PDQ®. Tratamiento del cáncer de orofaringe en adultos (PDQ®)—Versión para profesionales de salud. Bethesda, MD: Instituto Nacional de Cáncer Última fecha de actualización [28/02/2019]. Disponible en: [<https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cabeza-cuello/pro/adulto/tratamiento-orofaringe-pdq>]. Accedido el día [21/03/2019].
- [42] Stepp WH, Farquhar D, Sheth S, Mazul A, Mamdani M, Hackman TG, Hayes DN, Zevallos JP. RNA Oncoimmune Phenotyping of HPV-Positive p16-Positive Oropharyngeal Squamous Cell Carcinomas by Nodal Status. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018 Nov 1;144(11):967-975.
- [43] Akhtar N, Bansal JG. Risk factors of Lung Cancer in nonsmoker. *Curr Probl Cancer*. 2017 Sep - Oct;41(5):328-339.
- [44] de Freitas AC, Gurgel AP, de Lima EG, de França São Marcos B, do Amaral CM. Human papillomavirus and lung carcinogenesis: an overview. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016 Dec;142(12):2415-2427.
- [45] Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc*. 2008 May;83(5):584-94.
- [46] Schellenbacher C, Roden RBS, Kirnbauer R. Developments in L2-based human papillomavirus (HPV) vaccines. *Virus Res*. 2017 Mar 2;231:166-175.

- [47] Handler NS, Handler MZ, Majewski S, Schwartz RA. Human papillomavirus vaccine trials and tribulations: Vaccine efficacy. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Nov;73(5):759-67; quiz 767-8.
- [48] Gupta G, Glueck R, Patel PR. HPV vaccines: Global perspectives. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Jun 3;13(6):1-4.
- [49] Harper DM, DeMars LR. HPV vaccines - A review of the first decade. *Gynecol Oncol*. 2017 Jul;146(1):196-204.
- [50] Bruni L, Serrano B, Bosch X, Castellsagué X. [Human papillomavirus vaccine. Efficacy and safety]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015 May;33(5):342-54.
- [51] Pouyanfard S, Müller M. Human papillomavirus first and second generation vaccines-current status and future directions. *Biol Chem*. 2017 Jul 26;398(8):871-889.
- [52] Arteagoitia JM, Viciola M, Pocheville I, Onís E, Aguirrebengoa K, Garrote E, *et al*. *Manual de vacunaciones Osakidetza*. 2018.
- [53] Comité asesor de vacunas (CAV-AEP). *Virus del papiloma humano. Manual de vacunas en línea de la AEP* [Internet]. Madrid:AEP; 2018, abr.
- [54] Butler R. HPV vaccine the global perspective. WHO regional office for Europe. 2018 May 25.
- [55] Giuliani M, Papadacos J, Broadhurst M, Jones J, McQuestion M, Le LW, Beck L, Waldron J, Ringash J. The prevalence and determinants of return to work in head and neck cancer survivors. *Support Care Cancer*. 2019 Feb;27(2):539-546.
- [56] Boiron L, Joura E, Largeron N, Prager B, Uhart M. Estimating the cost-effectiveness profile of a universal vaccination programme with a nine-valent HPV vaccine in Austria. *BMC Infect Dis*. 2016 Apr 16;16:153.
- [57] Abendstein H, Nordgren M, Boysen M, Jannert M, Silander E, Ahlner-Elmqvist M, Hammerlid E, Bjordal K. Quality of life and head and neck cancer: a 5 year prospective study. *Laryngoscope*. 2005 Dec;115(12):2183-92.
- [58] Sharma M, Sy S, Kim JJ. The value of male human papillomavirus vaccination in preventing cervical cancer and genital warts in a low-resource setting. *BJOG*. 2016 May;123(6):917-26

