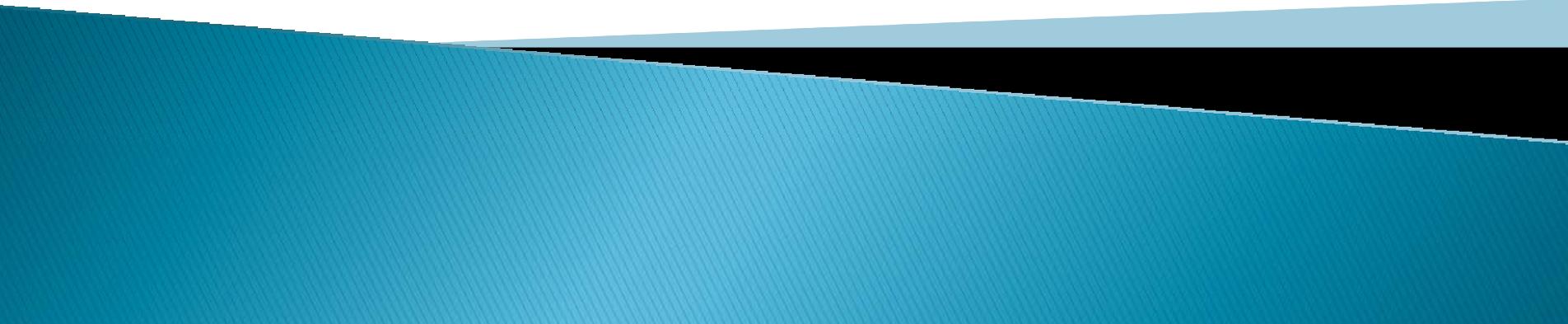
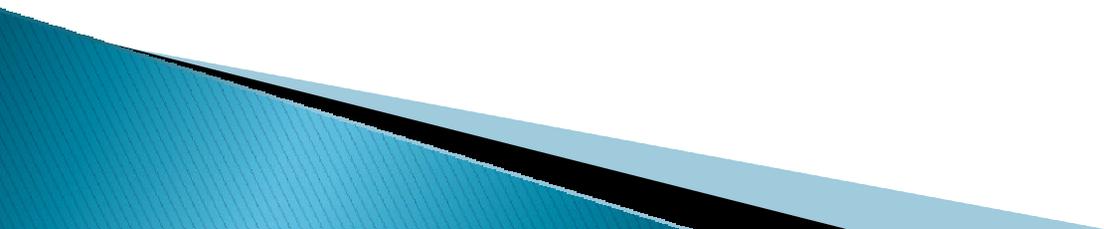


Vacuna del papilomavirus humano

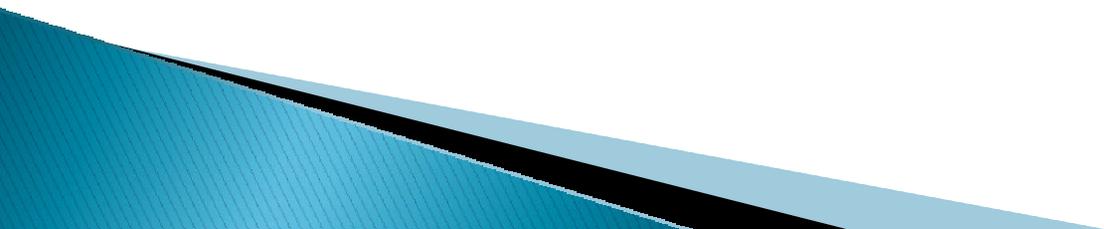


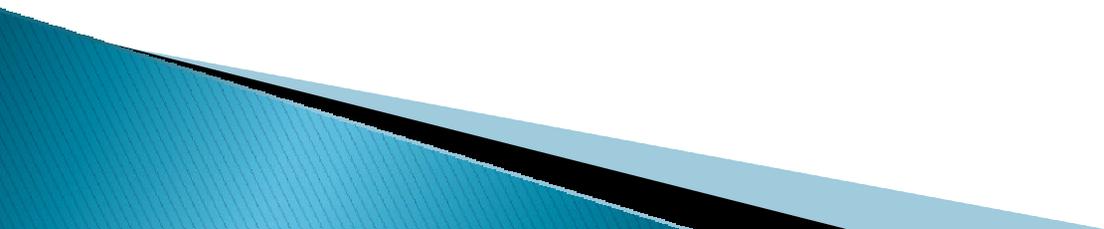
- ▶ “El cáncer cervical uterino es el 2º cáncer en frecuencia a nivel mundial tras el cáncer de mama...” “
 - ▶ También en España...entre las mujeres de 15–44 años **(en el global de edades es el 15º...)**.
 - ▶ Relativamente infrecuente en España: 2.000 casos/año. Fallecen por ese cáncer cerca de 700 mujeres/año **(la mayoría no han seguido un programa de cribado)**.
 - ▶ Existe la certeza de la etiología viral del cáncer de cérvix: se detecta ADN del VPH en casi el 100% de los tejidos cancerígenos cervicales.
- 

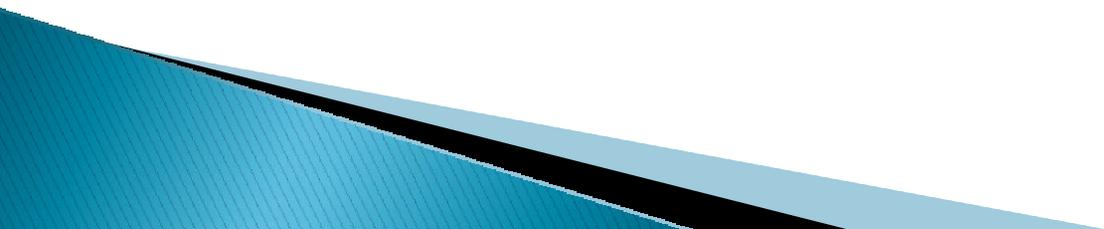
Papilomavirus humano (VPH)

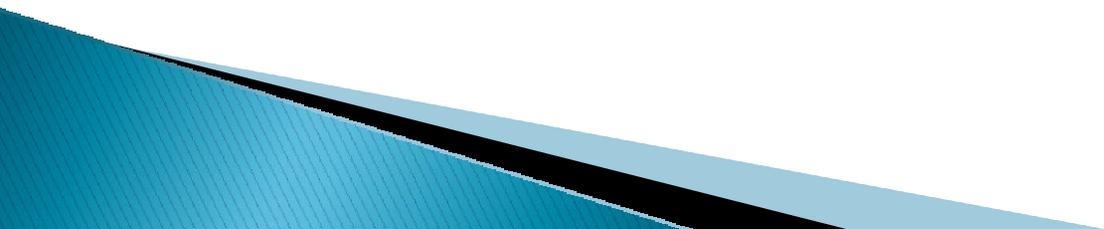
- ▶ Infecta y replica en piel y trato anogenital. Más de 100 tipos.
- ▶ 1,2,4 y otros afectan la piel -> **Verrugas** vulgares y plantares.
- ▶ Otros (40), el **tracto genital y se transmiten por vía sexual.**
- ▶ De ellos, 15 (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68,73,82) se consideran **oncogénicos**
- ▶ **16 y 18** -> más del 70% de los cánceres cervicales.
- ▶ **6 y 11** -> 90% de verrugas genitales y papilomatosis laríngea recurrente.
- ▶ Los oncogénicos causan también cánceres anales, vulvares, vaginales, de pene y carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello.

De la infección al cáncer

- ▶ La **infección persistente por un VPH oncogénico** es un factor causal indispensable para el desarrollo del cáncer de cérvix, pero no es suficiente, por sí sola, para causar la enfermedad.
 - ▶ El riesgo de desarrollar este cáncer en una mujer con infección por un VPH de alto riesgo es 50–150 veces mayor que en una no infectada.
- 

- ▶ Mayoría infecciones asintomáticas. 80–90% resolución espontánea.
 - ▶ La mayoría virus indetectable en 12–24 meses.
 - ▶ En 3–10% de infecciones, el virus persiste.
 - ▶ Sólo 1–2% de mujeres infectadas por VPH oncogénicos van a desarrollar, si no se interviene sobre su evolución, lesiones precancerosas de bajo grado, que pueden:
 - regresar espontáneamente (hasta 60% de casos)
 - progresar a lesiones precancerosas de alto grado
 - algunas de ellas si no se tratan acabarán en cáncer cervical.
 - ▶ El tiempo entre la infección y la aparición del cáncer suele ser de 20+ años, pero se ha descrito la malignización ya a los 2 años tras la infección.
- 

- ▶ La prevención secundaria (cribado con el test de **Papanicolau**) permite la detección precoz de las lesiones precancerosas y los estadios iniciales de cáncer (adenocarcinoma in situ). Puede evitarse con el cribado la mayoría de casos avanzados.
 - ▶ **La vacunación podría tener un efecto indeseable al hacer que muchas mujeres sintiesen que ya no necesitan el cribado y se redujese el número de las protegidas por éste.**
 - ▶ Si las mujeres vacunadas no acuden a los programas de cribado porque creen (equivocadamente) estar totalmente protegidas frente al cáncer cervical, el número de muertes por ese cáncer, en vez de disminuir, **podría aumentar**.
 - ▶ Esto sería especialmente grave si el efecto de la vacuna va menguando con el tiempo.
- 

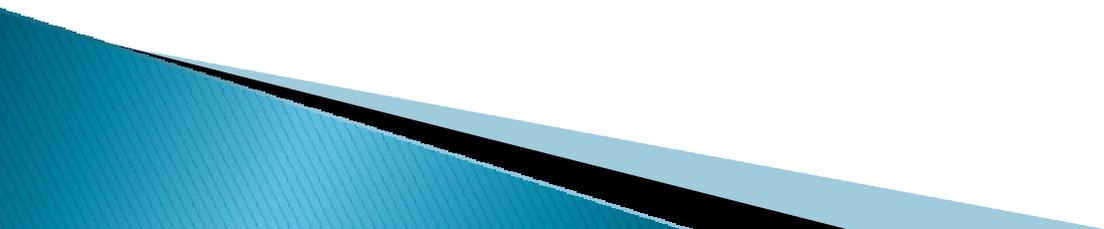
- ▶ Ambas vacunas son seguras e inmunógenas.
 - ▶ Eficacia > 90% frente a la infección transitoria y permanente por VPH y frente a la aparición de cambios citológicos precancerosos vaginales y cervicales.
 - ▶ La tetravalente tiene una eficacia > 90% frente a lesiones genitales externas (verrugas, condilomas y neoplasias vulvares).
- 

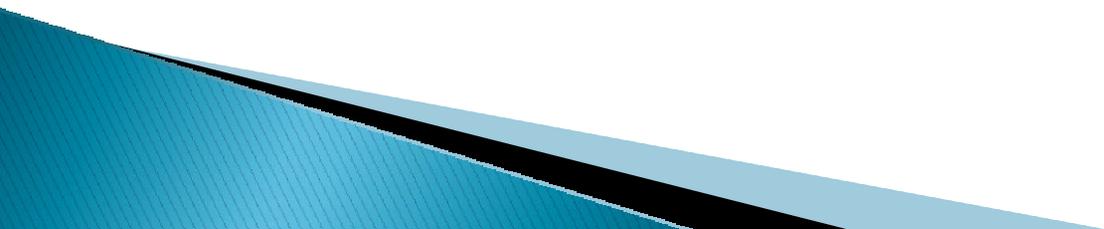
- ▶ Los datos corresponden a estudios de eficacia en mujeres VPH DNA (-) y seronegativas para los tipos relevantes de VPH.
- ▶ La eficacia global de la vacuna tetravalente en mujeres independientemente de su estado inicial para la infección por VPH (pudieran estar ya infectadas previamente) **fue inferior:**
 - 44% frente a lesiones preinvasoras por VPH 16 y 18
 - 18% frente a lesiones por cualquier tipo de VPH.

- ▶ El cáncer cervical surge muchos años tras la infección por el VPH.
- ▶ Todos los estudios de **eficacia** se han basado en la capacidad protectora frente a la infección persistente y lesiones consideradas preinvasoras. Sólo permiten afirmar:
 - Tienen alta eficacia protectora frente a las lesiones precancerosas en mujeres jóvenes tras algo más de 5 años de observación.
 - La tetravalente protege eficazmente frente a las verrugas genitales.
- ▶ La **efectividad real** de esta vacuna frente al cáncer cervical no podrá conocerse hasta que un gran número de personas hayan sido vacunadas y seguidas durante **décadas**.

- ▶ No se dispondrá de información sobre la duración del efecto **protector** y los posibles efectos **adversos** a largo plazo hasta concluir diversos ensayos (ya en fase III) prolongados.
- ▶ Disponer de información sobre efectos a largo plazo es fundamental. Las estimaciones del número de mujeres que es necesario vacunar para prevenir **1 caso de cáncer** cervical son de **324–9.080** según se suponga que la protección permanezca estable o baje un 3% anual.

- ▶ Los valores de **anticuerpos protectores** que logra la vacunación son muy elevados y no hay pruebas de que se produzca, durante 5 años de seguimiento, un descenso de los títulos de esos anticuerpos que haga prever una paulatina pérdida de la efectividad a largo plazo.

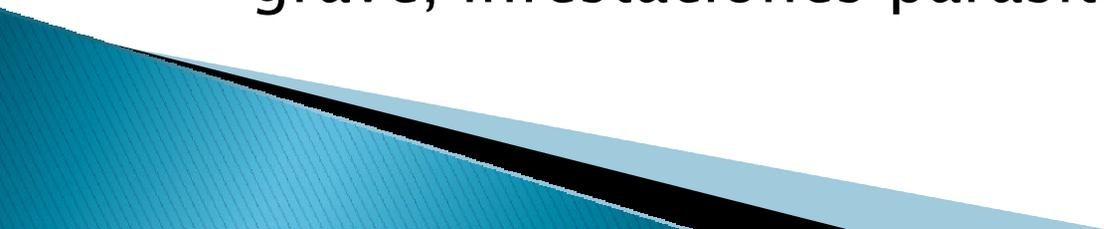
- ▶ Se desconoce cuál es la mínima concentración de anticuerpos necesaria para obtener protección.
 - ▶ La infección natural produce una respuesta de anticuerpos menor que la vacuna.
 - ▶ Sólo el 50–60% de las mujeres infectadas desarrollan anticuerpos séricos frente a la infección natural
 - ▶ La infección por el VPH es mucosa y no tiene una fase de diseminación hemática.
 - ▶ Todo ello dificulta extrapolar al VPH la experiencia obtenida con la vacunación frente a otros agentes.
- 

- ▶ Desconocemos de momento si se necesitarán o no **dosis de recuerdo**.
 - ▶ Las evaluaciones económicas disponibles son muy sensibles a la duración de la inmunidad y a la necesidad de dosis de refuerzo.
 - ▶ Actualmente no es posible responder a esta pregunta acerca de la necesidad o no de usar dosis de recuerdo.
- 

- ▶ La vacuna se presenta como una medida de prevención del cáncer cervical invasivo y **no hay evidencia poblacional** de una reducción del cáncer invasivo.
- ▶ **No sería ético** desarrollar un ensayo esperando a tener bastantes casos de cáncer cervical invasivo para conseguir suficiente potencia estadística, pues **el cáncer invasivo se puede prevenir** con diagnóstico y tratamiento precoces de las lesiones precancerosas.
- ▶ Es así porque ya disponemos de medios universalmente aceptados para prevenirlo (el cribado). Si contamos con esos programas y se sabe que son efectivos:

¿ Es necesaria esta vacuna ?

- ▶ Los 8 tipos más frecuentes del VPH producen el 90% de los casos de cáncer cervical (a escala mundial), pero cada uno de ellos individualmente (aparte del 16 y el 18) produce menos del 5% de los casos.
- ▶ El eventual desarrollo futuro de una vacuna frente a otros tipos resultaría poco eficiente por el escaso beneficio marginal que reportaría.
- ▶ Por lo tanto, el escenario futuro seguirá siendo el de **una vacuna que no cubra todos los tipos.**
- ▶ La posible inmunogenicidad cruzada del VPH16 y 18 con otros tipos (31, 45, 52, 58) podría compensar en parte el problema del reemplazamiento de tipos.

- ▶ En todos los ensayos se ha impuesto como criterio de exclusión el tener **más de 4 o 5 parejas**.
 - Las mujeres con mayor número de parejas son las que tienen mayor riesgo.
 - ▶ No hay ensayos en mujeres **mayores de 26 años**.
 - ▶ No hay ensayos realizados en **países africanos**:
 - incidencia de cáncer más alta que Europa y USA.
 - existen cofactores que podrían modificar la eficacia vacunal: VIH, paludismo, desnutrición grave, infestaciones parasitarias...
- 

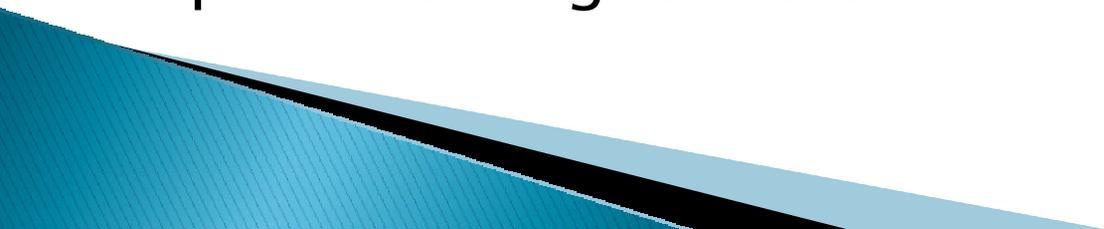
- ▶ Hay dudas sobre su **prioridad frente a otras estrategias preventivas** más importantes y urgentes en España.
- ▶ La relación coste–beneficio dependerá mucho de:
 - cuáles sean la incidencia, la mortalidad y los costes del cribado y del tratamiento del cáncer cervical
 - cómo variarán tras implantar la vacunación masiva.
- ▶ ¿ Es adecuado, desde una perspectiva global de salud pública, priorizar este problema frente a otros (cribado del cáncer colorectal, otras vacunas, tabaquismo, obesidad, accidentes...) ?

¿Cual de las dos vacunas es
preferible?

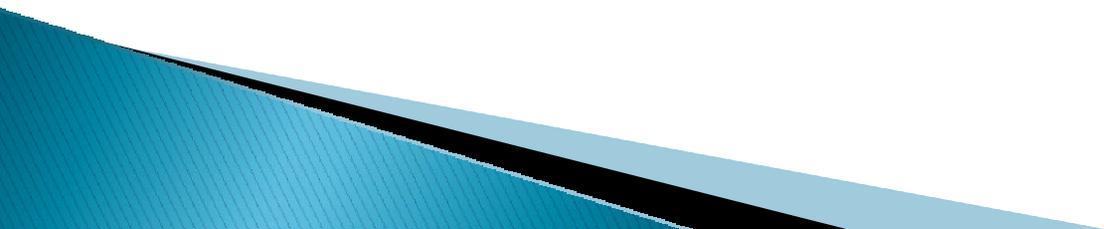
¿.....?

Recomendaciones de los expertos

- ▶ Existen varias razones para recomendar la vacunación **antes de iniciarse las relaciones sexuales**:
 - La infección por VPH es más **probable** a mayor precocidad del inicio de las relaciones sexuales.
 - Las adolescentes son más **susceptibles** a la infección y a su cronicidad que las mujeres adultas.
 - La vacuna es más **inmunógena** en menores de 15 años que en adultos.
 - Existe un mejor **cumplimiento** de los calendarios vacunales en niños que en adolescentes y adultos.

- En toda mujer sexualmente activa, la principal actividad preventiva contra el cáncer cervical uterino sigue siendo la citología periódica (Papanicolaou).
 - La introducción de un programa de vacunación frente a VPH **no eliminará la necesidad del cribado**. El cáncer puede estar producido por tipos de VPH no incluidos en la vacuna (30%)
 - Sí deberán adaptarse, seguramente, las recomendaciones sobre la edad de inicio, su frecuencia y las pautas de utilización de otras pruebas diagnósticas.
- 

Comité Asesor de Vacunas de la AEP

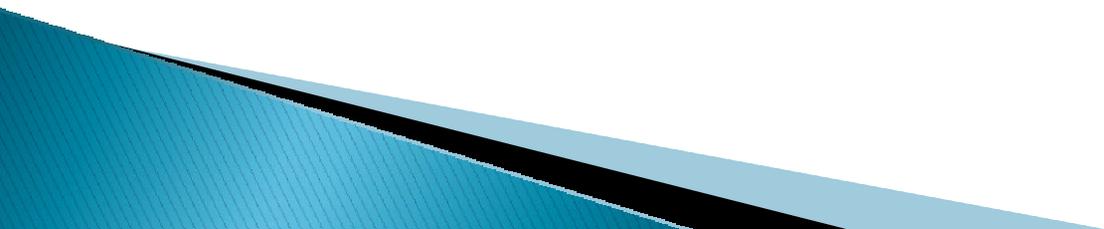
- ▶ Introduce esta vacuna en el calendario para 2008.
 - ▶ Recomienda vacunar a **todas las niñas desde los 11 años**, y al menos hasta los 16 en un primer momento, manteniendo en años posteriores la vacunación rutinaria a los 11 años.
- 

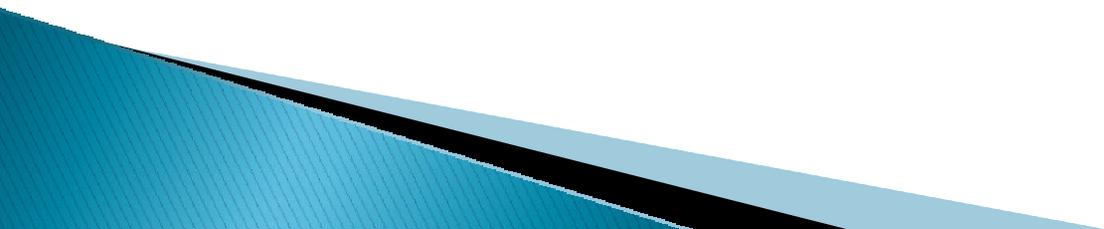
Consejo Interterritorial del SNS

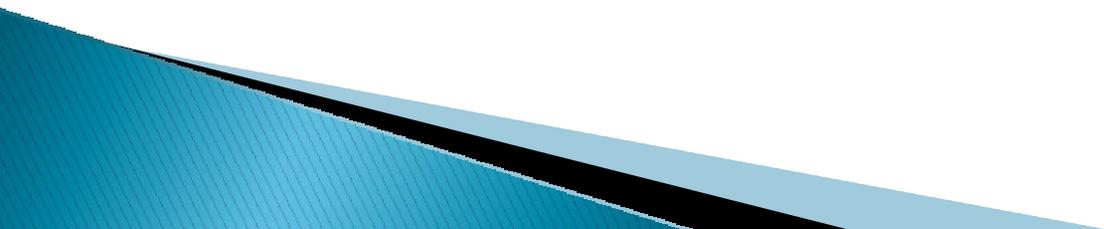
- ▶ Acordó en 2007 incluir esta vacuna en los calendarios de vacunaciones sistemáticas de las Comunidades Autónomas antes de finalizar el año 2010.
- ▶ Recomienda la vacunación de las adolescentes de una **única cohorte** a una edad a elegir por cada Comunidad Autónoma, comprendida **entre los 11 y los 14 años**.

ACIP (USA)

- ▶ Aconseja esta vacuna para las mujeres de 9–25 años.
- ▶ Vacunación sistemática de todas las niñas de 11–12 años.
- ▶ Admite la vacunación (*catch-up*) de todas las de 13–26 años no vacunadas previamente, idealmente antes del inicio de la actividad sexual.
- ▶ La recomienda en todas las mujeres de 9–26 años incluso si tienen ya:
 - Historia de verrugas genitales (condilomas)
 - Evidencia de infección previa por VPH
 - Un test de Papanicolaou dudoso o positivo.
- ▶ Puede administrarse a lactantes o inmunodeficientes, pero no a embarazadas.

- ▶ El **varón** es portador del virus y puede desarrollar cáncer de pene, orofaríngeo y de ano por VPH, éstos últimos sobre todo en homosexuales.
 - ▶ Con el tiempo se valorará inmunizar a los varones.
 - ▶ De momento la vacuna se reserva para las mujeres, por criterios de eficiencia, al ser una vacuna cara.
- 

- ▶ Se desconoce la **duración de la inmunidad** inducida por la vacunación, por lo que no se sabe si serán necesarias dosis de recuerdo.
 - ▶ Tampoco se sabe si existirá **reemplazamiento** de los VPH oncogénicos por tipos no incluidos en la vacuna.
- 

- ▶ El máximo beneficio de la vacuna se obtendría en países no desarrollados (alta prevalencia de la infección por VPH y ausencia de programas de cribado).
 - ▶ España es un país con **incidencia baja** de cáncer cervical y los programas de cribado tienen **buena cobertura**, aunque variable según zonas geográficas y niveles sociales.
 - ▶ La baja incidencia en España pudiera depender de las costumbres sexuales que tenían hace 20–30 años las mujeres que hoy padecen este cáncer.
- 

- ▶ Sin vacunación sistemática:
 - ¿ La incidencia dentro de 20–30 años sería mayor que la que ahora utilizamos para estimar el coste–beneficio de esta medida de prevención primaria ?
- ▶ Las medidas de prevención secundaria (citología), por el contrario, es de prever que mejoren en coberturas y efectividad en el futuro.

¿Cuál puede ser el efecto de estas vacunas en la prevención del cáncer cervical?

- Hay muchos factores no fáciles de valorar, pero la incidencia de la infección por VPH y de cáncer, los hábitos sexuales, la edad de vacunación, las coberturas vacunales, la duración de la inmunidad inducida por la vacuna, y la existencia o no de los programas de detección precoz en un determinado país, se encuentran entre los más importantes que determinan la repercusión vacunal.

J. Ruiz Contreras. Las nuevas vacunas frente al papilomavirus humano en la prevención del cáncer de cérvix.

Rev Pediatr Aten Primaria. 2008;10 Supl 1:S47-54

Miguel Ángel Martínez-González, Silvia Carlos y Jokin de Irala. Vacuna contra el virus del papiloma humano: razones para el optimismo y razones para la prudencia. Med Clin (Barc). 2008;131(7):256-63

Cuestiones no resueltas sobre la vacuna contra el virus del papiloma humano

1. Se desconoce la eficacia y la seguridad de la vacuna en un plazo mayor de 5 años
2. Se ignora si deberán usarse dosis de recuerdo
3. Se desconoce el mínimo valor de anticuerpos requerido para obtener protección
4. Falta información sobre la inmunogenicidad cruzada con otros tipos de VPH
5. Se desconoce si otros VPH ocuparán el nicho ecológico del VPH-16 y VPH-18
6. En niñas de 9-14 años no hay ensayos con lesiones (neoplasia intraepitelial cervical/adenocarcinoma in situ) como resultado
7. No hay todavía evidencia científica de reducción del cáncer invasivo
8. No se ha presentado la eficacia estratificada por conducta sexual
9. No hay datos de eficacia en mujeres con más de 4-5 parejas sexuales
10. Hacen faltan ensayos en mujeres mayores de 26 años
11. No se dispone de ensayos de eficacia en varones
12. No hay ensayos en lugares con mayor prevalencia, como África
13. Se ignora si la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, la desnutrición, etc., modifican la eficacia
14. Hay dudas sobre su prioridad frente a otras vacunas o estrategias preventivas
15. Se desconoce el impacto de la vacuna en los programas de cribado
16. Se ignora si la vacunación masiva perjudicará a los patrones de conducta
17. No está resuelta la financiación en los países que más necesitan la vacuna
18. Falta valorar mejor la aceptabilidad poblacional de la vacuna en España
19. Hay dudas al extrapolar la eficacia a un país de bajo riesgo como España
20. Se desconoce si las 2 vacunas existentes son intercambiables

Ventajas y limitaciones de la vacuna contra el virus del papiloma humano

Miguel Ángel Martínez-González, Silvia Carlos y Jokin de Irala.
Vacuna contra el virus del papiloma humano: razones para el
optimismo y razones para la prudencia. Med Clin (Barc).
2008;131(7):256-63

Ventajas

1. Alta inmunogenicidad (100%)
2. Posible protección cruzada frente al VPH-31 y VPH-45
3. Alta eficacia (casi el 100%) frente a las lesiones (neoplasia intraepitelial cervical/adenocarcinoma in situ) por VPH-16 y VPH-18
4. Disponibilidad de grandes ensayos de muy alta calidad metodológica
5. Excelentes datos de seguridad
6. Aprobación por las principales agencias reguladoras
7. Consensos favorables de la mayoría de las sociedades científicas

Limitaciones

1. Es ineficaz en mujeres previamente infectadas por el VPH-16 o VPH-18
2. Se trata de una vacuna incompleta, por faltarle eficacia frente a otros tipos de VPH
3. Posible potenciación de otros VPH por desplazamiento del nicho ecológico
4. La vacunación asume el supuesto de que habrá conductas futuras de riesgo
5. Posible efecto poblacional paradójico por «compensación de riesgos»
6. No permite prescindir del cribado
7. Problemas de aceptabilidad por tratarse de una infección de transmisión sexual
8. Desconocimiento de los efectos poblacionales de una vacunación masiva contra el VPH
9. Algunas sociedades profesionales no han sido consultadas o son reticentes
10. Todos los grandes ensayos disponibles han sido financiados por la industria
11. Alto coste: la vacuna es más cara que la suma de todo el calendario vacunal