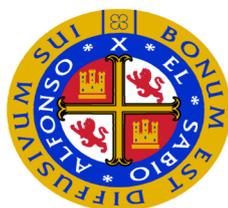


UNIVERSIDAD ALFONSO X EL SABIO

FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD

GRADO EN MEDICINA



**UNIVERSIDAD
ALFONSO X EL SABIO**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**Actualización de la vacunación en mujeres frente al VPH
en relación a la prevención del cáncer asociado.**

AUTOR: ANA MARTIN MUELA

TUTOR: BELEN MARTINEZ MONDEJAR

Junio de 2022

AGRADECIMIENTOS:

A mi familia, por su incansable apoyo. Pero sobre todo a mi padre y a mi madre, por apoyarme incondicionalmente en este camino y darme la oportunidad de ejercer la profesión que siempre había querido y a mi abuelo por confiar en mí más que yo misma y por darme la fuerza para poder llegar a cumplir este sueño de ser médico. Soy quien soy hoy en día gracias a vosotros, gracias por ser mi motor.

A mi compañero de vida, Dr. Mateo Ballesteros, por apoyarme e impulsarme a ser mejor cada día. Por compartir el mismo sueño sin límites e inspirarme siempre.

A mi tutora, Belén Martínez Mondéjar, por acompañarme y guiarme en este camino. Gracias por estar ahí siempre, por tu paciencia y dedicación.

ÍNDICE

1.	RESUMEN.....	7-8 pág.
2.	INTRODUCCION.....	9-22 pág.
	2.1.Infección por HPV.....	9 pág.
	2.2.Canceres asociados a HPV.....	9-10 pág.
	2.2.1. Cáncer de cérvix.....	11-13 pág.
	2.2.2. Cáncer de vagina	14 pág.
	2.2.3. Cáncer de vulva	14-15 pág.
	2.2.4. Cáncer anal	15-17 pág.
	2.2.5. Cáncer orofaríngeo.....	17-18 pág.
	2.3.Prevenición.....	19-22 pág.
	2.3.1. Profilaxis primaria.....	19-21 pág.
	2.3.2. Historia de la vacuna frente al HPV.....	22 pág.
3.	OBJETIVOS.....	23 pág.
	3.1.Objetivo general.....	23 pág.
	3.2.Objetivos específicos.....	23 pág.
4.	MATERIAL Y METODO	24-25 pág.
5.	RESULTADOS	26-38 pág.
6.	DISCUSIÓN	39-40 pág.
7.	CONCLUSIONES.....	41 pág.
8.	ABREVIATURAS.....	42 pág.
9.	BIBLIOGRAFÍA.....	43-45 pág.

ÍNDICE DE TABLAS:

- **Tabla I.** Neoplasias asociadas a la infección persistente por HPV oncogénicos como etiología. Estimación del porcentaje de neoplasias atribuibles al HPV según la localización anatómica y de la incidencia en la población. Fuente: Giuliano AR, Anic G, Nyitray AG. Epidemiology and pathology of HPV disease in males. Gynecol Oncol.2010; 117 (Suppl 2): S15-9.

- **Tabla II.** Carga de casos de cáncer atribuibles a la infección por HPV por sexo, en el mundo y en España. Fuente: Brotons Agulló M, Serrano Carro B. Vacunación frente al virus del papiloma humano (VPH) y adolescencia.

- **Tabla III.** Vacunas frente al HPV comercializadas. Características diferenciales en cuanto a composición, posología e indicaciones en España. Fuente: Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Virus del papiloma humano. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; ene/2021.

1. RESUMEN:

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es la infección de transmisión sexual (ITS) más frecuente del mundo. Gran parte de la población, tanto mujeres como hombres, se infectan a lo largo de su vida. Existe un método de prevención primaria frente a la infección de dicho virus, la vacunación. Desde la aparición y administración de la vacuna frente al VPH se va observado un cambio notable en las tasas de incidencia, prevalencia, mortalidad y supervivencia, estableciéndose así como uno de los pilares fundamentales para la prevención y el pronóstico de la enfermedad. Se recomienda la administración de dicha vacuna antes de mantener relaciones sexuales alrededor de los 9-14 años. En este estudio se analiza la información disponible de las mujeres infectadas y vacunadas frente al VPH en el Hospital Universitario Severo Ochoa en los años 2019 y 2020. Las mujeres vacunadas, de 11 nacionalidades diferentes, tienen una edad media de 40,46 años, y el serotipo más frecuente responsable de las lesiones de alto grado de estas mujeres es el 16, habiéndose detectado serotipos tanto de alto como de bajo riesgo. En 2019 la vacuna más utilizada fue Gardasil 4 y en 2020 Cervarix, no detectándose efectos secundarios graves tras la administración de ninguna de las dosis de vacuna administradas.

Palabras clave: Infección de transmisión sexual (ITS), Virus del papiloma humano (VPH), vacuna.

ABSTRACT:

Human papillomavirus (HPV) infection is the most common sexually transmitted infection (STI) in the world. A large part of the population, both women and men, get infected throughout their lives. There is a primary prevention method against this viral infection, the vaccination. Since the HPV vaccine's appearance and administration it has been observed a notable change in incidence, prevalence, mortality and survival rates. Vaccination has become one of the most important pillars for prevention and prognosis of this disease. Administration is recommended before having sexual activities between 9-14 years. This study analyzes the available information of infected women who have been vaccinated against HPV at the Severo Ochoa University Hospital from 2019 to 2020. The vaccinated women, from 11 different nationalities, with a 40,46 years old average. Although both high- and low-risk serotypes have been detected, the most frequent serotype responsible of high risk lesions in these women is 16. In 2019 the most used vaccine was Gardasil 4, moving to Cervarix in 2020. No important side effects were detected after the administration of any of them.

Key words: sexually transmitted infection (ITS), Human papillomavirus (HPV), vaccine.

2. INTRODUCCIÓN:

2.1. INFECCIÓN POR HPV (1)

El virus del papiloma humano (VPH) es parte de la familia *papillomaviridae*. Es un virus cuyo genoma consiste en ADN circular de doble cadena. No tiene envoltura, pero está cubierto por una cápside, y las proteínas estructurales L1 y L2 funcionan como antígenos y son importantes en el diagnóstico y tratamiento de la infección. Como característica importante, destaca su capacidad de permanecer quiescente e indetectable en el organismo, capaz de reactivarse unos años después de situaciones estresantes o de inmunosupresión. Esta persistencia hace que el virus se integre en el ADN de las células infectadas del huésped, creando mutaciones que conllevan alteraciones en el genoma que interfieren en la expresión de proteínas que regulan el crecimiento natural.

Existen más de 120 serotipos del virus del papiloma humano, clasificados en función de su potencial oncogénico por la agencia internacional para la investigación del cáncer (IARC-International Agency for Research on Cancer) en:

- Alto riesgo oncogénico: 16 y 18, que son los responsables del 70% de todos los casos de cáncer de cérvix. Existen otros, con riesgo elevado, pero menos frecuentes: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 82.
- Bajo riesgo oncogénico: 6 y 11, que son los responsables del 90% de verrugas anogenitales. Otros serotipos menos frecuentes son: 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 72, 73, 81, 89.

2.2. CANCERES ASOCIADOS A HPV:

Los cánceres que tienen una fuerte asociación con este virus son:

- A nivel génito-anal:
 - Cáncer cervical o cérvix
 - Cáncer anal
 - Cáncer vulvar
 - En caso de los hombres: cáncer de pene
- A nivel de cabeza y cuello :
 - Cáncer orofaríngeo
 - Cáncer laríngeo
 - Cáncer de cavidad oral.

LESIÓN	% ATRIBUIBLE AL VPH	INCIDENCIA: casos por 100000 personas/año
Cáncer de cérvix	100%	10-15
Cáncer de ano	85%	1
Cáncer de vagina	65%	0.5
Cáncer de pene	40%	0.5
Cáncer de vulva	40%	2
Cáncer de orofaringe	15-35%	1.5

Tabla I. Neoplasias asociadas a la infección persistente por HPV oncogénicos como etiología. Estimación del porcentaje de neoplasias atribuibles al HPV según la localización anatómica y de la incidencia en la población. Fuente: Giuliano AR, Anic G, Nyitray AG. Epidemiology and pathology of HPV disease in males. *Gynecol Oncol.*2010; 117 (Suppl 2): S15-9. (3)

El transcurso para desarrollar malignidad se da tras una infección persistente, cuando el ADN del virus se integra con el genoma de la célula infectada e impide la función normal de las proteínas reguladoras del crecimiento a través de múltiples mutaciones. Generalmente, este proceso tiene una duración de 10 a 20 años, aunque se han descrito casos en que la evolución es de sólo 2 años.

La historia natural de las infecciones orales difiere de las anogenitales, porque entre otros factores asociados a la curación o la progresión a malignidad se encuentran factores de riesgo como el tabaquismo, la inmunosupresión, la frecuencia de exposición a hábitos sexuales...

También se demostró que existen diferencias entre mujeres y hombres. En comparación con los hombres, las mujeres tienen un menor riesgo de contraer la infección, lo que conlleva a que los hombres tengan menor capacidad de aclarar la enfermedad.

	CASOS NUEVOS ANUALES (estimaciones 2018)				% DE CASOS QUE SON ATRIBUIBLES A VPH^a
	Mundo		España		
	Mujeres (N)	Hombres (N)	Mujeres (N)	Hombres (N)	
Cuello uterino	569.847		1942		~ 100%
Ano	28.345	20.196	214	269	83% (79-86)
Vulva	44.235		1155		25% (23-27)
Vagina	17.600		150		71% (66-75)
Pene		34.475		543	28% (25-31)
Orofaringe	18.415	74.472	193	972	22% (20-25)
Cavidad oral ^b	108.444	246.420	1629	2897	4% (3-6)
Laringe	22.445	154.977	273	2416	4% (2-5)

Tabla II. Carga de casos de cáncer atribuibles a la infección por HPV por sexo, en el mundo y en España. Se clasifica según la localización de la lesión y la estimación de la incidencia anual en hombres y mujeres a nivel mundial y nacional. Fuente: Brotons Agulló M, Serrano Carro B. Vacunación frente al virus del papiloma humano (VPH) y adolescencia. (5)

2.2.1. CANCER DE CERVIX:

Ocurre en el epitelio sano a partir de la infección por el virus del papiloma humano, lo que produce modificaciones moleculares en el huésped. Estas alteraciones intentan inhibir factores supresores de tumores y estimular factores protumorales. Estos cambios que experimentan las células del epitelio, dan lugar a la aparición de lesiones intraepiteliales cervicales (CIN), que lograrán ir de menor a mayor grado con una progresión final hacia la mutación maligna.

La mayoría de los cánceres cervicales son indolentes, pero si producen signos y síntomas podrían ser:

- Sangrado vaginal anormal después de mantener relaciones sexuales, postmenopáusicas, entre reglas, etc.
- Secreción vaginal anómala con contenido de productos patológicos
- Dolor en región pélvica
- Disuria
- Hematuria...

Para hacer el diagnóstico se usa un sistema de cribado poblacional que se basa en tres pruebas diagnósticas:

- 1) Detectar el VPH: le da mucha importancia a la detección de los serotipos de riesgo elevado como son el 16 y 18.
- 2) Citología o Papanicolau: se rige por los criterios establecidos en el BRS (Bethesda Reporting System), clasificando los resultados en dos subgrupos: (7)
 - ASC (células escamosas atípicas): éste es el subgrupo más frecuente, y se subdivide en dos :
 - I. ASC-US: células escamosas atípicas de significado indeterminado. Las células no son normales y se desconoce el comienzo de estas alteraciones.
 - II. ASC-H: células escamosas atípicas con riesgo de presentar una lesión intraepitelial escamosa de alto grado.
 - CIN (neoplasia intraepitelial cervical) o SIL (lesiones intraepiteliales escamosas): son variaciones displásicas producidas en la célula por el VPH. Está subdividido según las alteraciones en:
 - I. CIN-1 o LGSIL: bajo grado
 - II. CIN-2, CIN-2/3, CIN-3, o HGSIL: grado elevado. Estos tienen un mayor riesgo para desarrollar cáncer de cérvix si no administra un tratamiento a tiempo.
- 3) Colposcopia: esta prueba consiste en coger una biopsia tras aplicar ácido acético al 5%, que asegurará las zonas afectadas tiñéndolas y haciéndolas visuales para el explorador. Está indicado si los resultados de la citología no son normales o si se detectan serotipos del virus del papiloma humano de alto riesgo como son el serotipo 18 y 16. Si no se trata de estos dos serotipos sino de cualquier otros serotipo menos común pero de alto riesgo, se realizaría primero una citología.

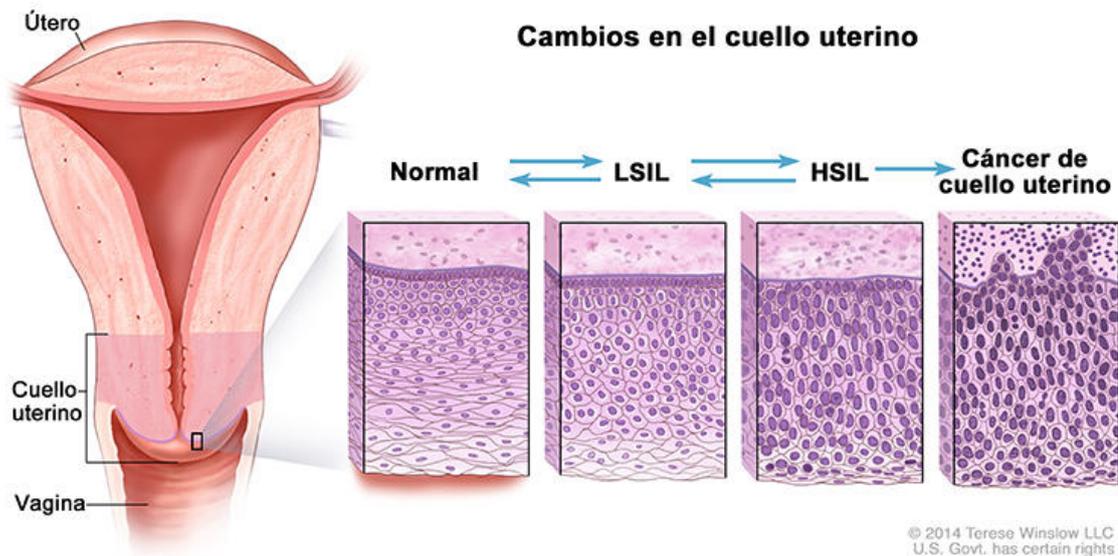


Figura 1. Cambios en el cuello uterino. Las imágenes muestran cómo células infectadas de forma persistente por HPV de alto riesgo pueden sufrir cambios oncogénicos. LSIL y HSIL son dos tipos de anomalías celulares que corresponden a lesiones intraepiteliales escamosas de bajo y alto grado. Fuente: Cervical Changes. For the National Cancer Institute © 2014 Terese Winslow LLC (18)

En nuestro país el cribado está disponible para mujeres entre 25 y 65 años. En las edades comprendidas entre 25 y 34 años se recomienda hacer un citología cada tres años. Entre 35 y 65 años se recomienda realizar la prueba para detectar el virus del papiloma humano cada 5 años. Se indica como primer lugar una colposcopia si la citología no es normal o si los resultados de la prueba de detección del virus del papiloma humano son positivos para los serotipos de alto riesgo (HPV 16 Y 18).

Tras el diagnóstico de CIN-2, estaría indicado tratar la lesión, considerando factores como la edad, la fertilidad, la voluntad de tener hijos, etc.

Las opciones para el tratamiento son:

- Escisión electroquirúrgica con asa (LEEP)
- Crioterapia
- Terapia con láser
- Incluso pudiendo llegar a ser cirugías más agresivas en estadios avanzados.

El tratamiento del LGSIL es la cirugía como elección. En estadios más avanzados las opciones de tratamiento consisten esencialmente en una combinación de quimioterapia y radioterapia.

2.2.2. CANCER VAGINAL

El cáncer vaginal es poco frecuente, representa el 1-2% de las neoplasias malignas del tracto genital en el sexo femenino. El 90% suelen ser por causa metastásica de otros cánceres como de cérvix, endometrio, vulva, ovario, mama... Por lo que el 10% restante serán primarios. El subtipo histológico escamoso es el mas frecuente, un 90%. (11)

Afecta principalmente a mujeres mayores posmenopáusicas, pero también puede ocurrir en mujeres más jóvenes debido a su asociación con la infección persistente del VPH, especialmente con el serotipo 16 y con el cáncer de cérvix.

La clínica es algo similar a la del cáncer cervical, dando lugar a lesiones premalignas como son: lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL) y de bajo grado (LSIL). En fases avanzadas de cáncer, la clínica puede llegar a producir hemorragias, secreción maloliente, dolor y hasta otros síntomas dependiendo de donde se dé la metástasis. (12)

En cuanto al diagnóstico, son necesarias la biopsia y la exploración clínica donde se evidencie la ausencia de neoplasia en el cuello uterino o en la vulva. Los resultados serán:

- GX: no valorable
- GI: bien diferenciado
- G2: moderadamente diferenciado
- G3: pobremente diferenciado o indiferenciado.

El tratamiento se individualiza a cada paciente y su situación, ya que puede coexistir con otros cánceres como el de cérvix o vulva o incluso con otros factores.

2.2.3 CANCER DE VULVA:

Este cáncer se trata del 4% de las neoplasias de los genitales del sexo femenino, aunque en los últimos años ha ido aumentando su incidencia en mujeres jóvenes por su estrecha relación con la infección por el VPH, con predominio del serotipo 16. (16)

Se distinguen dos formas:

- 1) Neoplasia intraepitelial vulvar (VIN), que se clasifican según la diferenciación de las células atípicas vulvares en :
 - uVIN: indiferenciado y asociado a infección por el VPH de alto grado. Afecta al sexo femenino, sobre todo a jóvenes, y puede acabar en un carcinoma de células escamosas basaloides.

- dVIN; diferenciado y asociado con lesiones cutáneas inflamatorias crónicas como el liquen esclerosante y el liquen simple. Este no tiene nada que ver con el VPH y afecta principalmente a mujeres postmenopáusicas que pueden llegar a desarrollar un carcinoma de células escamosas queratinizante.

2) Carcinoma de células escamosas (CCE), que forman el 90% del cáncer vulvar. Se clasifica en 3 tipos: verrugoso, basaloide y queratinizante. El basaloide y verrugoso tienen una mayor relación con el VPH y afecta mayoritariamente al sexo femenino en concreto a las jóvenes. El queratinizante al contrario de estos dos suele afectar más a las mujeres mayores y no suele tener relación con el VPH.

Estos pacientes pueden ser asintomáticos, pero lo normal es que estas mujeres presenten prurito o dolor vulvar incluso llegar a presentar úlceras.

Para hacer el diagnóstico no existen pruebas que lo detecten precozmente, pero se realiza mediante biopsias de la zona afectada en el momento de presentar síntomas o signos que hagan sospechar esta enfermedad.

En cuanto al tratamiento, depende de la variante histológica y del estadiaje. Se trata de usar la cirugía en estadios precoces del cáncer. En estadios más avanzados se usa la quimioterapia y radioterapia, y se finaliza con inmunoterapia para fases metastásicas.

2.2.4 CANCER ANAL:

Alrededor del 90% de los casos se asocian con la infección del VPH de elevado riesgo (VPH 16). La mutación de células epiteliales normales a células cancerosas sigue procesos carcinogénicos parecidos a los que provoca el cáncer cervical. La lesión antecesora que es característica es la neoplasia intraepitelial anal (AIN). (8)

Se diagnostican alrededor de 27.000 nuevos casos de cáncer de ano al año en todo el mundo, y se produce mayoritariamente en mujeres. Para ser exactos 5:1 con respecto al hombre. Esta enfermedad tiene unos factores de riesgo que se relacionan con mayor frecuencia al cáncer de ano, que son:

- Relaciones sexuales entre el sexo masculino
- Tener infección por VIH

- Trasplantes de órganos sólidos
- Antecedentes de ITS (verrugas anales y genitales, gonorrea, sífilis, clamidia, tricomoniasis, herpes labial y hepatitis)
- El tabaco
- Enfermedad de Crohn con afectación perianal.

La clínica de esta enfermedad es variable, puede ir de asintomática hasta llegar a tener signos de infección que se distinguen según la zona anatómica que se afecte. Existen unos indicadores de que el cáncer anal está activo por el VPH: verrugas comunes, verrugas plantares, verrugas planas, displasia anal, papilomas laríngeos, bucales e hiperplasia focal del epitelio.

También existen unos indicadores de malignidad, que son: fisuras, dermatitis, hemorroides, fistulas, dolor del ano y pérdida de control del intestino. En fases ya muy progresadas del cáncer se halla una lesión ocupante de espacio (LOE) que tiende a crecer.

Otras maneras de presentarse que son menos frecuentes pero que pueden aparecer y hay que tenerlas en cuenta son: abscesos, metástasis cerebrales, metástasis en el iris o carcinomatosis, linfadenopatía inguinal metastásica.

Para realizar el diagnóstico hay que conseguir una muestra de las células de la unión escamoso-columnar para hacer una citología y para hallar el virus del papiloma humano, aunque no se usan de forma rutinaria ya que la especificidad y la sensibilidad disminuyen en los grupos de riesgo elevado como lo son los hombres homosexuales y aquellos pacientes VIH positivos. De tal forma que el diagnóstico GOLD ESTÁNDAR es la anoscopia de alta resolución (AAR). Se trata de una variante de la colposcopia que se utiliza en el cáncer cervical. Se trata de aplicar ácido acético y yodo de Lugol, de tal forma que van a teñir las zonas que tengan células atípicas, y la consiguiente toma de biopsias de dichas zonas lesivas. Los resultados se clasifican según Bethesda, igual que se hace en el cáncer cervical: neoplasia intraepitelial anal (AIN), donde AIN-1 es de bajo grado y AIN-2 y AIN-3 son de alto grado. (9)

Las pruebas de imagen como son la RM y el TC con contraste nos ayudan a implantar el diagnóstico y la estadificación, pero entre todas ellas sobresale por encima de las demás la ecografía endoanal con una sensibilidad del 100% y nos da la posibilidad de estudiar la profundidad de la lesión.

En cuanto al tratamiento de este cáncer se trata de combinar la cirugía y la quimio-radioterapia. En las lesiones pequeñas se usa la fulguración y el electrocauterio, en cambio para las lesiones grandes se usa la escisión en frío.

Para la prevención, el primer método profiláctico que se usa es la citología anal de los grupos de riesgo, y se está sumando la vacuna frente al virus del papiloma humano.

2.2.5. CANCER OROFARINGEO

Este cáncer es prácticamente un carcinoma de células escamosas y se da mayoritariamente en las amígdalas linguales y palatinas. Tiene unos factores de riesgo asociados como el resto de cánceres que son mayoritariamente el tabaco y la ingesta crónica de alcohol. Otros que también influyen son la higiene bucal, la dieta, la irradiación y las infecciones, sobre todo dadas por el virus de Epstein Barr (VEB) y por el virus del papiloma humano.

El VPH se relaciona con el carcinoma de células escamosas en pacientes que no fuman y que no beben, y que tienen como factor de riesgo mayoritariamente el tener sexo oral sin ningún tipo de protección. En los hombres es más común la infección oral por virus del papiloma humano oncogénicos que en mujeres. (20)

En la clínica, su forma de manifestación es:

- Lesiones blanquecinas o también pueden ser rojas (leucoplasia o eritroplasia)
- Úlcera persistente
- Sangrado constante
- Odinofagia
- Otagia
- Cambios en el tono de la voz
- Sensación de cuerpo extraño
- Aparición de masas

En el momento del diagnóstico es muy típico que aparezca afectación ganglionar. (20)

En el diagnóstico, cuando encuentras una lesión que consideras sospechosa de ser maligna, analizas con inmunohistoquímica la expresión de la proteína p16.

Esta se halla implicada en la regulación de ciclo celular y es frecuente que esté expresada por las células tumorales. Si la muestra acaba siendo p16 negativa se deduce

que es HPV negativa, pero en cambio si es p16 positiva se realiza un PCR que radica en analizar el ADN del VPH.

Para confirmar el diagnóstico se ejecuta una biopsia de la lesión. Dicha biopsia puede complementarse con otras pruebas:

- Ortopantomografía, valora si está afectada o no la mandíbula,
- TC,
- RM,
- Radiografía de tórax donde se valora si puede existir afectación de los pulmones

En cuanto al tratamiento, se añade cirugía y quimio-radioterapia.

2.3. PREVENCIÓN

2.3.1 PROFILAXIS PRIMARIA

Para la prevención de esta ITS, su pilar fundamental es la profilaxis primaria. Su objetivo inicial es evitar que una enfermedad concreta se produzca en una persona sana, incidiendo en los factores de riesgo que la provocan y en los agentes causales. (21)

Existen distintas formas para la transmisión de esta enfermedad pero la más frecuente es la sexual. Por ello la profilaxis primaria es tan importante con el uso de preservativos y con la educación de hábitos sexuales saludables, ya que son sus principales actuaciones en la prevención. (21)

Junto a estas medidas se une en los últimos años la vacuna, transformándose en la medida más eficaz y efectiva para controlar la infección por el VPH. La eficacia demostrada no es terapéutica sino profiláctica, por lo tanto el potencial de la prevención es más elevado en personas que no hayan sido expuestas al virus, por lo cual se recomienda que la administración sea previa al comienzo de la actividad sexual.

Pero además, de acuerdo al calendario de vacunación de personas adultas por grupos de riesgo, de la Dirección General de Salud Pública de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, esta vacuna está indicada en pacientes VIH, hombres que mantienen sexo con hombres (HSH) y hombres y mujeres en situación de prostitución (hasta los 26 años de edad) y en mujeres con tratamiento escisional del cérvix, pacientes sometidos a Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH) y pacientes sometidos a Trasplante de Órgano sólido (TOS) independientemente de la edad.

Esta vacuna se origina por técnicas de recombinación genética, que tratan de extraer una proteína estructural propia del virus (L1), y desde ella forman partículas parecidas a las del virus (virus-like particles o VLP). Éstas no contienen genoma del virus, lo que demuestra que no tienen potencial para infectar ni para formar neoplasias, pero si contienen la capacidad de estimular una respuesta inmunológica en el huésped.

Según su composición se diferencian tres tipos de vacunas hoy en día:

- CERVARIX (GlaxoSmithKline): Esta vacuna presenta VLPs de los serotipos 16 y 18 que son los que producen un alto riesgo. Se trata de una vacuna “Bivalente”.
- GARDASIL 4 (MSD): esta vacuna presenta VLPs de los serotipos 16 y 18 de alto riesgo y 6 y 11 de bajo riesgo. Se trata de una vacuna “Tetravalente”.
- GARDASIL 9 (MSD): esta vacuna presenta VLPs de los serotipos 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 que son de alto riesgo y 6 y 11 que son de bajo riesgo. Se trata de una vacuna “Nonavalente”.

Nombre Comercial	Cervarix	Gardasil	Gardasil 9
Laboratorio	GlaxoSmithKline	Sanofi Pasteur MSD	Sanofi Pasteur MSD
Tipo de vacuna	Protección frente a serotipos HPV 16 y 18.	Protección frente a serotipos HPV 6, 11, 16 y 18.	Protección frente a serotipos HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58
Principio activo	Proteína L1 de VPH: - VPH16 - VPH18	Proteína L1 de VPH: - VPH6 - VPH11 - VPH16 - VPH18	Proteína L1 de VPH: - VPH6 - VPH11 - VPH16 - VPH18 - VPH31 - VPH33 - VPH45 - VPH52 - VPH58
Protección cruzada	- VPH31 - VPH33 - VPH39 - VPH45 - VPH51	- VPH31	
Sistema de expresión L1	Baculovirus en Trichopusia nl	Saccharomyces cerevisiae	Saccharomyces cerevisiae
Adyuvante	ASO-4 = 500µg Al (OH) ₃ y 50µg MPL	225µg Hidroxifosfatosulfato de Al amorfo	500µg Hidroxifosfatosulfato de Al amorfo

Indicaciones	Lesiones genitales preneoplásicas (cuello uterino, vulva y vagina) y cáncer de cérvix causados por determinados tipos específicos del VPH en mujeres de edad mayor o igual a 9 años. Lesiones anales premalignas y cáncer de ano relacionados con algunos serotipos específicos de VPH en hombres y mujeres a partir de edad mayor o igual a 9 años.	Lesiones genitales precancerosas (cuello uterino, vulva y vagina) y cáncer de cérvix relacionados con ciertos tipos específicos del VPH en mujeres de edad mayor o igual a 9 años Lesiones anales premalignas, cáncer de ano y verrugas genitales externas relacionadas con algunos serotipos específicos de HPV en hombres y mujeres de edad mayor o igual a 9 años.	Lesiones premalignas y cánceres que afectan al cuello uterino, vulva, vagina y ano causados por los tipos del VPH de la vacuna en hombres y mujeres a partir de los 9 años. Verrugas a nivel genital (condilomas acuminados) producidos por serotipos concretos del VPH en varones y mujeres de edad mayor o igual a 9 años.
Pauta de vacunación	0 y 6 meses (si la edad de administración está entre 9 y 14 años) 0, 1 y 6 meses (a partir de los 15 años)	0 y 6 meses (si la edad de administración está entre 9 y 13 años) 0, 2 y 6 meses (a partir 14 años)	0 y 6 meses (si la edad de administración está entre 9 y 14 años) 0, 2 y 6 meses (a partir de 15 años)
Vía de administración	i.m.	i.m.	i.m.

Tabla III. Vacunas frente al HPV comercializadas. Características diferenciales en cuanto a composición, posología e indicaciones en España. Fuente: Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Virus del papiloma humano. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; ene/2021. (22)

2.3.2 HISTORIA DE LA VACUNA

En el año 2006 la FDA dio su aprobación para usar la vacuna tetravalente (6, 11, 16 y 18) llamada Gardasil 4.

Un año más tarde en 2007 se empezó a usar en Australia la vacuna bivalente (16 y 18) llamada Cervarix en mujeres mayores de 26 años.

En este mismo año se autorizó la primera vacuna en España y tras un año en 2008 se añadió al calendario vacunal en todas las comunidades autónomas, indicándola solamente en el sexo femenino a partir de los 14 años.

En 2009 la OMS sugirió la vacunación de una forma sistemática frente al virus del papiloma humano en las mujeres.

Varios años más tarde en 2014 se aprobó en EEUU la vacuna GARDASIL 9 (nonavalente), y en 2015 le siguió la EMA.

En el año 2016 en España se establece la edad de administración a los 12 años en el sexo femenino.

Cada país tiene distintas indicaciones según el sexo y la edad. Hoy en día en nuestro país (España) se administra de manera rutinaria y de forma totalmente gratuita a niñas entre los 11 y los 14 años. Las mujeres entre los 13 y 26 años que no están vacunadas, son una gran prioridad, ya que esas edades son las de mayor actividad sexual.

En el caso de los hombres, en España según el comité CAV-AEP se debe informar y recomendar la vacunación, pero de momento no se ha añadido como indicación en su calendario vacunal a pesar de los beneficios comprobados contra el cáncer anal y para la prevención de verrugas genitales.

En todas las adolescentes y mujeres jóvenes que anteriormente no se han expuesto al virus, desarrollan la respuesta de anticuerpos tras administrarse tres dosis de la vacuna. Esta respuesta inmunológica es mayor más fiable a menor edad. Esto explica que la vacuna se administre en niñas o adolescentes más frecuentemente que en mujeres adultas. (23)

3. OBJETIVOS:

3.1. Objetivo general:

Analizar las características de las pacientes derivadas desde la consulta de Patología Cervical del Servicio de Ginecología del Hospital Universitario Severo Ochoa (HUSO) a la consulta de vacunas del Servicio de Medicina Preventiva de dicho Hospital, para vacunación frente al VPH.

3.2. Objetivos específicos:

- Estudiar las características sociodemográficas de las pacientes derivadas para vacunación frente al VPH.
- Analizar el motivo por el que las pacientes fueron derivadas para vacunación a la consulta de Medicina Preventiva, los serotipos del VPH detectados en las citologías en medio líquido realizadas a las pacientes y el momento en el que fueron derivadas (antes o después de haber sido conizadas).
- Analizar el tipo de vacuna administrada y las combinaciones de vacunas administradas.
- Describir los principales efectos secundarios de las vacunas administradas.

4. MATERIAL Y METODO:

4.1. DISEÑO

Se ha realizado un estudio observacional retrospectivo, de carácter descriptivo con rasgos analíticos, en pacientes vacunadas frente al VPH en la consulta de vacunas del Servicio de Medicina Preventiva del HUSO, desde julio de 2019 a diciembre de 2020, derivadas desde la consulta de Patología Cervical del Servicio de Ginecología de dicho Hospital.

Para la realización de estudio se ha contado con la aprobación por parte del Comité de Ética de la investigación con medicamentos (CEIm) del Hospital Universitario Severo Ochoa.

4.2. FUENTE DE DATOS

La principal fuente de datos utilizada ha sido la base de datos de vacunas del Servicio de Medicina Preventiva del HUSO, los formularios en SELENE de las consultas realizadas y los resultados de las biopsias y citologías en medio líquido analizadas por el Servicio de Anatomía Patológica, de mujeres vacunadas frente al VPH.

4.3. VARIABLES

Las variables que se han analizado por cada una de las pacientes incluidas en el estudio han sido las siguientes:

- Variables demográficas: edad, nacionalidad.
- Variables relacionadas con la infección producida por el VPH: serotipo implicado en la infección, tipo de lesión.
- Variables relacionadas con la vacuna administrada: fecha de la administración, momento en el que se administra (antes o después de la conización, en el supuesto de que se haya realizado), tipo de vacuna y los efectos secundarios.

4.4. MÉTODO

Para el análisis del estudio, se trabajó con la base de datos en Excel de vacunas del Servicio de Medicina Preventiva. Posteriormente se realizó el análisis con el programa estadístico SPSS (versión 15.0).

Las variables cualitativas se presentan en forma de porcentaje (%) y las cuantitativas en forma de media y desviación estándar (DE). Para la comparación de porcentajes se utilizó el test de la Chi-cuadrado y para la comparación de medias se utilizó el test de la T de Student.

En los contrastes de hipótesis, se consideró que la diferencia era estadísticamente significativa si la $p < 0,05$.

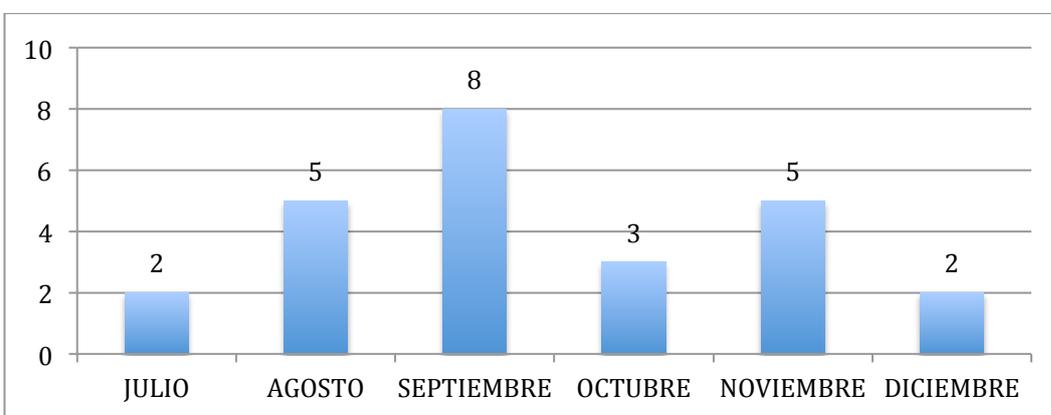
RESULTADOS:

El total de pacientes incluidas en el estudio es de 84, iniciando la vacunación en 2019, 25 pacientes (30%), y 59 (70%) en el 2020.

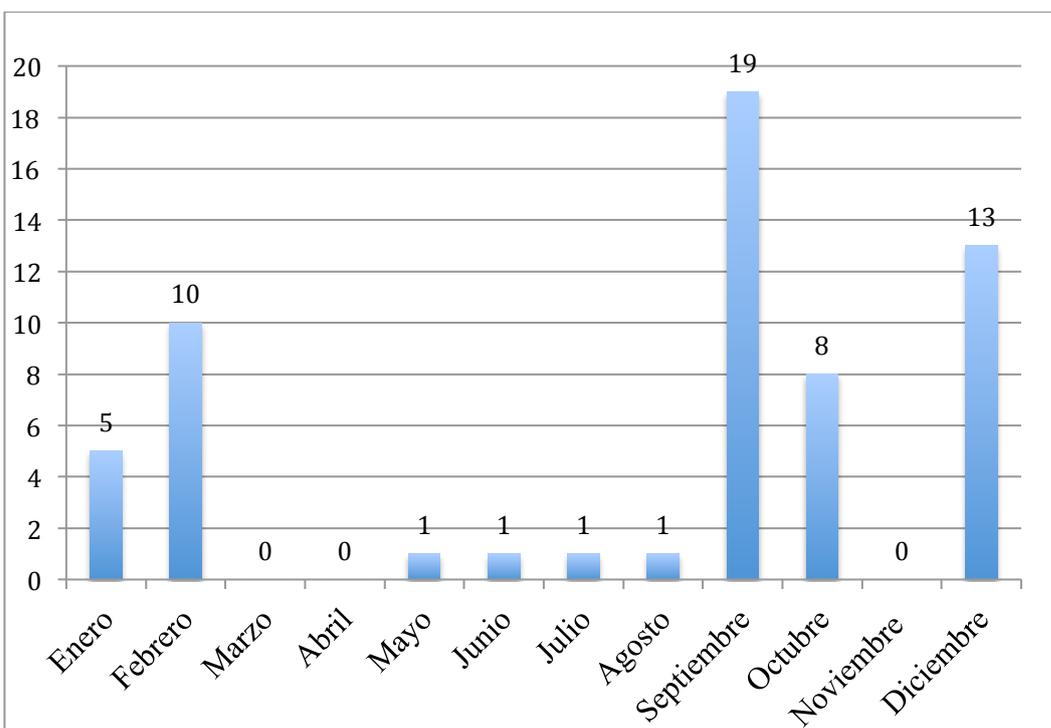
Estas 84 pacientes (todas mujeres) son las primeras pacientes vacunadas frente al VPH en la consulta de Medicina Preventiva del HUSO, y se vacunaron una vez contraída la infección por el VPH.

Fue en julio de 2019 fue cuando se inició la vacunación frente al VPH en la consulta de vacunas del Servicio de Medicina Preventiva.

La distribución por meses de las 25 pacientes vacunadas en 2019, se refleja en el Gráfico N°1:



La distribución por meses de las 59 pacientes vacunadas en 2020 se refleja en el Gráfico N°2:



En enero iniciaron vacunación 5 mujeres y 10 en febrero. En marzo y abril no se vacunó ninguna paciente por el inicio de la pandemia por el SARS-CoV2, que provocó el cierre de consultas y por tanto la vacunación, que se reanudó en mayo, pero fue en septiembre cuando se produjo un aumento significativo en el número de pacientes que iniciaron vacunación.

Variables demográficas: edad y nacionalidad.

La edad de las 84 mujeres incluidas en el estudio osciló entre los 22 y los 61 años y la edad media fue de 40,46 años (DE 9,32 años).

En 2019 la edad media fue de 39,28 (DE 8,45 años) y en 2020 de 40,97 (DE 9,03 años)

No siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$).

El estudio de la nacionalidad de las pacientes vacunadas, reveló que la nacionalidad mayoritaria fue la española, con 62 pacientes (74%). Las 22 pacientes restantes (26%) tenían nacionalidad extranjera:

- 11 mujeres tenían nacionalidad sudamericana:
 - 3 Colombia
 - 3 Perú
 - 3 Ecuador
 - 1 Bolivia
 - 1 Honduras
- 2 mujeres, nacionalidad africana:
 - 1 Nigeria
 - 1 Marruecos
- 9 mujeres, nacionalidad de Europa del Este:
 - 6 Rumanía
 - 2 Ucrania
 - 1 Polonia.

En el Gráfico N°3 se reflejan las 11 nacionalidades de las pacientes incluidas en el estudio:

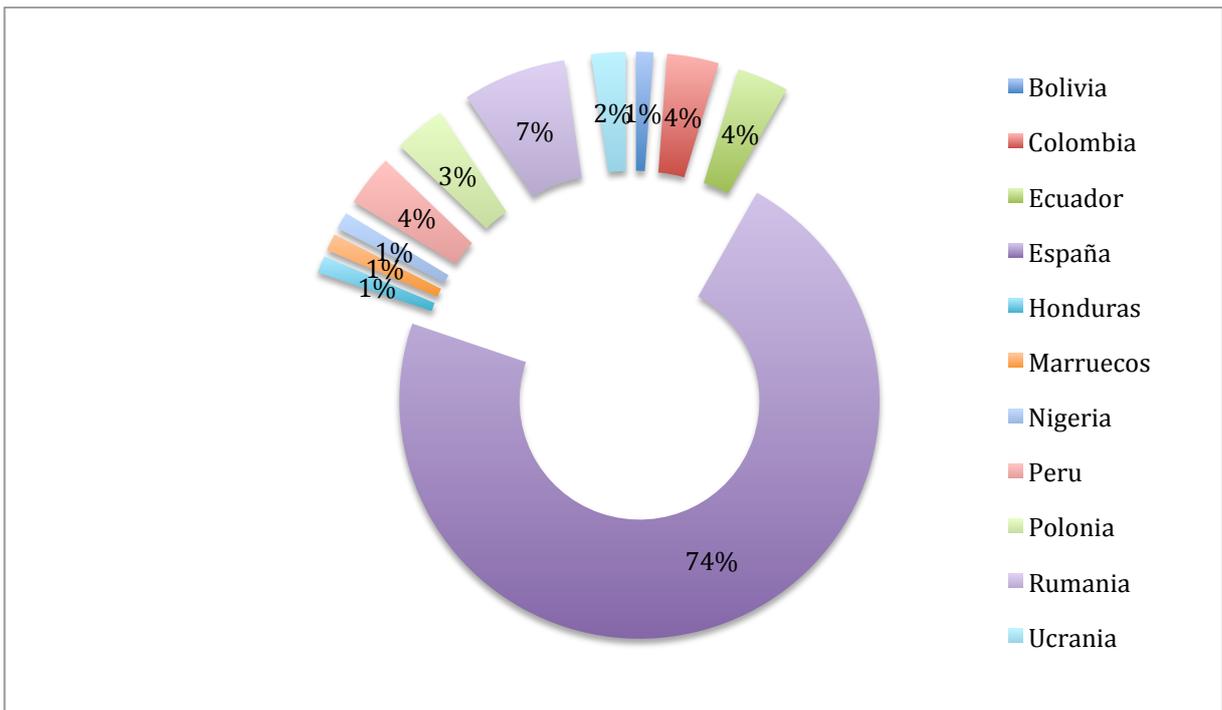


Grafico N°3.

Los resultados en relación a los serotipo/s implicado/s en la infección son los siguientes:

En las 84 pacientes vacunadas, se identificó en la citología en medio líquido:

- Un único serotipo, en 59 pacientes (70%).
- Más de un serotipo, en las 25 pacientes restantes (30%), oscilando el número de serotipos identificados entre 2 y 5:
 - 2 serotipos se identificaron en 12 pacientes.
 - 3 serotipos en 9 pacientes.
 - 4 serotipos en 3 pacientes.
 - 5 serotipos en 1 paciente.

A continuación se presentan los resultados por año estudiado:

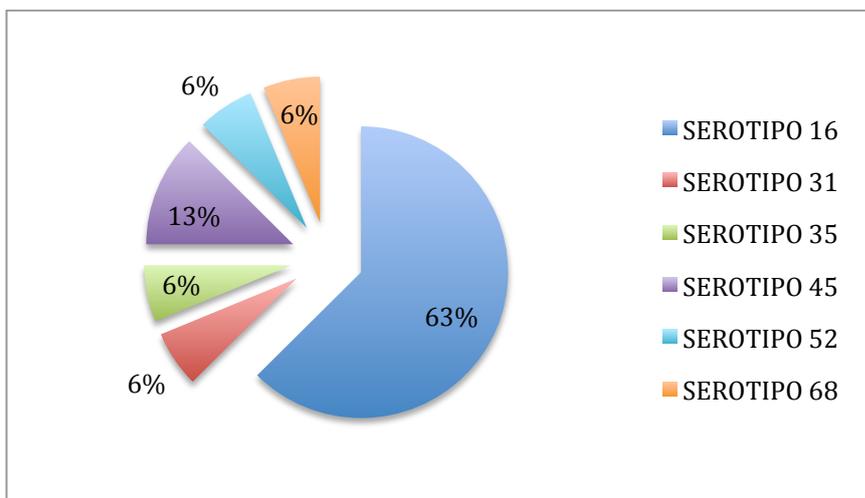
En el año 2019, el número de serotipos y tipos de serotipos implicados en las lesiones de las 25 pacientes vacunadas, son los siguientes:

- En 16 pacientes (64%), se aisló un solo serotipo y todos ellos de alto riesgo:
 - 10 mujeres con el serotipo 16.
 - 2 mujeres con el serotipo 45.
 - 1 mujer con el serotipo 31.
 - 1 mujer con el serotipo 35.
 - 1 mujer con el serotipo 52.
 - 1 mujer con el serotipo 68.

- En las 9 pacientes restantes (36%), se aisló más de 1 serotipo. En la siguiente tabla se refleja el número de serotipos identificados y los serotipos identificados

Nº de serotipos identificados en la citología en medio líquido de las pacientes vacunadas en 2019	Serotipos identificados
2	16 (AR) 31 (AR)
2	31 (AR) 85 (BR)
3	39 (AR), 54 (BR), 58 (AR)
3	16 (AR) 56 (AR) 82 (AR)
3	16 (AR) 31 (AR) 61 (BR)
3	6 (BR) 16 (AR) 66 (AR)
4	16 (AR) 33 (AR) 51 (AR) 52 (AR)
4	6 (BR) 16 (AR) 54 (BR) 61 (BR)
5	53 (BR) 56 (AR) 59 (AR) 61 (BR) 89 (BR)
Total de pacientes: 9	Nº de serotipos identificados: 29

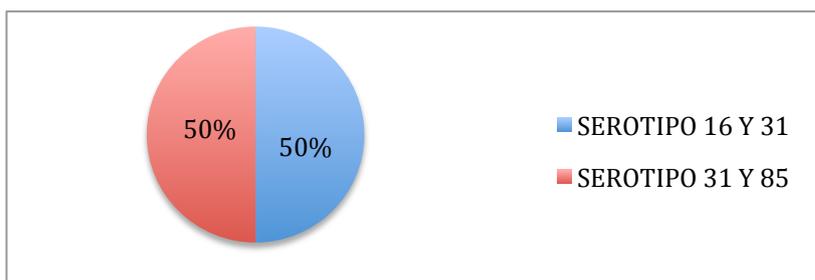
Este grafico muestra el porcentaje de pacientes afectados por cada serotipo:



2 pacientes presentaron combinación de dos serotipos de alto y bajo riesgo:

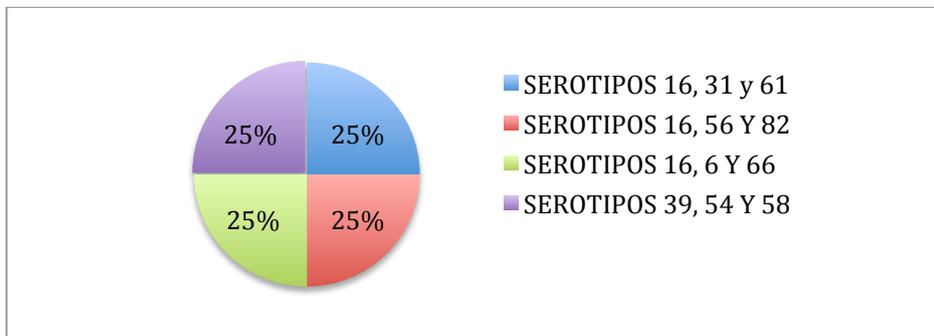
- 1 mujer con los serotipos 16 y el 31 de alto riesgo.
- 1 mujer con los serotipos 31 de alto riesgo y el 85 de bajo riesgo.

Este grafico muestra el porcentaje de pacientes afectados por cada serotipo:



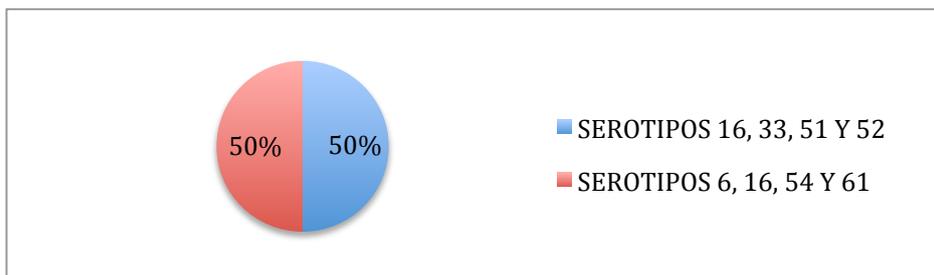
4 pacientes con combinación de tres serotipos de alto y bajo riesgo:

- 1 mujer con los serotipos 16 y 31 de alto riesgo y el 61 de bajo riesgo.
- 1 mujer con los serotipos 16, 56 y 82 de alto riesgo.
- 1 mujer con los serotipos 16 y 66 de alto riesgo y el 6 de bajo riesgo.
- 1 mujer con los serotipos 39 y 58 de alto riesgo y 54 de bajo riesgo.

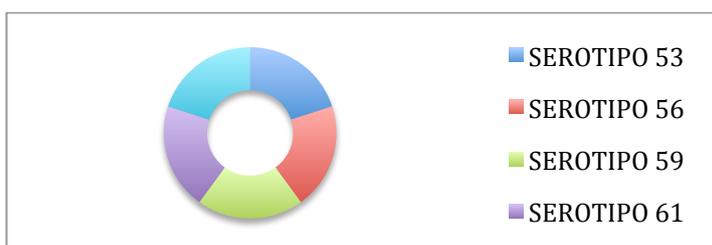


2 pacientes con combinación de cuatro serotipos de alto y bajo riesgo:

- 1 mujer con los serotipos 16, 33, 51 y 52 de alto riesgo.
- 1 mujer con los serotipos 16 de alto riesgo y 6, 54 y 61 de bajo riesgo.



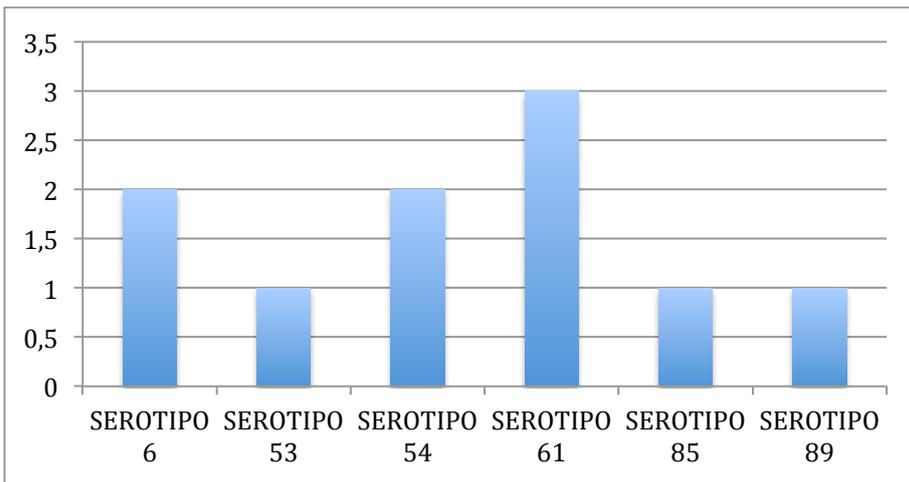
1 paciente presentó combinación de cinco serotipos: 56 y 59 de alto riesgo y 53, 61 y 89 de bajo riesgo.



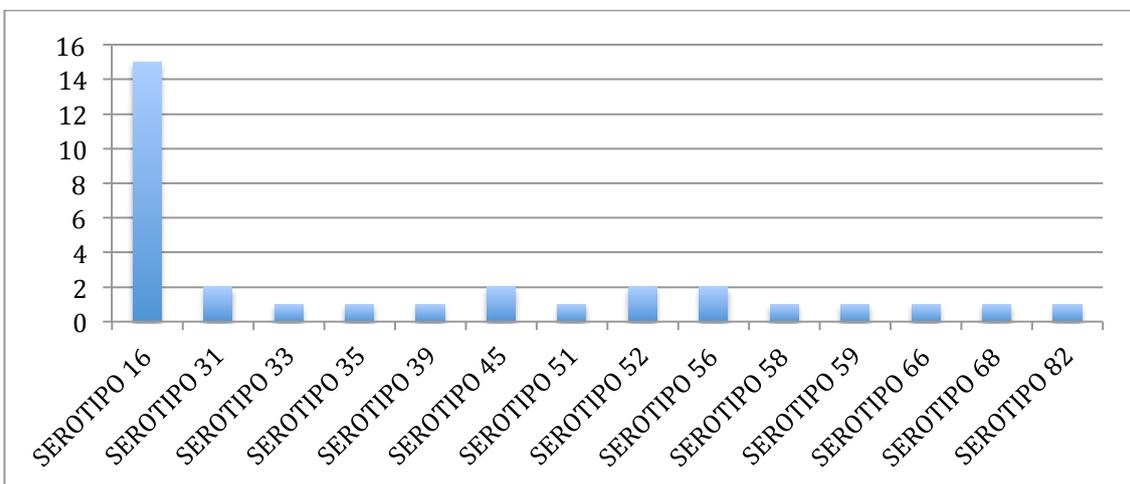
A modo de resumen, en el año 2019, se detectaron 15 serotipos de alto riesgo y 6 de bajo riesgo.

De los de alto riesgo el serotipo 16 es el más frecuente, ya que se detectó en 15 mujeres y en los de bajo riesgo no hay una diferencia tan considerable entre los serotipos.

Este gráfico muestra los serotipos de bajo grado que afectan en este año en relación con el número de mujeres afectadas en este estudio:



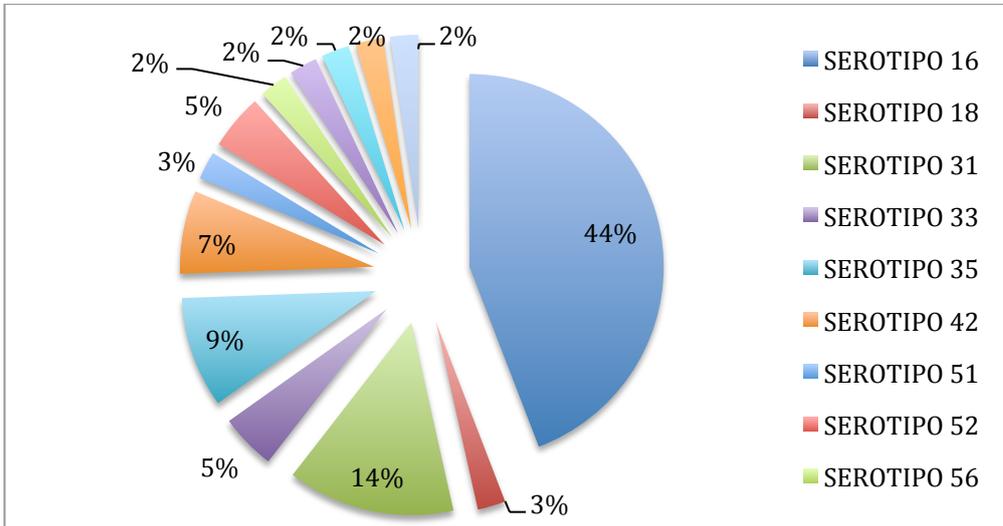
Este gráfico muestra los serotipos de alto grado que afectan en este año en relación con el número de mujeres afectadas en este estudio:



En el año 2020, el número de serotipos y tipos de serotipos implicados en las lesiones de las 59 pacientes vacunadas, son los siguientes:

- En 43 pacientes (73%), se aisló un solo serotipo, algunos de bajo riesgo y otros de alto riesgo:
 - 19 mujeres con el serotipo 16 de alto riesgo.
 - 6 mujeres con el serotipo 31 de alto riesgo
 - 4 mujeres con el serotipo 35 de bajo riesgo
 - 3 mujeres con el serotipo 42 de bajo riesgo
 - 2 mujeres con el serotipo 33 de alto riesgo
 - 2 mujeres con el serotipo 52 de alto riesgo
 - 1 mujer con el serotipo 18 de alto riesgo.
 - 1 mujer con el serotipo 51 de alto riesgo

- 1 mujer con el serotipo 56 de alto riesgo
- 1 mujer con el serotipo 58 de alto riesgo
- 1 mujer con el serotipo 66 de alto riesgo
- 1 mujer con el serotipo 81 de alto riesgo
- 1 mujer con el serotipo 88 de alto riesgo

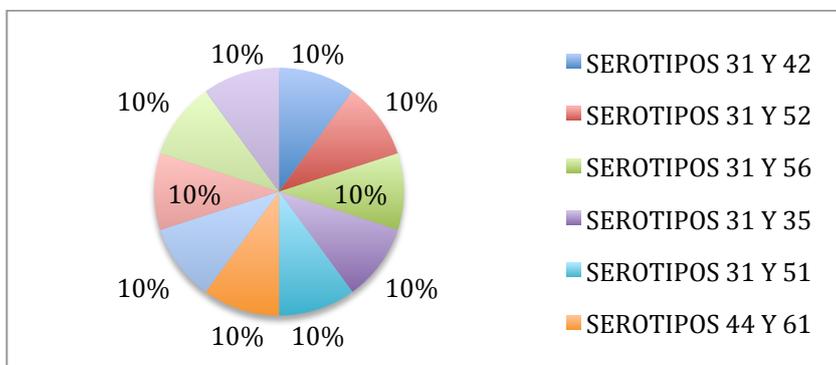


- En las 16 pacientes restantes (27%), se aisló más de 1 serotipo. En la siguiente tabla se refleja el número de serotipos identificados y los serotipos identificados

Nº de serotipos identificados en la citología en medio líquido de las pacientes vacunadas en 2020	Serotipos identificados
2	31 (AR) 42 (BR)
2	44 (BR) 61 (BR)
2	31 (AR) 56 (AR)
2	73 (PAR) 89 (BR)
2	31 (AR), 35 (AR)
2	31 (AR), 51 (AR)
2	31 (AR) 52 (AR)
2	56 (AR) 73 (PAR)
2	6 (BR) 44 (BR)
2	53 (PAR) 61 (BR)
3	16 (AR) 44 (BR) 56 (AR)
3	40 (BR) 44 (BR) 89 (BR)
3	16 (AR) 31 (AR) 56 (AR)
3	44 (BR), 52 (AR), 53 (AR)
3	51 (AR) 53 (PAR) 54 (BR)
4	31 (AR) 35 (AR) 54 (BR) 66 (BR)

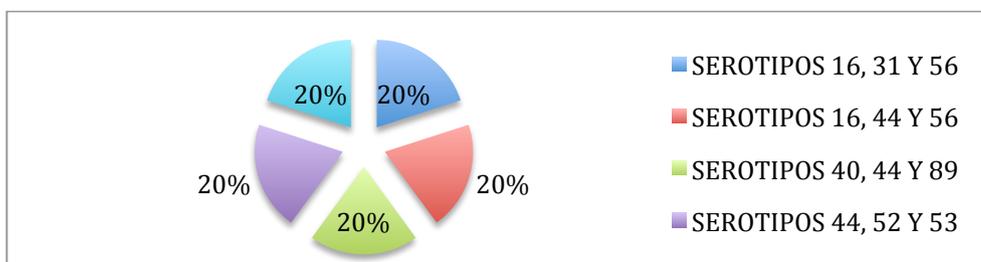
10 pacientes con combinación de dos serotipos de alto y bajo riesgo:

- 1 mujer con el serotipo 31 de alto riesgo y el 42 de bajo riesgo
- 1 mujer con el serotipo 31 y 52 de alto riesgo
- 1 mujer con el serotipo 31 y 56 de alto riesgo
- 1 mujer con el serotipo 31 y 35 de alto riesgo
- 1 mujer con el serotipo 31 y 51 de alto riesgo
- 1 mujer con el serotipo 44 y 61 de bajo riesgo
- 1 mujer con el serotipo 53 y 61 de bajo riesgo
- 1 mujer con el serotipo 56 de alto riesgo y 73 de bajo riesgo
- 1 mujer con el serotipo 6 y 44 de bajo riesgo
- 1 mujer con el serotipo 73 y 89 de bajo riesgo



5 pacientes con combinación de tres serotipos de alto y bajo riesgo:

- 1 mujer con el serotipo 16, 31 y 56 de alto riesgo
- 1 mujer con el serotipo 16 y 56 de alto riesgo y 44 de bajo riesgo
- 1 mujer con el serotipo 40, 44 y 89 de bajo riesgo
- 1 mujer con el serotipo 44 y 53 de bajo riesgo y 52 de alto riesgo
- 1 mujer con el serotipo 51 de alto riesgo y 54 y 53 de bajo riesgo



1 paciente con combinación de cuatro serotipos que son el 31 y 35 de alto riesgo y 54 y 66 de bajo riesgo.

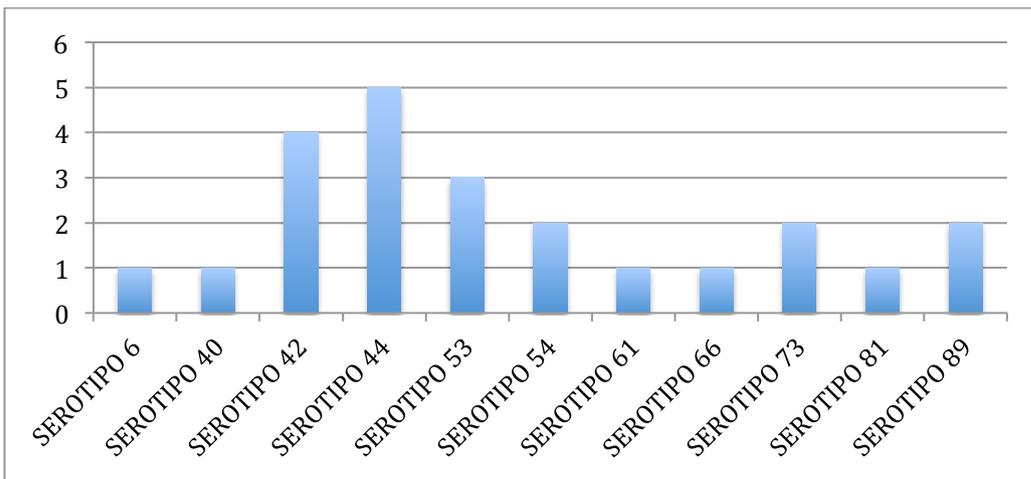


En el año 2020 se detectaron 11 serotipos de alto riesgo y 11 de bajo riesgo. Por lo que se puede apreciar que los serotipos de alto riesgo son en número igual que los de bajo riesgo a diferencia del año anterior.

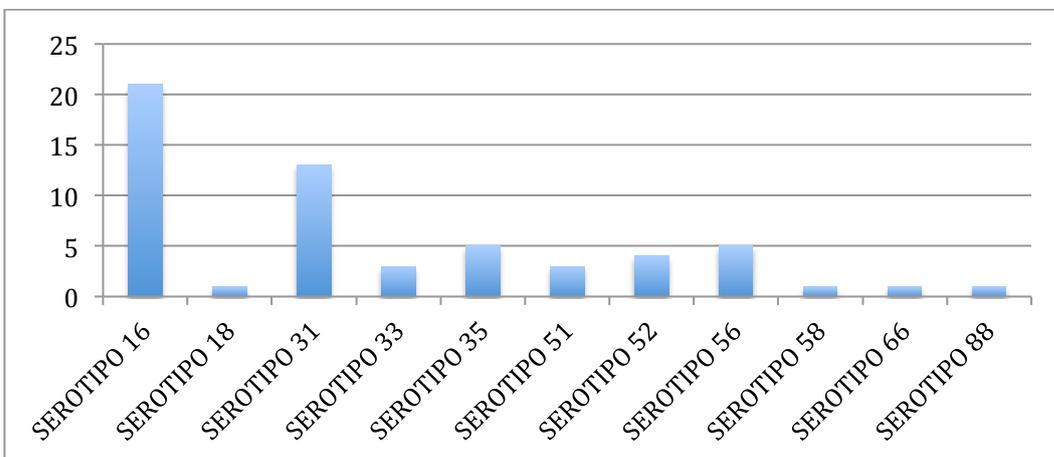
De los de alto riesgo el serotipo 16 aparece en 21 mujeres por lo que es el serotipo que más aparece y en los de bajo riesgo el serotipo 44 es el que más frecuente detectándose en 5 mujeres.

En las siguientes gráficas se reflejan los serotipos de bajo y alto grado detectados en el año 2020.

Esta gráfica muestra los serotipos de bajo grado detectados en el año 2020:



Esta gráfica muestra los serotipos de alto grado detectado en el 2020:



A modo de resumen, en la siguiente tabla se refleja el número de serotipos identificados en los 2 años analizados:

		Año 2019	Año 2020	p>0,05
		Nº de pacientes (%)	Nº de pacientes (%)	
Nº de serotipos identificados	1	16 (64%)	43 (73%)	
	>1	9 (36%)	16 (27%)	
Total		25 (100%)	59 (100%)	

A pesar de ser superior el % de pacientes en las que se identificó un único serotipo en el 2020 (73%) IC95% [60,4%-82,56%] en relación al % que se encontró en 2019 (64%) IC 95% [44,52%-79,75%], esta diferencia no fue estadísticamente significativa

Motivo por el que las pacientes fueron derivadas a Medicina Preventiva

En la interconsulta realizada desde el Servicio de Ginecología al Servicio de Medicina Preventiva constaba que las 84 mujeres incluidas en el estudio fueron derivadas por presentar HSIL (Lesión Cervical de alto grado). Tras la conización, que consta realizada en 79 pacientes (94%), el diagnóstico tras el estudio anatomopatológico se muestra en la siguiente tabla:

Tipo de lesión	Nº (%)
Cervicitis crónica inespecífica	1
Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL, CIN I)	15
Displasia intraepitelial del alto grado (HSIL CIN II)	29
Displasia intraepitelial de alto grado (SIL de alto grado CIN II-III)	16
Displasia intraepitelial del alto grado (HSIL CIN III)	18
Total	79 (100%)

Administración de la vacuna antes o después de la conización.

Se analizó el momento en el que se administró la vacuna en relación a la realización de la conización. En las 79 mujeres en las que consta en la historia clínica de la paciente, la realización de una conización cervical, como tratamiento al HSIL que presentaba la paciente, el inicio de la vacunación se produjo:

- En 34 pacientes (43%), antes de la conización.
- En 45 pacientes (57%), después de la conización.

Tipo de vacuna administrada

En relación al tipo de vacuna utilizada, es importante reflejar que la vacuna con la que se empezó a vacunar en el HUSO en 2019 frente al VPH fue Gardasil4, pero en diciembre de 2019 la Dirección General de Salud Pública de la Comunidad de Madrid, decidió el cambio de suministro de Gardasil4 por Cervarix. Este cambio se transmitió a través de un comunicado firmado por la Directora General de Salud Pública, donde se recomendaba que la serie de vacunación se realizara con la misma vacuna para todas las dosis, pero si se desconocía la vacuna administrada en las dosis previas o ésta no estuviera disponible (como fue el caso que sucedió en diciembre de 2019), podía administrarse una vacuna diferente para completar la pauta de vacunación.

De esta manera, se empezó a suministrar la segunda o tercera dosis, con la vacuna de Cervarix a las mujeres ya vacunadas con una primera o segunda dosis con Gardasil 4.

Analizando el año 2019, de las 25 pacientes que iniciaron la vacunación en este año:

- Un total de 14 pacientes (56%) combinaron dos tipos de vacunas, siendo 3 las combinaciones que se administraron:
 - o 1 dosis de Gardasil 4 + 2 dosis de Cervarix en 1 paciente.
 - o 2 dosis de Gardasil 4 + 1 dosis de Cervarix en 12 pacientes.
 - o 2 dosis de Gardasil 4 + 1 dosis de Gardasil 9 en 1 paciente.
- Las 11 pacientes restantes (44%), decidieron pagar la vacuna de Gardasil 4, y de esta forma completar la vacunación con la misma vacuna.

Analizando el año 2020, de las 59 mujeres que iniciaron la vacunación en este año:

- Un total de 3 pacientes (5%) combinaron dos tipos de vacunas, siendo 2 las combinaciones que se administraron:
 - o 1 dosis de Cervarix + 2 dosis de Gardasil 9 en 2 pacientes.
 - o 1 dosis de Gardasil 4 + 2 dosis de Gardasil 9 en 1 paciente.
- Las 56 pacientes restantes (95%), completaron la vacunación con la misma vacuna:
 - o Cervarix, 43 pacientes.
 - o Gardasil 9, 13 pacientes.

En el año 2020, la mayoría de las pacientes vacunadas, 43 pacientes (73%) iniciaron y finalizaron la vacunación con Cervarix, ya que era y sigue siendo la vacuna disponible para la vacunación frente al VPH en el HUSO.

Comparando el tipo de vacuna utilizada en los 2 años estudiados, se constata cómo el % de pacientes que combinaron vacunas en el año 2019 (56%) es significativamente superior al % de pacientes que combinaron vacunas en 2020 (5%) ($p < 0.01$), y cómo por el cambio de vacuna establecido desde la Comunidad de Madrid, en 2019 la vacuna principalmente administrada fue Gardasil4 y en 2020, Cervarix.

Esta información se resume en la siguiente tabla:

	Nº pacientes (%)	Decisión	Vacuna administrada
Año 2019	14 (56%)	Combinan vacunas	
n=25	11 (44%)	No combinan vacunas	11 (100%) Gardasil4
Año 2020	3 (5%)	Combinan vacunas	
n=59	56 (95%)	No combinan vacunas	43 (76%) Cervarix
			13 (24%) Gardasil 9

Las 25 mujeres que iniciaron vacunación, completaron su pauta de vacunación con 3 dosis en el periodo de estudio, pero de las 59 pacientes que iniciaron vacunación en 2020, la finalizaron durante el periodo de estudio 17 (29%), las 42 restantes (71%) (que iniciaron vacunación a partir de julio de 2020), la finalizaron fuera del periodo de estudio.

El número total de dosis de vacuna administradas en el periodo de estudio analizado fue de 191:

- 59 dosis de Gardasil 4 (31%).
- 101 de Cervarix (53%).
- 31 de Gardasil 9 (16%).

En relación a los efectos secundarios de las vacunas administradas, y teniendo en cuenta que los principales efectos secundarios descritos de las vacunas frente al VPH son:

- Dolor, hinchazón y enrojecimientos en el punto de inyección.
- Síntomas sistémicos como dolor de cabeza (incluso fiebre), cansancio y náuseas.

- Mareo y desmayo, como los efectos secundarios más graves de la vacuna.

De las 84 pacientes incluidas en el estudio, y teniendo en cuenta que sólo se ha podido evaluar la aparición de efectos secundarios tras la administración de la 1ª o 2ª dosis (ya que tras la administración de la 3ª dosis de vacuna, la paciente no se cita en la consulta), 12 (14,3%) informaron haber presentado al menos un efecto secundario tras la administración de alguna dosis administrada, siendo el dolor local en el punto de inyección el efecto secundario presente en todos estos casos (generalmente autolimitado a 24-48 horas, aunque en un caso, el dolor persistió durante una semana), y 6 de estas mujeres, además, presentaron cefalea y cansancio, de 24-48 horas de duración. En ningún caso, se comunicó la aparición de mareos o desmayos tras la vacuna.

DISCUSIÓN:

Según la información recogida en el artículo de Pediatría integral, de J.Marés Bermúdez (21), se recomienda administrar esta vacuna antes de mantener relaciones sexuales en un rango de edad de 9-14 años, pero en este estudio la edad de vacunación es mayor porque se han incluido pacientes ya infectadas por el VPH, dado que esta vacuna también está indicada en pacientes que van a ser conizadas o que han sido conizadas por infección por el VPH, como profilaxis primaria y para evitar recidivas.

En el año 2020, el año del inicio de la pandemia por el SARS-COV-2, se puede apreciar cómo a partir del mes de febrero hasta septiembre sólo se vacunan 4 mujeres frente al VPH, reflejo del cierre de la actividad de la consulta de vacunas del Servicio de Medicina Preventiva.

En cuanto al tipo de vacuna utilizada, el artículo de Pediatría integral escrito por J.Marés Bermúdez (21), indica que los tres tipos de vacunas se usan en España, sin existir una que se use con más frecuencia. En este estudio en cambio, se refleja que la más utilizada es Cervarix, ya que es la vacuna disponible en el Hospital y la paciente no la tiene que pagar, a diferencia de lo que sucede con Gardasil9.

El artículo publicado por Elsevier (25), establece que está indicado administrar las tres dosis de un mismo tipo de vacuna, pero que no hay problema en hacer combinaciones. En este estudio vemos como se dan combinaciones tanto en 2019 con un 56% de pacientes y en 2020 con un 5%, motivado sobre todo por el cambio en el suministro de la vacuna al HUSO desde Salud Pública, a raíz del cambio de vacuna suministrada a partir de 2020.

Este mismo artículo plasma cómo la pauta de 3 dosis sigue considerándose la más efectiva si la vacunación se administra a partir de los 15 años y en pacientes inmunodeprimidos. Este estudio avala esta recomendación, ya que la pauta de vacunación propuesta a todas las pacientes es de 3 dosis.

Por otro lado, este artículo establece que en Europa la pauta de 2 dosis ya está aprobada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Esto es rebatido a día de hoy por otro artículo nuevo publicado por el Instituto del Cáncer (24), que dice que con 1 sola dosis sería suficiente para proteger contra los serotipos 16 y 18 del VPH que causan cáncer.

La administración de la vacuna está descrito según el artículo MedlinePlus (27), que puede dar varios efectos secundarios sobre la zona de la inyección o a nivel sistémico, pero en nuestro estudio en las mujeres vacunadas no se han producido efectos secundarios a nivel sistémico y solo han referido un pequeño % de pacientes síntomas locales.

Según la información recogida en el artículo de Pediatría integral de M.Brotons Agulló y B. Serrano Carro (5), los serotipos que aparecen son más de 120, clasificados en función de su capacidad oncogénica por la agencia internaciones para la investigación del cáncer (IARC-International Agency for Research on Cancer) en:

- Alto riesgo oncogénico: 16, 18 (los más frecuentes) y 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66.
- Bajo riesgo oncogénico: 6, 11 (los más frecuentes) y 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 72, 73, 81.

En este estudio, los serotipos identificados en las mujeres vacunadas son muchos, pero el serotipo 16 de alto riesgo predomina tanto en el año 2019 como en el 2020, tal y como dice la información.

En cambio, en los serotipos de bajo riesgo hay gran variabilidad entre los distintos años estudiados y diferencias en cuanto a la información recogida. En nuestro estudio, en el 2020, el serotipo más prevalente es el 44, sin existir una clara diferencia entre los serotipos en el año 2019.

En cuanto a la conización, lo frecuente y lo recomendable según el artículo de Elsa Urrutia (28) es que está se realice después de la vacunación, en cambio en este estudio, observamos que hay muchas mujeres que se realizan la conización antes de administrarse la vacuna. Este hecho está justificado porque la consulta de vacunación empezó en el mes de julio del 2019 y fue entonces cuando se empezaron a derivar pacientes ya conizadas para vacunación. Por la información proporcionada por el Servicio de Medicina Preventiva, en la actualidad, las pacientes son derivadas a la consulta de vacunación en el momento del diagnóstico y antes de la conización.

CONCLUSIONES:

- La edad media de las mujeres vacunadas es de 40,46 años (DE 9,32 años) y la principal nacionalidad de dichas pacientes es la española, con un 74%.
- El 100% de las pacientes fueron derivadas para vacunación a la Consulta de Medicina Preventiva por una lesión generalmente de alto grado provocada por una infección por al menos 1 serotipo del VPH.
- El serotipo del VPH más frecuente detectado en las citologías en medio líquido realizadas a las pacientes es el serotipo 16, de alto riesgo. Detectándose un único serotipo en el 70% de las pacientes y más de un serotipo en el 30% restante.
- El 43% de las pacientes iniciaron la vacunación antes de la conización y el 57% restante tras ser conizadas.
- Cervarix es el tipo de vacuna administrada más frecuente. El 53% de las dosis de vacunas administradas fueron de esta vacuna.
- Un total de 17 pacientes (20%) combinaron diferentes vacunas y no lo hicieron las 67 pacientes restantes (80%). Siendo significativamente superior el % de pacientes que combinaron vacunas en 2019 (56%) en relación al % de pacientes que lo hicieron en 2020 (5%) ($p < 0,01$).
- La mayoría de las mujeres no han presentado efectos secundarios tras la administración de las vacunas. Sólo el 14,3% transmitieron dolor local en el punto de inyección, cefalea y cansancio, síntomas leves autolimitados a 24-48 horas.

ABREVIATURAS:

- HPV o VPH : Virus del papiloma humano
- ITS: Infecciones de transmisión sexual
- VEB: Virus Epstein-barr
- VPL: Virus-like particles
- VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana
- TC: Tomografía computarizada
- RM : Resonancia magnética
- OMS: Organización mundial de la salud
- LOE: Lesión ocupante de espacio
- LSIL: Lesión intraepitelial escamosa de alto grado
- HSIL: Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado
- AIN: Neoplasia intraepitelial anal
- VaIN: Neoplasia intraepitelial vaginal
- VIN: Neoplasia intraepitelial vulvar
- CIN: Neoplasia intraepitelial cervical
- CCE: Carcinoma de células escamosas
- PCR: Reacción en cadena de la polimerasa
- CAV: Comité asesor de vacunas
- AEP: Asociación española de pediatría
- EMA: Agencia europea de medicamentos
- FDA: Food and drug administration
- IARC: International Agency for Research on Cancer

BIBLIOGRAFIA

1. Borstnar CR, Cardellach F, editores. Farreras Rozman. Medicina Interna. 19.^a ed. Elsevier; 2020.
2. Jin J. HPV infection and cancer. JAMA [Internet]. 2018 [citado el 6 de mayo de 2022];319(10):1058. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2674668>
3. Translate.goog. [citado el 6 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.translate.goog/31360870/>
4. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2016 [citado el 6 de mayo de 2022];2(1):16086. Disponible en: https://jhu-pure-elsevier-com.translate.goog/en/publications/carcinogenic-human-papillomavirus-infection?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=es&_x_tr_hl=es&_x_tr_pto=sc
5. Pediatriaintegral.es. [citado el 6 de mayo de 2022]. Disponible en: https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2020/xxiv08/04/n8-468e1-9_MariaBrotons.pdf
6. Giuliano AR, Anic G, Nyitray AG. Epidemiology and pathology of HPV disease in males. Gynecol Oncol. 2010;117(2 Suppl):S15-9.
7. Merz J, Bossart M, Bamberg F, Eisenblaetter M. Revised FIGO staging for Cervical Cancer - A New Role for MRI. Rofo. 2020;192(10):937-44.
8. Krzowska-Firyeh J, Lucas G, Lucas C, Lucas N, Pietrzyk Ł. An overview of Human Papillomavirus (HPV) as an etiological factor of the anal cancer. J Infect Public Health. 2019;12(1):1-6.
9. Hoff PM, Coudry R, Moniz CMV. Pathology of anal cancer. Surg Oncol Clin N Am. 2017;26(1):57-71.
10. Mirabello L, Clarke MA, Nelson CW, Dean M, Wentzensen N, Yeager M, et al. The intersection of HPV epidemiology, genomics and mechanistic studies of HPV-mediated carcinogenesis. Viruses [Internet]. 2018 [citado el 6 de mayo de 2022];10(2):80. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4915/10/2/80>
11. Adams TS, Cuello MA. Cancer of the vagina. Int J Gynaecol Obstet. 2018;143 Suppl 2:14-21.

12. Adhikari P, Vietje P, Mount S. Premalignant and malignant lesions of the vagina. *Diagn Histopathol (Oxf)*. 2017;23(1):28-34.
13. Hansen BT, Campbell S, Nygård M. Long-term incidence trends of HPV-related cancers, and cases preventable by HPV vaccination: a registry-based study in Norway. *BMJ Open*. 2018;8(2):e019005.
14. Rogers LJ, Cuello MA. Cancer of the vulva. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143 Suppl 2:4-13.
15. Faber MT, Sand FL, Albieri V, Norrild B, Kjaer SK, Verdoodt F. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva. *Int J Cancer*. 2017;141(6):1161-9.
16. Hoang LN, Park KJ, Soslow RA, Murali R. Squamous precursor lesions of the vulva: current classification and diagnostic challenges. *Pathology*. 2016;48(4):291-302.
17. Buchanan TR, Graybill WS, Pierce JY. Morbidity and mortality of vulvar and vaginal cancers: Impact of 2-, 4-, and 9-valent HPV vaccines. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(6):1352-6.
18. Terese Winslow LLC, medical and scientific illustration [Internet]. Terese Winslow LLC, Medical and Scientific Illustration. [citado el 6 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.teresewinslow.com/#/urogenital/>
19. Osazuwa-Peters N, Christopher KM, Geneus C, Rohde R, Walker RJ, Varvares MA. Abstract B58: Assessing university students' sexual risk behavior, knowledge of the human papillomavirus, (HPV), HPV vaccine, and association between HPV and head and neck cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(3 Supplement):B58-B58.
20. Flint PW, Haughey BH, Robbins KT, Regan Thomas J, Niparko JK, Lund VJ, et al. *Cummings otolaryngology E-book: Head and neck surgery, 3-volume set*. 7.^a ed. Elsevier; 2020.
21. Vacunación frente al virus del papiloma humano y adolescencia [Internet]. *Pediatriaintegral.es*. [citado el 6 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2015-12/vacunacion-frente-al-virus-del-papiloma-humano-adolescencia/>
22. *Pediatriaintegral.es*. [citado el 6 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2015/xix10/06/tabla3.JPG>
23. Nazzal Nazal O, Cuello Fredes M. Evolución histórica de las vacunas contra el Virus Papiloma Humano. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2014;79(6):455–8.

24. Una sola dosis de la vacuna contra el VPH ofrece protección a largo plazo [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. 2020 [citado el 6 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2020/una-dosis-vacuna-vph-ofrece-proteccion-largo-plazo>
25. Bruni L, Serrano B, Bosch X, Castellsagué X. Human papillomavirus vaccine. Efficacy and safety. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2015 [citado el 6 de mayo de 2022];33(5):342–54. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-vacuna-frente-al-virus-del-S0213005X15001408>
26. Vacuna contra el VPH [Internet]. Medlineplus.gov. [citado el 6 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/007436.htm>
27. Vacuna contra el VPH (virus del papiloma humano): Lo que usted necesita saber [Internet]. Medlineplus.gov. [citado el 6 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/007648.htm>
28. Conización cervical como tratamiento del virus del papiloma humano y su relación con el cáncer de cuello uterino [Internet]. Ocronos - Editorial Científico-Técnica. 2021 [citado el 6 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://revistamedica.com/conizacion-cervical-vph/>