

**UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI**  
**Facultat d'Infermeria**



**VACUNA CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO:  
EFICACIA Y SEGURIDAD**

Treball de Fi de Grau en Infermeria

**Sara Iglesias Pardo**

**Amanda Latorre Escriche**

**Dirigit per la Dra. M<sup>a</sup> Inmaculada de Molina Fernández**

Tarragona, 2017



*Quisiéramos mostrar en este capítulo nuestro reconocimiento a nuestra tutora y Dra. M<sup>a</sup> Inmaculada de Molina Fernández por habernos guiado y ayudado en la elaboración de este trabajo.*

*Por último, un agradecimiento muy especial por la paciencia, ánimo y comprensión brindados por nuestra familia y amigos.*

*A todos ellos, muchas gracias.*

## Índice

1. Justificación del tema.....	Pág. 5
2. Introducción.....	Pág. 8
3. Objetivos.....	Pág. 10
4. Metodología.....	Pág. 11
5. Marco teórico y conceptual:	
5.1. Enfermedad de transmisión sexual.....	Pág. 13
5.2. Epidemiología y prevalencia.....	Pág. 14
5.3. Etiología del VPH.....	Pág. 16
5.4. Mecanismo de transmisión de la infección.....	Pág. 18
5.5. Patogenia y cáncer de cérvix.....	Pág. 19
5.6. Manifestaciones clínicas y diagnóstico.....	Pág. 22
5.7. Prevención y factores de riesgo en la infección por el VPH.....	Pág. 24
5.7.1. Prevención primaria.....	Pág. 26
5.7.2. Prevención secundaria.....	Pág. 27
5.7.3. Prevención terciaria.....	Pág. 28
5.8. Vacunación contra el VPH.....	Pág. 29
6. Resultados y Discusión:	
6.1. Evidencia disponible sobre la eficacia de la vacuna.....	Pág. 32
6.2. Evidencia disponible sobre la seguridad de la vacuna.....	Pág. 37
6.3. Posicionamiento de sociedades científicas y organismos gubernamentales ante la vacunación contra el VPH.....	Pág. 49
6.4. Tabla de resultados:	
6.4.1. Resultados sobre la eficacia de la vacuna.....	Pág. 52
6.4.2. Resultados sobre la seguridad de la vacuna. ....	Pág. 54
7. Conclusiones.....	Pág. 57
8. Aplicaciones prácticas a partir de los resultados obtenidos.....	Pág. 58
9. Bibliografía.....	Pág. 59
10. Anexos.....	Pág. 69

## 1. Justificación del tema

La infección por virus del papiloma humano (VPH) representa una de las infecciones de transmisión sexual más común que resulta de gran trascendencia a nivel sanitario y epidemiológico por sus más de 150 tipos virales con potencial patogenicidad oncológica.

Una de las razones por la que este virus ha cobrado un gran interés reside en la asociación etiológica de alguno de sus tipos con el desarrollo de cáncer, siendo el cáncer de cérvix<sup>1</sup> la expresión clínica más relevante (el VPH es la causa del 100% de los casos de éste). A nivel mundial, se estima que es el responsable del 5'2% de todos los cánceres, aunque su contribución en los países desarrollados baja al 2'2%.

Otro punto que hace que el VPH necesite atención desde el punto de vista sanitario es que tanto el hombre como la mujer pueden ser portadores asintomáticos y por lo tanto vehículos y transmisores de la infección. Se calcula que un 80% de las mujeres se habrán infectado, por algún tipo de VPH, a lo largo de toda su vida.

Vemos entonces el gran impacto epidemiológico de este virus. A nivel europeo, se detecta una prevalencia media de infección del 8'2%, siendo ésta mayor en mujeres jóvenes.

Hablamos pues de un tipo de cáncer que resulta ser el cuarto más presente en Europa y el segundo más prevalente en mujeres de entre 14 y 44 años, con una supervivencia media de unos diez años en países desarrollados y de cinco en el resto.

Hace casi diez años se empezó a comercializar una vacuna contra el VPH. Tras su comercialización, se puso en marcha prácticamente en todo el territorio nacional, una campaña vacunal contra una enfermedad bastante desconocida por la población de a pie.

Surgieron diferentes opiniones, tanto sociales como profesionales, en respuesta a la rápida introducción de la vacuna en el calendario oficial sin saber o conocer aún sus posibles efectos secundarios al tratarse de una vacuna reciente. Además, se dieron casos de efectos adversos graves e incluso muertes que hicieron despertar cierto rechazo y miedo hacia la vacuna. La controversia estaba servida.

A día de hoy, todavía surgen dudas en la población sobre la eficacia y seguridad de la vacuna contra el virus del papiloma humano. Este hecho ha ocasionado que haya una

---

<sup>1</sup> (1) El cérvix se define como la porción inferior del útero delimitado por arriba por el istmo y protruye en la vagina. Tiene una dimensión de 2'5 y 3 cm (mayor en la múltipara) y se ubica hacia atrás en forma oblicua. Se divide en exocérvix (porción vaginal) y endocérvix (el canal).

disminución del uso de estas vacunas en comparación a otras vacunas oficiales y la controversia que rodea la seguridad de ésta ha llevado a que algunos profesionales de la salud y padres rechacen la recomendación de administración de la vacuna a las niñas a las que va dirigida.

Indagando un poco sobre la realidad de la vacuna, hemos visto como a pesar de los esfuerzos y recomendaciones de las agencias públicas de los distintos países donde ésta se incluyó en sendos programas vacunales, ha habido una baja adherencia en su administración. El motivo principal por el que se opta a la no vacunación es por la preocupación en torno a los posibles efectos adversos que produce.

Incluso hemos visto que a nivel social, tras la aparición de efectos secundarios graves, se han llegado a formar asociaciones de personas afectadas por la vacuna del papiloma, con el fin de ser reconocidas por las autoridades sanitarias como tal y dar voz a las afectadas.

A partir de éstas, se han emitido diversos documentales en los cuales las jóvenes expresan su malestar con frases como (2):

*“Me siento atrapada en un cuerpo que no es el mío, el cuerpo de una mujer muy vieja”*

*“Me mareo mucho y me siento físicamente mal, nunca me había sentido así antes”*

*“De repente mi brazo o pierna se quedaban paralizados, y después mi cabeza, cara y otras partes del cuerpo”.*

Por otra parte, basándonos en la mayoría de evidencias científicas, parece que ambas vacunas son seguras, no obstante, nos encontramos que, a nivel social, la realidad es otra. Nos sorprende también conocer que en algunos países tras una recomendación inicial fue suspendida su administración.

Por lo que queremos saber si esta posición de rechazo a la vacuna es consecuencia de mera rumorología o realmente hay evidencia de efectos secundarios asociados a ella.

Un factor que nos ha influido en la elección de la temática es la desigualdad de oportunidades que existe en las jóvenes que, como nosotras, nos vemos desprovistas de información y que nos vemos afectadas por nuestra edad y condición sexual. Además de poder vacunarnos por nuestra cuenta a un alto coste económico, lo cual no será asumible para todo el mundo.

Otro motivo de peso, es que como enfermeras que seremos el día de mañana, una de nuestras tareas será llevar a cabo la prevención y la educación sanitaria en nuestra población. Y como agentes de salud nos disponemos a poder informar con rigor científico a la población para así poder ayudarles en la toma de decisiones respecto a esta vacuna. Por lo que, esperamos que el día de mañana la juventud esté bien informada en todos los ámbitos del virus del papiloma humano y que los números de la incidencia en un futuro empiecen a disminuir.

Con esta revisión bibliográfica pretendemos exponer de manera clara y concisa las dos realidades de la vacuna.

## 2. Introducción

La asociación entre el virus del papiloma humano y el cáncer de cérvix fue sugerida sobre la década de los 70 (3). La detección de genotipos oncogénicos o VPH-AR en muestras se produce prácticamente en el 100% de los cánceres de cérvix. Por lo que la evidencia epidemiológica sobre la causalidad y el carácter de agente etiológico del VPH para el desarrollo de cáncer de cérvix (en una fracción atribuible de casi el 100%), ha sido constatada, evidenciada y generalizada desde hace dos décadas, también hay evidencias de asociación con otros cánceres anogenitales y orofaríngeos y papilomatosis respiratoria (3, 4).

Con el objetivo de reducir la carga de enfermedad relacionada con el VPH era predecible el inminente desarrollo de vacunas para su prevención. Hecho amparado por los amplios beneficios resultantes de los programas de vacunación para controlar enfermedades transmisibles, llegando incluso a la erradicación de algunas, tales como la poliomelitis, tos ferina, sarampión y viruela (5).

Presentamos a continuación la definición de vacuna propuesta por la OMS: *“Se entiende por vacuna cualquier preparación destinada a generar inmunidad contra una enfermedad estimulando la producción de anticuerpos. Puede tratarse, por ejemplo, de una suspensión de microorganismos muertos o atenuados, o de productos o derivados de microorganismos. El método más habitual para administrar las vacunas es la inyección, aunque algunas se administran con un vaporizador nasal u oral”* (6).

El desarrollo de vacunas profilácticas frente al VPH comenzó hacia el 1993 gracias al descubrimiento de la capacidad de autoensamblaje de L1, una de las proteínas estructurales del virus. Esta vacuna, es la segunda, por detrás de la hepatitis B, que se postula para la prevención de un tipo de cáncer, y la tercera, después de la hepatitis A y B, que puede prevenir una enfermedad transmisible de tipo sexual que en este caso resulta ser la más común a nivel mundial (7).

La identificación del papel del VPH en el desarrollo de lesiones premalignas y malignas ha sido clave para que se establezcan políticas de prevención en diversos países mediante la inclusión de la vacuna en sendos programas nacionales de vacunación (5).

A nivel global, a finales del 2013, más de 40 países introdujeron la vacuna contra el virus VPH en sus programas vacunales (de los cuales sólo tres son países en vías de desarrollo). La población diana para la mayoría de estos países son niñas de entre 9 a

13 años, sin embargo, hay algunos países que ofrecen la vacunación a adolescentes de más edad (sobre los 18 años) (8).

La vacuna contra el VPH está disponible como parte de los programas de inmunización sistemática en 45 países, en su mayoría de ingresos altos y medianos. La vacunación contra el VPH podría prevenir la muerte de más de 4 millones de mujeres en la próxima década en los países de ingresos bajos y medianos, donde se concentran la mayoría de los casos de cáncer de cérvix, si se logra alcanzar una cobertura vacunal del 70% (9).

A nivel nacional, en enero del 2007 se presentó la vacuna, poco después, el 19 de septiembre del mismo año se aprobó su comercialización y finalmente, el 10 de octubre se incluyó en el calendario del Sistema Nacional de Salud (10).

La vacunación contra el VPH es una intervención de gran magnitud en salud pública, que afecta a un gran porcentaje de población y cabe destacar que la mayoría de este porcentaje lo representan menores de 9 a 13 años de edad aparentemente sanas. De igual manera afecta en otros ámbitos, como el económico, debido al presupuesto que supone su implementación y, como cualquier producto farmacéutico, las vacunas pueden generar reacciones adversas. Por norma general éstos son de gravedad menor, pero en algunos casos puede ocurrir que haya reacciones serias que puedan derivar en consecuencias sanitarias significativas. Asimismo, como las vacunas se administran a personas sanas, están sometidas a un mayor estándar de seguridad comparándolas con otros medicamentos (4,11).

Cabe mencionar también que en España la implantación de dicha vacuna en el calendario vacunal suscitó y generó posturas opuestas, tanto a nivel público como profesional, por su rápida inclusión, la falta de evidencias científicas en el papel de prevención directa del cáncer de cérvix y sobre todo por la corta duración de los ensayos clínicos sin conocer por aquel entonces la repercusión real y los efectos adversos que podía generar su administración (10).

Por los citados aspectos, se vuelve fundamental contar con información sólida para la toma de decisiones acerca de la vacunación (4).

### **3. Objetivos**

Objetivo general:

- Identificar los aspectos relevantes, conocidos, desconocidos y controvertidos que rodean al virus del papiloma humano, su impacto en la salud y la vacuna.

Objetivos específicos:

- Exponer los efectos adversos de la vacuna contra el VPH.
- Mostrar la evidencia disponible en torno a la seguridad y eficacia de la vacuna.
- Entender el porqué de la baja adhesión a la vacuna en comparación a otras vacunas del calendario oficial.

#### **4. Metodología**

Para la realización del contenido teórico de este trabajo se ha llevado a cabo una extensa búsqueda consultando diferentes libros, buscadores, bases de datos y revistas electrónicas a través de las palabras clave Virus del Papiloma Humano (VPH, HPV), cáncer de cérvix (cancer of cervix), vacuna del VPH (HPV vaccine), reacciones adversas (side effects), eficacia (effectiveness), seguridad (safety) y controversia (controversy).

La búsqueda se ha realizado durante los meses comprendidos de septiembre a diciembre de 2016 y abarcó documentos primarios tales como artículos originales y documentos secundarios como revisiones sistemáticas, artículos de revisiones y meta-análisis tanto en español como en inglés. Como buscadores se han utilizado Google Académico y la página web del CRAI. También se han revisado diversas bases de datos como Elsevier, MedLine, Scielo, US National Library of Medicine, National Institutes of Health (PubMed). Las revistas electrónicas sobre ciencias de salud empleadas durante la elaboración del trabajo han sido Nursing's for womans Health, Molecular Biology and Evolution, Obstetrics & Gynecology y Sexual & Reproductive Healthcare.

Además se han consultado otras fuentes amparadas científicamente como son: Organización Mundial de la Salud (OMS), Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC), Asociación de Microbiología y Salud (AMYS), Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), Asociación Española de Pediatría (AEP), Institut Català d'Oncologia (ICO), Fundación para el Desarrollo de Enfermería (FUDEN) y Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Tras una primera revisión del material bibliográfico adquirido, se focalizó la búsqueda en aquellos artículos que trataban sobre la seguridad y eficacia de la vacuna, sus posibles efectos adversos y aquellos que se sospecha que están asociados a su administración a nivel global y la repercusión que ha ocasionado la aparición de efectos secundarios por parte de las autoridades sanitarias en los distintos países.

Los criterios de inclusión aplicados para la selección de información son documentos o artículos publicados a partir de 2007 (año en que se introdujo la vacuna en el mercado). No obstante, para la controversia vacunal, tema principal, se ha acotado este período a los publicados en los últimos cinco años.

Durante la búsqueda bibliográfica se han presentado ciertas limitaciones, dada la reciente incorporación de la vacuna al no existen aún suficientes estudios que hablen sobre su eficacia y efectos adversos. Otra limitación ha sido la escasez de estos estudios en España y algunos de ellos se localizaban en páginas de pago.

## **5. Marco teórico y conceptual**

### **5.1. Enfermedad de transmisión sexual**

Las enfermedades de transmisión sexual (ETS) son aquellas que se transmiten principalmente durante las relaciones sexuales, aunque también pueden pasar de madre a hijo durante el embarazo o el parto, durante las transfusiones sanguíneas o trasplantes de tejidos y órganos, así como ocasionalmente por otras vías no sexuales. Existen más de 30 agentes patógenos bacterianos, víricos y parasitarios que pueden transmitirse por vía sexual (12).

Las ETS se consideran una epidemia en gran parte del planeta, incluso en países desarrollados. Todos los días, casi un millón de personas contraen una infección de transmisión sexual. Los cambios sociales, el crecimiento de la población y la migración han favorecido el riesgo de contraer una enfermedad de este tipo. Son uno de los problemas que más afectan a la sociedad (12).

En el caso del VPH se infectan más de la mitad de las personas sexualmente activas, provocando grandes problemas de salud, como síntomas agudos, infecciones crónicas y graves consecuencias a largo plazo, como infertilidad, embarazo ectópico, cáncer de cérvix y defunciones prematuras de lactantes y adultos (12).

El hecho de que la infección se propague, depende de que las personas que están infectadas adquieran nuevos compañeros sexuales tras su contagio. La infección por VPH persiste y se transmite durante meses e incluso años, aunque exista una tasa baja de cambio de pareja, es suficiente para mantener la transmisión (13).

La adolescencia y el comienzo de la edad adulta son las edades de mayor riesgo para contraer una ETS. Por eso, como en otros ámbitos médicos, la exploración clínica y el diagnóstico son esenciales para una correcta prevención y tratamiento.

Muchas ETS parecen transmitirse de manera más eficaz de hombre a mujer que a la inversa, esto probablemente se deba a que el área de exposición es mayor en la mujer. La vagina prolonga el tiempo de exposición a las secreciones infecciosas, ya que actúa como un reservorio y el riesgo de traumatismo durante el coito es mayor en la mujer que en el hombre. Además, las mujeres suelen presentarse más frecuentemente asintomáticas ante las infecciones e incluso tienen más riesgo de secuelas permanentes o de larga duración (13).

## 5.2. Epidemiología y prevalencia VPH

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la infección por virus del papiloma humano representa una de las infecciones víricas de transmisión sexual más común del tracto reproductivo (14,19).

El VPH se transmite por vía sexual, no se necesita penetración durante la relación sexual para su transmisión, pues se produce a través del contacto con las superficies mucosas y cutáneas de sujetos previamente infectados por cualquiera de los tipos del virus (14).

El riesgo estimado de contagio tras una relación sexual con una persona infectada sin protección, oscila entre el 40 y 80% (15).

En la mayoría de casos de infección, ésta es transitoria, se resuelve de manera espontánea y de manera distinta entre hombres y mujeres, en los primeros desaparece a los 6-12 meses mientras que en las segundas este período tarda entre 12 y 24 meses. No obstante, en un 3-10% de mujeres infectadas por ciertos tipos de VPH esta infección persiste y puede llevar al desarrollo de algún tipo de neoplasia (14,15).

Este virus cuenta con más de 150 tipos virales de gran potencial oncológico. De ahí deriva su clasificación, definida por su alto o bajo riesgo oncológico; siendo el VPH 16 y 18 los causantes principales del cáncer de cérvix, vulva, vagina, ano y pene, por lo tanto, los más carcinogénicos, frente al VPH 6 y 11 que producen más del 90% de las verrugas genitales, condilomas y displasias cervicales leves (15, 16, 17, 19).

Epidemiológicamente, este virus produce importantes consecuencias sanitarias a escala mundial, por su ya conocida asociación etiológica de algún tipo de virus con el desarrollo de cáncer, siendo el cáncer de cérvix la expresión clínica más relevante (el VPH es la causa del 100% de los casos de éste). A nivel mundial, se estima que es el responsable del 5'2% de todos los cánceres, aunque su contribución en los países desarrollados baja al 2'2% (16).

Su trascendencia es tal, que tanto hombres como mujeres pueden ser portadores asintomáticos y por lo tanto vehículos y transmisores de la infección. Se calcula que un 80% de las mujeres se habrán infectado por algún tipo de VPH a lo largo de toda su vida. Algunas de esas personas infectadas podrían tener infecciones recurrentes (14).

Vemos entonces el gran impacto epidemiológico de este virus. En Europa, se detecta una prevalencia media de infección del 8'2%, siendo ésta mayor en mujeres jóvenes.

En España, se llevó a cabo un estudio llamado CLEOPATRE para estimar la prevalencia global y estratificada por edad de esta infección y poder ver los tipos de virus más frecuentes. Según los datos de este estudio, la prevalencia de este virus se sitúa en el 14'3% de las mujeres de entre 18 y 65 años, alcanzando su pico más alto en un 30%, en el subgrupo que engloba los 18 y 25 años. Dicha tasa se reduce a partir de esta edad para volver a elevarse de nuevo a partir de los 45-50 años (15, 18).

Otros datos que se pudieron obtener de este estudio fueron los hábitos y conductas sexuales de las mujeres españolas. Se ha observado como éstos han ido cambiando a lo largo de los años y según grupo de edad.

Se estimó que hay un mayor número de compañeros sexuales y que hay un inicio cada vez más precoz en las relaciones sexuales; la media de edad se ha reducido en 5'8 años, pasando de los 22'7 años a 16'9 años (18).

El cambio en la conducta sexual es de gran importancia en este tema, ya que también se ha observado que la prevalencia del VPH es directamente proporcional al número de parejas sexuales. Traduciendo este hecho numéricamente, la prevalencia en mujeres monógamas es del 8'9% versus a un 44'6% en mujeres que declaran 10 o más parejas sexuales (15, 17, 18).

Por otra parte, en hombres esta prevalencia es más elevada, con una tasa media del 65%, manteniéndose estable a lo largo de los diferentes grupos de edad (15).

Viendo la repercusión que tienen estas cifras de tasas de infección en su consecuencia clínica más patogénica, hablamos de que, según el Institut Català d'Oncologia (ICO), cada año se diagnostican unos 500.000 casos de cáncer de cérvix en todo el mundo, de los cuales casi la mitad fallecen. Y por lo que en España se refiere, hay alrededor de 2.100 casos acabando con unas 700 defunciones por año (16, 17).

Nos encontramos frente a un tipo de cáncer que resulta ser el cuarto más presente en Europa y el segundo más prevalente en mujeres de entre 14 y 44 años, con una supervivencia media de unos diez años en países desarrollados y de cinco en otros (16).

### 5.3. Etiología del VPH

El virus del papiloma humano pertenece a la familia Papillomaviridae. Este género se conoce desde la antigüedad, pero se describió por primera vez hacia los años 30. Tal es su magnitud, que llega a infectar a la mayoría de mamíferos y aves (19, 20).

Son virus pequeños con ADN de doble cadena circular. Tienen un diámetro aproximado de 52-55nm. Disponen de una cubierta o cápside icosaédrica que envuelve el genoma, la cápside viral está organizada en 72 capsómeros. Cada uno de estos capsómeros está compuesto por dos proteínas estructurales; la proteína estructural principal (L1), que representa el 95% de la estructura total del virión, y L2, una proteína estructural menor (14, 19, 20).

El genoma del VPH está formado por dos tipos de genes; aquéllos que se codifican durante las etapas tempranas de la infección, denominados genes tempranos o genes E (*early* en inglés) y por los codificados en las etapas tardías en el ciclo de replicación del virus, denominados tardíos o L (*late* en inglés). Dentro de los genes E hay seis tipos (E1, E2, E4, E5, E6 y E7) y se encargan de codificar aquellas proteínas que forman parte del proceso de replicación y regulación viral. Mientras que los genes L (conformados por los ya nombrados L1 y L2) codifican las proteínas estructurales de la cápside viral (21).

La cápside envuelve al ADN del virus, protegiéndolo así, de la posible degradación y ayudándolo a establecer con éxito una unión con la célula huésped.

La infección por este virus ocurre a través de abrasiones y microheridas en el tejido epitelial, estas lesiones dejan expuestas las células de la capa basal y de esta forma se facilita la entrada de partículas virales, estas partículas infectan a células poco diferenciadas de la capa y se une a ellas a través de un receptor de membrana. Una vez dentro, el ciclo del virus se une al programa de diferenciación de las células y aprovechando la maquinaria celular se replica y propaga dado que cuando estas células infectadas se han diferenciado, migran hacia capas suprabasales y produciendo viriones que se acumulan dentro del núcleo de éstas (19,21).

Una vez dentro del organismo, la infección puede clasificarse en tres estadios; latente, subclínica o clínica. El hecho que pase de una fase a otra depende de diversos factores no muy conocidos todavía, de etiología tanto endógena como exógena. Algunos de estos factores que se conocen son la inmunodepresión local o general, el tabaquismo, la toma prolongada de anticonceptivos hormonales (superior a 5 años), multiparidad y el tipo de VPH (14,19).

Puede suceder también que el virus en estado latente o silente sea eliminado por el propio organismo y de igual forma, puede mantenerse en este estado durante meses o años. En esta fase de la infección no existe alteración ninguna, ni citológica ni clínica y se detecta mediante técnicas de biología molecular, y se ve como el virus permanece en el núcleo de las células basales replicándose establemente (episoma) pero sin producir virus infeccioso.

De igual manera pasa en la infección subclínica, pero su detección se realiza mediante la colposcopia o técnicas de examen microscópico.

En la última fase, la infección clínica o productiva, el virus dispone de genes tempranos en la capa basal y de tardíos en capas suprabasales, produciendo partículas infecciosas, que interfieren con las proteínas reguladoras del crecimiento normal y propiciando múltiples mutaciones (14, 19).

Dentro de esta familia, se han podido identificar más de 200 genotipos diferentes en la especie humana (Tabla 1). Estos tipos tienen un tropismo diferenciado; se dividen en:

- Genotipos epidermotropos o cutaneotrópicos: tienen afinidad para infectar cualquier epitelio escamoso, una vez infectado pueden causar diversas lesiones cutáneas tales como verrugas vulgares, neoplasias benignas o papilomas, laríngeos y orofaríngeos.
- Genotipos mucosotrópicos o mucosales (aproximadamente unos 40), con capacidad para infectar el tracto genital y anal en ambos sexos.

Existe una clasificación dentro de los genotipos mucosales, ésta va en función del potencial oncogénico del tipo de virus (14, 19, 20, 21, 22, 23).

- Virus de alto riesgo u oncogénicos (VPH-AR): tal y como su nombre indica, tienen capacidad de desarrollar lesiones neoplásicas y cáncer anogenital. Se han hallado hasta 15 genotipos y de éstos los tipos 16 y 18 son los más destacados dado que son los causantes de aproximadamente el 70% de los cánceres de cérvix. Otros reconocidos son el 45, 31, 33 y 52.
- Virus de bajo riesgo (VPH-BR): se asocian con lesiones benignas (verrugas genitales o condilomas) en ambos sexos. Los tipos 6 y 11 causan el 90% de las verrugas.

<b>Tipos de VPH</b>	<b>Mucosos</b>	<b>Alto Riesgo-</b> Genotipo: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 67-69, 73, 82, 83 <b>Bajo riesgo-</b> Genotipo: 6, 11, 13, 26, 30, 32, 34, 40-55, 53-55, 62, 64, 66, 70, 72, 81
	<b>Cutáneos</b>	Genotipo: 1, 2, 3, 4, 7, 10, 26-29, 41, 48, 49, 57, 60, 63, 65, 75-77

Tabla 1: Tipos de VPH

#### 5.4. Mecanismo de transmisión de la infección

El VPH se transmite a través del contacto con las superficies cutáneas y/o mucosas de sujetos previamente infectados por más de los 200 genotipos del VPH.

Las vías de contagio son la vía sexual y la vía vertical (madre-hijo durante el parto). Aunque la vía que tiene mayor repercusión es la sexual, pues la infección VPH es la infección de transmisión sexual más frecuente en todo el mundo (20,24).

La infección casi siempre aparece por contacto directo con personas portadoras del virus o también puede transmitirse por contacto con objetos o superficies previamente contaminadas (sábanas, gimnasio, saunas...). No obstante, en caso de patología genital por VPH, la vía de contagio exclusiva será la sexual (19,20).

Cabe destacar que no hace falta que haya penetración para infectarse, el mero hecho de contacto genital con un individuo infectado ya puede propiciar el contagio (20,22).

De todas formas, la principal forma de contagio es la vía sexual por penetración vaginal y/o anal, el contacto piel con piel con la zona genital u oral constituye un contagio no tan frecuente. Los órganos más susceptibles de ser infectados y desarrollar algún tipo de lesión neoplásica son el cérvix (por ser zona de transición) y la línea pectínea del canal anal (22).

El VPH se caracteriza por su alta contagiosidad dada por su alta resistencia al calor, tanto es así que se estima que el 80% de las mujeres han padecido la infección por alguno de sus genotipos en algún momento de su vida. La mayor probabilidad de contagio se sitúa en los primeros años de relaciones sexuales (20).

## 5.5. Patogenia y cáncer de cérvix

Los VPH son virus con afinidad y capacidad de infectar el epitelio de la piel y mucosas de los humanos. A pesar de tener una estructura genómica similar, los diferentes tipos de VPH son capaces de invadir los epitelios de diferentes localizaciones anatómicas (25).

El período de incubación es variable, entre 6 semanas y 2 años, antes de que se manifiesten las lesiones clínicas o subclínicas de la infección (20).

Las células que forman la mayor parte de la epidermis, conocidos como queratinocitos, células que sintetizan queratinas, permiten mantener la cohesión e integridad de la epidermis y son las únicas con capacidad de división. Este hecho hace que sean más susceptibles para ser infectadas por el VPH (26), ya que la infección de estas células permite que la infección sea persistente y se pueda llevar a cabo la transcripción de los genes tempranos (E).

La infección por el VPH tiene lugar cuando se produce la penetración del virus en la capa basal de la epidermis. Para que el virus pueda adentrarse en el interior del epitelio cutáneo-mucoso, se requiere la pérdida de la continuidad epitelial, que tiene lugar tras la maceración local o la aparición de pequeños traumatismos.

En el momento que ha tenido lugar la infección, el ADN viral reside en el núcleo de las células de la capa basal, aunque su capacidad de replicación es baja. Cuando se produce la división de las células basales infectadas, algunas permanecen en la capa basal y otras emigran a otras zonas del epitelio. Por lo tanto, las células que se mantienen en el lugar de inicio, generan un reservorio de ADN viral a largo plazo (20,21).

La entrada del virus y la pérdida de la cubierta, forman la primera fase de la infección. El receptor de unión del virus a la membrana plasmática de las células epiteliales parece depender de la proteína principal de la cápside viral, la proteína L1.

Inminentemente, la proteína viral L2 se encarga de unirse de manera específica a las proteínas de la superficie celular, por lo que se facilita la entrada del virus al interior de la célula.

Una vez que tiene lugar la primera fase de la infección, los genes precoces E1 y E2 se expresan, encargándose de controlar el proceso de transcripción del resto de genes virales y la replicación del genoma viral.

El VPH requiere por completo de los mecanismos propios de las células, ya que no codifica las enzimas que se requieren para este proceso.

En los estratos superiores de la dermis, es donde tiene lugar la segunda fase de la infección. En esta fase, adquieren importancia las proteínas E5, E6 y E7, encargadas de bloquear el ciclo celular epidérmico (20). En el caso de VPH de alto riesgo, estos genes son capaces de interactuar con moléculas importantes para la regulación del crecimiento, la replicación celular y la reparación de daños sufridos por el DNA de las células sanas (21).

Una de las acciones de la proteína E6 es la degradación de la proteína celular p53, un importante factor regulador de la replicación celular y principal represor de tumores en el ser humano, evitando que los daños causados en el ADN sean transmitidos a las células hijas, que, en ocasiones, podrían ser el origen de un tumor maligno. Por lo tanto, la destrucción de p53 por E6, favorece la proliferación de células suprabasales (21).

Por otro lado, la proteína E7 se une a la proteína pRB, otro factor que regula el ciclo celular, degradándola e inutilizándola funcionalmente (26).

Este proceso de degradación tiene lugar en células proliferativas, las células del cérvix, principalmente en la zona de unión escamo-cilíndrica, donde el epitelio es inestable, por lo que impide la correcta reparación del ADN, generando inestabilidad genómica, y el consecuente aumento de la probabilidad de desarrollo de mutaciones, primordiales para la progresión hacia un cáncer invasor (27).

El ciclo vital del VPH concluye con la diferenciación y división celular de los queratinocitos, produciendo la proliferación de diferentes capas epidérmicas. Es en las células más diferenciadas o queratinizadas donde sucede la secuencia final, es decir, el lugar donde se produce la síntesis y ensamblaje de la cápside del virus.

El VPH es un virus que tiene poca capacidad inmunogénica, es decir, para inducir respuesta inmunológica del huésped, desencadenada por la presencia de las proteínas de la cápside viral L1 y L2.

El sistema inmunológico tiende a controlar la replicación viral. Cuando la respuesta inmune es efectiva, el individuo se comportará como un portador asintomático del virus y, cuando ésta fracasa, se producirá la proliferación y transformación celular que precipitan la aparición de las diferentes manifestaciones clínicas. Por lo tanto, mediante

la calidad de esta respuesta inmune, se puede entender la ocasional regresión de las lesiones como su progresión (25).

La progresión neoplásica depende del tipo de virus, la persistencia de la infección, y en un principio, la carga viral por unidad celular. Además, el requisito principal para que tenga lugar el proceso de carcinogénesis del cérvix, es imprescindible la infección por un VPH de alto riesgo.

Diferentes estudios sugieren que la célula infectada por VPH tiene menos capacidad que una célula no infectada, de controlar el ciclo celular, reparar mutaciones y alteraciones cromosómicas, así como de ser más susceptible a la acción de agentes tóxicos. La acumulación de diversas anomalías en varios procesos celulares aumenta la posibilidad de desarrollo de cáncer. Por lo que, la infección por VPH de alto riesgo oncogénico deviene condición necesaria pero no suficiente para el inicio de la carcinogénesis (7).

No existe aún evidencia de competencia entre tipos de VPH, pero frecuentemente muestran un riesgo aumentado de adquisición de nuevos tipos de VPH las pacientes ya infectadas, comparadas con aquellas que habían sido VPH-negativas.

Se ha planteado que hay especificidad de los tipos virales por las diferentes partes del cérvix, lo que podría contribuir a las diferencias en el potencial carcinogénico, así como también hay diferente distribución de los tipos virales en diferentes regiones del mundo (7).

Un estudio realizado en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid desde enero de 2005 hasta diciembre de 2010, mostró los genotipos de VPH obtenidos en 86 muestras de mujeres con lesiones del tracto genital inferior: (28) (Anexo 1).

## 5.6. Manifestaciones clínicas y diagnóstico

La máxima expresión clínica de los genotipos epidermotropos o cutaneotrópicos del VPH es la verruga, ésta se produce por un engrosamiento irregular del estrato espinoso y córneo de la piel y esta forma clínica puede aparecer en cualquier parte del cuerpo, siendo la mayoría de ellas benignas. No obstante, siempre hay un pequeño porcentaje que se puede malignizar.

Las verrugas cutáneas pueden tener diversos aspectos y formas, desde pápulas convexas y ásperas, a planas o redondas, pasando de un color blanco-gris a pardo-oscuro, de tamaño variable, variando también en función de su localización, como por ejemplo, en la mano suelen aparecer verrugas simples y en su mayoría de aspecto áspero y escamoso. Las plantares se localizan en la cara inferior y crecen hacia dentro en vez de hacia afuera, por lo que pueden ser dolorosas (29).

Pasando a los genotipos mucosotrópicos o mucosales, esta infección puede dar lugar a lesiones macroscópicas por la transformación celular que causa (forma clínica) o puede desarrollar lesiones subclínicas inapreciables a simple vista y sólo visibles con magnificación óptica.

En su mayoría, el VPH produce una infección subclínica y suele cursar de forma asintomática, la mayoría de veces se detecta durante la exploración física o citología rutinarias, no obstante, dependiendo del genotipo viral se pueden observar diferentes manifestaciones clínicas.

La forma clínica más frecuente es la verruga genital o condiloma acuminado. Se trata de una lesión benigna que afecta a ambos sexos y se produce en un 90% de los casos en la infección producida por tipos de bajo riesgo, en su mayoría por el 6 y 11 (14,20).

Otra expresión clínica que producen estos dos tipos, mucho más infrecuente, es la papilomatosis laríngea<sup>2</sup> que se puede presentar en la etapa infantil iniciándose entre los 3 -4 años, siendo su transmisión de tipo vertical<sup>3</sup>. No obstante, como ya se ha dicho, es poco común, pues goza de una prevalencia de 4 por 100.000 niños, y el riesgo es proporcional a la presencia condilomas genitales por parte de la madre. La segunda presentación de la papilomatosis laríngea se presenta en la etapa adulta y aquí la

---

<sup>2</sup> (18) Enfermedad caracterizada por la presencia de tumores epiteliales localizados en la vía aérea cuya zona más afectada es la laringe

<sup>3</sup> Que se transmite de madre al feto/recién nacido durante el embarazo, parto y/o lactancia.

transmisión es sexual. El tratamiento en ambos casos precisa de cirugía y en la etapa adulta son frecuentes las recidivas (14, 20, 30).

El cérvix uterino es el área genital que presenta mayor riesgo para que las infecciones cronifiquen, el motivo es la alta susceptibilidad de la zona de transformación epitelial; área donde se une el epitelio escamoso<sup>4</sup> con el glandular<sup>5</sup>.

Existen mucha diversidad de lesiones y en función de su gravedad pueden verse desde lesiones inespecíficas, como las atipias escamosas o glandulares de naturaleza incierta (ASCUS o AGUS), neoplasias cervicales intraepiteliales (lesiones preneoplásicas conocidas bajo la sigla CIN, del inglés *Cervical Intraepithelial Neoplasia*) cuya clasificación se ordena según su gravedad; grado I corresponde a displasia leve, grado II a moderada y grado III grave o carcinoma in situ y finalmente el cáncer invasor de cérvix. A mayor grado de displasia, mayor detección de tipos de VPH-AR (Anexo 2) (20,22).

Recientemente se ha propuesto una clasificación citológica de Bethesda donde se agrupan las lesiones en Lesión Intraepitelial Escamosa SIL (del inglés *Squamous intraepithelial Lesion*) de alto grado HSIL (*high* en inglés) o bajo grado LSIL (*low* en inglés) (Anexo 3). Esta clasificación es la recomendada por la Sociedad Española de Citología. Por lo que la correlación citohistológica quedaría así (Tabla 2) (7, 14, 22):

<b>LSIL:</b> Lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado	ASCUS	Genotipo 16 – 19%
	CIN I	Genotipo 18 – 6%
<b>HSIL:</b> lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado	CIN II	Genotipo 16 – 48%
	CIN III	Genotipo 18 – 7%
	AIS: Adenocarcinoma in situ	

Tabla 2: Clasificación citológica de Bethesda

El cáncer de cérvix es la máxima expresión clínica y la de mayor relevancia. Constituye el proceso final de la progresión de las lesiones preneoplásicas causadas por este virus. Mencionado en el anterior apartado de epidemiología, a nivel mundial representa el segundo cáncer más frecuente en la mujer. Los genotipos 16 y 18 del VPH son los responsables de aproximadamente el 70% de los casos de este cáncer. De éstos, el 85% son carcinomas de células escamosas dónde el genotipo más prevalente es el 16

<sup>4</sup> (14) Parte externa del cérvix.

<sup>5</sup> (14) Parte que recubre el canal y dónde se halla la producción del moco cervical

mientras que el otro 15% son adenocarcinomas producidos en un 94% por los genotipos 16, 18 y 45 (14).

Se ha visto la relación de los VPH-AR en lesiones preneoplásicas y cánceres genitales, excluyendo el de cérvix, y anales, con afectación a ambos sexos. Sin embargo, la incidencia es pequeña y mucho menor en comparación a la del cáncer de cérvix. A continuación, se presentan las lesiones y neoplasias que se han observado, la incidencia y los genotipos de VPH-AR con los que se relacionan (Tabla 3) (14,22):

Neoplasia intraepitelial (IN)	Relación causal con genotipos 16 y 18	Incidencia personas/año
<b>VaIN</b> (neoplasia intraepitelial de vagina)	En un 40%	0'5 / 100.000
<b>VIN</b> (neoplasia intraepitelial de vulva)	En un 40%	2 / 100.000
<b>PIN</b> (neoplasia intraepitelial de pene)	En un 65%	0'5 / 100.000
<b>AIN</b> (neoplasia intraepitelial de ano)	En un 85%	1 / 100.000 (más frecuente en varones)

Tabla 3: Lesiones y neoplasias; incidencia y genotipos VPH

En cuanto a las neoplasias de cabeza y cuello, en los últimos años se ha visto un incremento de casos en estas localizaciones (Tabla 4) (20);

Localización neoplasia	Relación causal con genotipos 16 y 18	Incidencia personas/año
Cavidad oral Orofaringe Laringe	En un 15-35%	1'2 / 100.000

Tabla 4: Neoplasias de cabeza y cuello en relación causal con genotipos 16 y 18

Para la detección de la infección producida por el virus del papiloma humano se usa la técnica o prueba de Papanicolaou, es un método de cribado que ha demostrado que reduce significativamente tanto la incidencia del cáncer de cérvix, como su mortalidad. Se trata de una citología cérvico-vaginal que detecta cualquier alteración celular que sugiera la existencia de infección. No obstante, cuenta con un inconveniente, la falta de sensibilidad de esta técnica provoca que se deba repetir la exploración para reducir el número de falsos negativos. Por ello por si sola resulta insuficiente (7,22).

Dado que se conoce la relación causal de la presencia del VPH con el desarrollo del cáncer de cérvix, se hace indispensable asociar a la prueba de Papanicolaou un sistema

que permita detectar la presencia del VPH y su genotipo. Su detección resulta útil por diversas razones; conocer si dichas alteraciones se deben a la presencia del virus, determinando la existencia de éste en el organismo, permitiendo así, seleccionar a aquellas mujeres cuyas citologías presentan alteraciones pero no poseen el VPH y lograr identificar el genotipo que facilitará predecir la curación, una posible recidiva y el tratamiento más adecuado a seguir (Anexo 3) (7,22).

La combinación de estas dos pruebas como método de cribado ha demostrado ser mejor que cualquiera de ellas por separado para el diagnóstico, eventual tratamiento y pronóstico (7).

Para la detección de las formas subclínicas se realiza una genitoscopia o vulvoscopia; mediante la aplicación de ácido acético al 5% en la región genital y tras esperar unos diez minutos aproximadamente, se visualiza la zona con magnificación óptica (de por lo menos diez aumentos), tradicionalmente con colposcopio, aunque se puede usar también dermatoscopio.

Todas las zonas con lesión producida por el VPH aparecerán con una coloración blanca, esta coloración permite su visualización y también el diagnóstico diferencial con otras posibles lesiones dermatológicas. En caso de duda, se puede repetir la prueba días o semanas después, ya que puede dar falsos positivos cuando la piel de la zona presenta algún tipo de erosión o fisura. En ese caso, se puede esperar a que las lesiones hayan curado y las condiciones de la piel se hayan normalizado (14,20).

Una vez objetivada la lesión se puede conocer el grado de transformación celular, daño histológico y genotipo de virus realizando una biopsia de las áreas teñidas (acetopositivas).

La forma subclínica es de especial relevancia ya que además de ser invisible a simple vista suele relacionarse con genotipos de VPH de alto riesgo pudiendo derivar en Neoplasia Vulvar Intraepitelial (VIN) o invasiva. Además, otro factor que le añade peligrosidad es que puede cursar asintóticamente (un 40% de los casos aproximadamente). Por otro lado, del 60% restante, el síntoma más frecuente es el prurito, seguido de ardor, dolor y/o disuria, pudiendo aparecer también lesiones, con diferentes tonalidades, superficies y morfologías, desde áreas blanquecinas, rojizas y eritematosas o pigmentadas en grisáceos y pardos (20).

El diagnóstico definitivo que determina la existencia de una lesión premaligna del cérvix requiere de la realización de una biopsia.

La biopsia se realiza en el tejido que mediante colposcopia parece presentar alguna alteración sugestiva de lesión. Para ello, se usan unas pinzas de biopsia que obtienen un pequeño fragmento del tejido afectado. El procedimiento se realiza sin ningún tipo de anestesia, por eso es importante tranquilizar a la persona ya que normalmente la molestia es tolerable y escasa.

Tras el análisis de la biopsia, según grado, características de la lesión y paciente se determinará iniciar un tratamiento u otro, o en su defecto seguir con controles periódicos (14,20).

### **5.7. Prevención y factores de riesgo en la infección por VPH**

Según la OMS la prevención se define como las "*Medidas destinadas no solamente a prevenir la aparición de la enfermedad, tales como la reducción de factores de riesgo, sino también a detener su avance y atenuar sus consecuencias una vez establecida*" (33). La prevención puede ser clasificada en tres niveles:

#### **5.7.1. Prevención primaria**

Se define como las "*medidas orientadas a evitar la aparición de una enfermedad o problema de salud mediante el control de los factores causales y los factores predisponentes o condicionantes*" (33).

Como prevención primaria frente el VPH se encuentra la vacunación. No afecta a la eliminación del virus si existe en el momento de la vacunación, aunque las mujeres que han tenido relaciones o que han estado expuestas al VPH pueden beneficiarse de éstas, es diferente de lo que ocurre en otras infecciones, dado que el hecho de infectarse de un tipo de VPH, no te protege de ser contagiada por otro.

También, el uso del preservativo protege en gran medida, aunque un uso correcto de este no protege al 100%, puesto que el área que protege el preservativo es limitada y toda la piel de la región perineal es potencialmente infecciosa.

La correcta utilización del preservativo ha demostrado una reducción significativa en la incidencia tanto de verrugas genitales o condilomas como de lesiones premalignas (34). Incluso, la circuncisión masculina puede disminuir el riesgo de transmisión de las ETS, debido a que el prepucio es más susceptible a traumatismos que pueden producirse durante las relaciones sexuales (35).

La toma durante años de anticonceptivos orales, puede dar lugar a un aumento de la incidencia de lesiones premalignas y cáncer de cérvix (34). Así como la elevada paridad,

es decir, el número de embarazos a término se asocia con un riesgo aumentado de carcinoma de cérvix invasivo, además del número de parejas sexuales y la edad del primer coito (7).

Por otro lado, hay que tener en cuenta los factores que favorecen la eliminación del virus como sería el no fumar, evitar las deficiencias nutricionales y bajos niveles de antioxidantes, ya que esto disminuye la capacidad del sistema inmune para eliminar la infección por el VPH y además, favorece la persistencia de la infección y por tanto, el incremento de riesgo de aparición de lesiones premalignas (34,36).

Los factores de riesgo asociados a la infección por el VPH dependen principalmente de la conducta sexual individual.

Los principales factores de riesgo son el inicio precoz de las relaciones sexuales, mantener relaciones sexuales sin preservativo, el elevado número de compañeros sexuales y el contacto sexual con personas consideradas de “alto riesgo”<sup>6</sup> (23).

La etapa de la adolescencia también es considerada un factor de riesgo visto que normalmente carecen de información y conocimientos prácticos, además de mantener relaciones sexuales no planificadas (37).

Las situaciones de inmunosupresión, como es el caso de la infección por VIH, favorecen el contagio y la consecuente aparición del cáncer de cérvix. El hecho de padecer otras infecciones de transmisión sexual también genera una situación de susceptibilidad para la infección por VPH, ya que ETS como el herpes tipo II o la chlamydia producen inflamaciones crónicas y disminución de la inmunidad local (24).

#### 5.7.2. Prevención secundaria

Son las *“medidas destinadas al diagnóstico precoz de la enfermedad incipiente, es decir, aquella que todavía no presenta manifestaciones clínicas. La prevención secundaria consiste en la detección de enfermedades en personas aparentemente sanas, lo más precozmente posible para evitar secuelas que pueden ser realmente graves”* (33).

El objetivo fundamental del cribado es reducir la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix (38).

El diagnóstico precoz del cáncer de cérvix se conoce como citología cérvico-vaginal, o más popularmente como la “prueba de Papanicolau”, permite el diagnóstico de las

---

<sup>6</sup> (36) El concepto engloba aquellas personas que ejercen la prostitución y/o que tienen múltiples parejas sexuales.

lesiones premalignas, de tal forma, que su tratamiento evita que éstas evolucionen a lesiones invasivas.

Recientemente, a la citología cérvico-vaginal se le ha añadido otra prueba que es más sensible que ésta. Hablamos de la prueba VPH, la cual detecta la presencia de VPH de alto riesgo. La prueba debe de realizarse a mujeres sexualmente activas a partir de 25 años de edad en un intervalo de 3 años. Principalmente se realiza hasta los 65 años, aunque el límite de edad superior lo marcarán las dos últimas citologías, ya que éstas deberán de resultar normales (36).

No hay ninguna prueba con sensibilidad del 100%, por lo que siempre existe un riesgo residual de cáncer tras una ronda de cribado o cáncer de intervalo (falsos negativos o neoplasias de progresión rápida) (38).

### 5.7.3. Prevención terciaria

*Son las “medidas terapéuticas que se llevan a cabo para la recuperación de la enfermedad ya manifestada clínicamente detectadas mediante un correcto diagnóstico. En la prevención terciaria se trata de evitar el sufrimiento causado por la aparición de la enfermedad, facilitar la adaptación a los problemas incurables y a prevenir las nuevas recidivas de esta enfermedad” (33).*

En la actualidad sólo existe tratamiento a las lesiones causadas por el VPH, por lo que, no existe ningún tratamiento capaz de eliminar el virus. La infección debe ser eliminada por el propio sistema inmune de cada persona, que es lo que ocurre en la mayoría de casos sin causar ningún problema.

Los tratamientos que permiten eliminar las lesiones causadas por el virus se basan principalmente en la extirpación o destrucción de éstas. Siendo los dos tipos de tratamiento igual de efectivos. Se consideran tratamientos conservadores, ya que tras la aplicación de estos tratamientos el cérvix vuelve a regenerarse sin tener impacto en la salud sexual y reproductiva de la mujer, por lo que podrá quedarse embarazada. Únicamente cuando estos tratamientos son aplicados sobre áreas lesionales amplias y además se repite el tratamiento porque vuelve a aparecer la lesión, puede ser que sí que haya repercusión en la capacidad reproductora de la mujer (37).

## 5.8. Vacunación contra el VPH

Actualmente se dispone de tres vacunas profilácticas frente al VPH; la vacuna bivalente que, como su nombre indica, protege frente a dos genotipos virales; 16 y 18, la tetravalente, contra 4 genotipos; 16, 18, 6 y 11, y la nonavalente (5, 7,14).

Para el desarrollo de estas vacunas se ha focalizado la atención en la proteína estructural L1, situada en la envoltura externa (cápside) del virus, obteniéndola a través de técnicas de ingeniería genética. Cuando la proteína se expresa en cultivos de células eucariotas, se autoensambla, formando partículas semejantes al virus (VLPs del inglés *virus-like particles*). Estas partículas morfológica e inmunogénicamente similares tienen el potencial de producir una respuesta inmunitaria de anticuerpos neutralizantes que permite prevenir la infección producida por el virus VPH. Y lo más destacable, es que las VPLs, no contienen genoma viral, por lo que carecen de su capacidad infectiva, replicativa y oncogénica ergo no pueden producir ni infección ni lesiones (4, 14).

Se clasifican como vacunas inactivadas ya que incorporan proteínas estructurales L1 (VLPs) no infecciosas y, como ya se ha explicado, éstas pueden prevenir la infección de los genotipos que incluyan, pero no tienen efecto terapéutico cuando hay infección activa o sobre enfermedad clínica ya existente.

Aunque existan tres vacunas, en España sólo hay dos registradas y autorizadas: la vacuna bivalente y la tetravalente. Ambas cuentan con la aprobación y autorización de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y la Food and Drug Administration (FDA) (14).

Está prevista la comercialización de la vacuna nonavalente (VPH 9) en 2018, es una nueva versión de la tetravalente y cuenta con 5 genotipos más que esta última, de ahí el nombre, por lo que ofrece protección frente al 16, 18, 6, 11, 31, 33, 45, 52 y 58, responsables de un 20% adicional de casos de cáncer de cérvix (38). Esta nueva vacuna, llamada Gardasil 9® ha sido creada por los laboratorios Sanofi Pasteur MSD y ya cuenta con la aprobación en EEUU (FDA) y cuenta con la opinión positiva tanto de la EMA como de la AEMPS, encontrándose, actualmente en fase de autorización para su comercialización en Europa (5, 14).

A continuación, se presenta en una tabla las vacunas comercializadas en España (Tabla 5) (5, 14):

Características	Vacuna	
	Bivalente	Tetraivalente
<b>Laboratorio</b>	GlaxoSmithKline	Sanofi Pasteur MSD
<b>Nombre comercial</b>	Cervarix®	Gardasil®
<b>Principio activo</b>	VLPs de L1 del VPH: -Tipo 16 (20 µg) -Tipo 18 (20 µg)	VLPs de L1 del VPH: -Tipo 6 (20 µg) -Tipo 11 (40 µg) -Tipo 16 (40 µg) -Tipo 18 (20 µg)
<b>Sistema de expresión de L1</b>	Baculovirus	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<b>Adyuvante</b>	Formulación AS04; 500 µg de hidróxido de aluminio y 50 µg de monofosforil lípido A	225 µg de hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo
<b>Vía de administración</b>	Intramuscular	Intramuscular
<b>Presentación y reconstitución</b>	Suspensión inyectable en jeringuilla precargada de 0'5 ml La suspensión es blanca y turbia, tras su almacenamiento puede observarse depósito blanco y un sobrenadante incoloro. Agitar antes de inyectar hasta obtener suspensión homogénea.	
<b>Conservación</b>	Conservación entre +2 y 8 °C No congelar ya que contiene sales de aluminio y se inactiva.	
<b>Posología (pauta según la administración de la 1ª dosis)</b>	0 y 6 meses (9 a 14 años) 0, 1 y 6 meses (≥ 15 años)	0 y 6 meses (9 a 13 años) 0, 2 y 6 meses (≥ 14 años)
<b>Intervalo entre dosis:</b>		
<b>Si 2 dosis</b>	6 meses (bivalente admite 5)	
<b>Si 3 dosis</b>	1ª dosis 2ª dosis – 1 y 2.5 meses tras 1ª 3ª dosis- entre 5 y 12 meses tras 1ª Las tres dosis dentro de un período de un año	1ª dosis 2ª dosis- 1 mes tras 1ª 3ª dosis- 3 meses tras 2ª (no antes de los 6 meses tras 1ª pero con 4 meses es válida)

Tabla 5: Vacunas comercializadas en España. Tipos, composición y presentación.

Estas dos vacunas no pueden intercambiarse entre sí, hay que seguir la correcta pauta de administración de una u otra, pero no combinarlas.

Un tema importante a mencionar es la administración de estas vacunas juntamente con otras, la región preferida para su administración intramuscular es la deltoidea, pero en caso de coadministración pueden usarse otros lugares anatómicos, y se ha demostrado que la coadministración no afecta a la respuesta inmune de la vacuna.

De igual manera, su administración en pacientes que estén siguiendo un tratamiento inmunosupresor puede no dar lugar a la respuesta óptima esperada (14, 39).

Y ya que por norma general se administra en mujeres jóvenes, que pueden estar recibiendo tratamiento con anticonceptivos hormonales, se ha visto que no afecta a la respuesta inmune de la vacuna (14).

## 6. Resultados y Discusión

### 6.1. Evidencia disponible sobre la eficacia de la vacuna

Aunque conceptualmente parecen similares, la vacuna bivalente y la tetravalente difieren en diversos aspectos ya presentados en la tabla anterior. Sin embargo, una diferencia importante, dónde más adelante se verá la posible repercusión, es la elección del adyuvante<sup>7</sup>; las vacunas de por sí utilizan diferentes sales de aluminio, mientras que la tetravalente y la nonavalente usan solo un adyuvante de aluminio, la bivalente contiene hidróxido de aluminio (AS04) y monofosforil lípido A (39).

En términos de inmunogenicidad, parece ser que la bivalente induce una respuesta inmune mayor comparada con la tetravalente, causada por el sistema de adyuvante escogido, pues se ha visto que los anticuerpos anti-VLP se doblan cuando las VLP se formulan con AS04 en comparación a cuando lo hacen con hidróxido de aluminio.

No obstante, ambas muestran una elevada inmunogenicidad, presentando unas tasas de seroconversión cercanas al 100% (11, 39).

Para determinar la reacción que provoca la vacuna en la persona se usa el término de eficacia definido como “*grado en que una intervención o procedimiento produce un resultado beneficioso en condiciones ideales*” (40), este concepto evalúa los efectos sanitarios tras la vacunación basándose en las ventajas que proporciona al sujeto. Para estimar la eficacia protectora de las vacunas se realizan ensayos clínicos aleatorizados.

Para evaluar la eficacia de las vacunas del VPH, se han realizado diversos estudios, previa autorización y tras su comercialización. Éstos eran ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, con uso de placebo en el grupo control, diseñados para hacer un seguimiento de las mujeres de al menos unos 4 años y generalmente con mujeres jóvenes, contando con una media de edad de 20 años. Por lo que la protección a largo plazo de estas vacunas, no es del todo predecible dado el corto período de seguimiento.

La variable de eficacia marcada en estos estudios fue la neoplasia intraepitelial cervical (CIN) grado II o más grave (CIN II+) ya que el CIN II+ se considera el precursor del carcinoma invasivo de cérvix. La prevención del cáncer de cérvix y otros cánceres anogenitales, no se pudo determinar cómo variable de eficacia ya que por lógica no

---

<sup>7</sup>(47) Un adyuvante es cualquier sustancia capaz de acelerar, prolongar o mejorar la respuesta inmune, por lo que estimula el sistema inmune.

resulta ético (38,39). Otro criterio de eficacia fue la prevención frente a la infección persistente, dado que también se determina como precursor del cáncer (11).

Un estudio realizó una búsqueda sistemática donde se incluyeron ensayos clínicos controlados que evaluaban la eficacia de la vacuna contra el desarrollo de CIN II+ y a partir de estas publicaciones le permitió confeccionar un metaanálisis de eficacia.

Para establecer este metaanálisis de eficacia finalmente se seleccionaron tres ensayos clínicos, controlados y aleatorizados en fase III, multicéntricos, dos de ellos elaborados en América, Asia y Europa, y el otro sólo realizado en el continente americano. El seguimiento de los tres ensayos fue de unos 42'8 meses de media.

Los tres estudios incluyeron a un total de 190.534 mujeres con edades comprendidas entre los 15 y 25 años sin lesiones genitales o infección por VPH ni antecedentes. Se dividieron en dos grupos, al grupo que recibía la vacuna se le administraron tres dosis de vacuna bivalente o tetravalente, y por otra parte al grupo control, se le administró placebo o vacuna contra la hepatitis A.

El resultado obtenido de este metaanálisis se determinó en el RR (riesgo relativo) del desarrollo de CIN II+, combinando los tres estudios;

- CIN II+ asociados al tipo 16 de VPH: de 31.955 mujeres se determinó un RR de 0'45, que se traduce en una reducción del RR de un 55% para las mujeres vacunadas.
- CIN II+ asociados al tipo 18 de VPH: sobre un total de 33.046 mujeres se mostró un RR de 0'14, que se corresponde con una reducción del RR de padecer lesiones CIN II+ de un 86% en mujeres vacunadas, por lo que supone un beneficio destacable.
- CIN II+ asociados a los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH: por lo que respecta a las lesiones causadas por los tipos, del virus, no incluidos en las vacunas se determinó un RR del 21% sobre un total de 34.383 mujeres vacunadas, estos datos estiman que hay un 20% de protección cruzada contra los tipos del virus que no se incluyen en la vacuna.

Así pues, concluyendo con el estudio, éste defendía que las vacunas actuales han demostrado su eficacia y seguridad para la prevención de lesiones CIN II+ asociadas a los tipos 16 y 18 del VPH y que además conferían protección cruzada contra los tipos 31,33,45,52 y 58. No obstante, determinaba que esta eficacia no había sido probada a

largo plazo (3).

Se consultó otro estudio (39) que revisó los principales resultados de los ensayos clínicos publicados hasta febrero de 2015 y cuyo análisis de final de estudio fue diseñado para evaluar la eficacia de la vacuna ante CIN III, el más inmediato e importante precursor real del cáncer de cérvix. Además de incluir ensayos de la vacuna nonavalente.

En este los resultados de ensayos se expresan según los tipos de análisis:

- ATP (análisis por protocolo) que incluyen las participantes que cumplen todos los criterios del protocolo del ensayo clínico y se consideran como los mejores para la evaluación de eficacia de la vacuna en condiciones idóneas.
- ITT (análisis por intención de tratar) engloba a todas las mujeres que participan que han recibido al menos una dosis de vacuna, aunque presenten infección prevalente o lesiones asociadas a los tipos vacunales. Estos resultados pueden representar una aproximación de la efectividad de la vacuna en la población general.
- MITT-naïve (análisis por intención de tratar modificada) se encontraría entre los dos grupos anteriores y aproximan la efectividad real que tendría la vacuna en los diferentes subgrupos de la población. Se incluyen solamente mujeres naïve que son aquellas que son negativas para VPH en el inicio del estudio.

Los estudios de eficacia de la vacuna tetravalente (FUTURE I/FUTURE II) determinaron que esta vacuna presentaba un 100% de eficacia frente a CIN III relacionado con los tipos de VPH que se incluyen en ésta; 6,11, 16 y 18, en mujeres naïve. Esta eficacia disminuyó en el grupo ITT a un 45'1% ya que, en este caso, las mujeres presentaban infección prevalente.

Se demostró una eficacia superior al 95% en el grupo naïve y del 75% al grupo ITT, para VIN II/III, VaIN II/III+ y verrugas genitales relacionados con los tipos vacunales.

Esta eficacia también era elevada cuando no se contemplaba la asociación de lesiones externas con el tipo incluido en la vacuna hecho que argumenta la predominancia de los tipos 6,11, 16 y 18 en las lesiones genitales externas.

El ensayo para determinar la eficacia de la vacuna bivalente (PATRICIA) mostró una eficacia frente a CIN III+ del 100% en el análisis del grupo naïve para los tipos de la vacuna, no obstante, en los análisis que no incluían los tipos vacunales, la eficacia

también resulta destacable, 93'2%. Sin embargo, sufre una disminución en el grupo ITT (mujeres con infección) con un resultado del 45'7%. Otro estudio independiente de Costa Rica afirmó también la eficacia de la vacuna bivalente frente a la infección persistente de sus 2 tipos (90'9%).

También ha demostrado ser eficaz contra VIN+ y ValN I+ asociados con el tipo 16 y 18 en el grupo ATP (75'1%) y en el grupo ITT (73'1%).

En los análisis del ensayo por edad se vio como la eficacia y la disminución de tasas de infección se mantenía en el grupo ATP pero disminuía en la cohorte ITT situándose en un 68'9% en el grupo de edad de 18-19 años y en un 21'8% en el grupo de 24-25 años, tras el primer año de vacunación. Datos que aluden que se obtiene un mayor beneficio cuando la vacuna se administra en mujeres jóvenes antes de su inicio en las relaciones sexuales.

Ambas vacunas presentaron en sendos estudios diversos grados de protección cruzada, este dato es de especial relevancia ya que los tipos que no se incluyen en ambas vacunas representan el 30% de cáncer de cérvix. La vacuna bivalente demostró una eficacia valorable frente al tipo 31, 33, 45 (y CIN II+ asociados a éstos) y 52 aunque a largo plazo parece disminuir. Y en mujeres mayores de 26 años, frente a la infección persistente a los 6 meses por los tipos 31 y 45.

Por otro lado, la vacuna tetravalente demostró eficacia significativa contra el tipo 31 y frente a CIN II + asociado a este tipo.

Otro dato de vital importancia que propusieron estos estudios es que aunque haya existencia de infección por algún tipo del VPH, la vacuna proporciona protección frente a los tipos que incluye y que la respuesta de los anticuerpos frente a la infección natural no ofrecen una completa protección frente a la reinfección, mientras los anticuerpos inducidos por la vacuna sí que lo hacen.

Como ya se ha mencionado anteriormente, las vacunas no tienen actividad terapéutica frente a infecciones o lesiones ya presentes. En estos estudios, se examinaron si había algún indicio de remisión tras la vacunación o si se detectaba menor progresión de la infección y no se hallaron diferencias significativas por lo que se reafirma que no tiene actividad terapéutica.

En este artículo también se incluyeron los resultados de la vacuna nonavalente dónde ésta mostró una alta eficacia frente a los tipos que incluye y frente a CIN II+, CIN II+ y

VaIN II+ asociados a ellos, del 96'7% en la cohorte ATP, 100% en la MITT-naïve, y del 80'6% en la ITT.

Como el riesgo de infección de VPH persiste durante toda la vida por el riesgo de exposición con las relaciones sexuales, es conveniente conocer la duración de la protección que ofrecen las vacunas.

Los estudios consultados (3, 11, 39) postulan que no se ha demostrado la protección a largo plazo por la duración media de todos los ensayos realizados hasta ahora.

Por lo que respecta a la vacuna tetravalente, ha habido un seguimiento de hasta 5 años de las mujeres participantes, y en este seguimiento se ha observado que la respuesta inmune frente al tipo 16 se mantenía mientras que los anticuerpos frente al tipo 18 disminuían hasta asemejarse a los producidos por la infección natural. Además, mostraba la no aparición de lesiones cervicales ni verrugas genitales en las mujeres vacunadas.

Por otro lado, el seguimiento de 6'4 años de la vacuna bivalente ha establecido que la eficacia se mantiene en un 100% frente al CIN II+ y que los niveles de anticuerpos frente a los dos tipos incluidos, 16 y 18, se mantienen 12 niveles por encima de los producidos por la infección natural.

Por último, en Dinamarca, Suecia, Noruega e Islandia, países que han realizado un seguimiento de hasta 8 años, muestran la respuesta inmune se ha estabilizado en un 90% frente los tipos de las vacunas, y que en mujeres vacunadas no se ha presentado ningún caso de CIN II+, ni cáncer de vulva o vagina asociado a estos tipos.

Tras la revisión efectuada, se ha mostrado que las vacunas disponibles en el mercado son eficaces en la prevención de CIN II+, VIN II+ y VaIN II+ relacionados con los VPH de alto riesgo que incluyen sendas vacunas.

Ampliando el perfil de eficacia, ambas vacunas, pero en mayor grado la bivalente, han demostrado un grado destacable de protección cruzada frente a otros tipos de VPH.

Adicionalmente, la vacuna tetravalente es eficaz contra las verrugas genitales relacionadas con los VPH 16 y 11, en mujeres y hombres. Y la vacuna bivalente ofrece protecciones frente a la infección anal y de la cavidad oral asociadas a los tipos vacunales que incluye.

Sin embargo, la eficacia de éstas, a largo plazo no ha sido probada dado el corto período de seguimiento de los ensayos (el más largo es de 9 años), por lo que no ésta no se

puede predecir y no pudiéndose prever la eficacia real en la prevención de cáncer de cérvix.

Sería interesante realizar más estudios de seguimiento a largo plazo para establecer la duración de esta eficacia y conocer si la protección inducida por la primovacunación se mantiene o si en caso de descender se precisarían dosis de recuerdo.

Por último, los estudios destinados a probar la seguridad de la nueva vacuna, la nonavalente, confirman un alto grado de perfil de eficacia e inmunogenicidad en mujeres jóvenes.

## **6.2. Evidencia disponible sobre la seguridad de la vacuna**

Aunque se ha demostrado que supone un buen recurso para la medicina preventiva tras analizar su eficacia, no está exenta, como cualquier vacuna, de reacciones adversas tras su administración, tanto locales o sistémicas.

La Real Academia Española (RAE) define el concepto de seguridad como “*calidad de seguro*” que a su vez se le atribuye el significado de “*libre y exento de riesgo, que no falla o que ofrece confianza*”.

La OMS define una reacción adversa a un medicamento (RAM) como “*cualquier respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que se produce a dosis habituales para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento*”. Por consiguiente, las RAM son efectos no deseados ni intencionados de un medicamento, incluidos los efectos idiosincrásicos<sup>8</sup>, que se producen durante su uso adecuado. Difieren de la dosificación excesiva accidental o intencionada o de la mala administración de un fármaco (41).

Se diferencian dos tipos de efectos adversos (EA), los efectos adversos graves<sup>9</sup> y leves<sup>10</sup>.

Para los problemas de seguridad se crearon los sistemas de registro y notificación como una estrategia clave para conocer los errores y poder ser evitados. Éstos no pretenden establecer la frecuencia de los EA e incidentes ocurridos en el sector sanitario, sino que centran su función en recopilar información eficaz sobre los acontecimientos que generan la aparición de éstos (42).

---

<sup>8</sup> (41) La idiosincrasia se define como la respuesta atípica a la administración de un fármaco relacionada con factores genéticos.

<sup>9</sup> (42) Originan pérdida de función o muerte.

<sup>10</sup> (42) Dan lugar a prolongación de la estancia en un centro sanitario o sintomatología leve, como por ejemplo fiebre.

Entre los sistemas de vigilancia y notificación de diferentes países del mundo se encuentra la AEMPS, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Eudravigilance, U.S. la FDA y la OMS.

Desde el momento en que se autorizó la vacuna frente el Virus del Papiloma Humano han sido numerosas las ocasiones en las que se ha sospechado de la seguridad de la vacuna.

Durante la descripción de los resultados hallados en la búsqueda bibliográfica se han observado dos posiciones claras entorno a la seguridad de la vacuna; aquellos que consideran que la vacuna es potencialmente segura y aquellos que ponen en duda la seguridad, ya que existen diferentes estudios en los que se intenta establecer una relación entre la vacunación y la aparición de diferentes alteraciones que generan una disminución de la calidad de vida tras la vacunación contra el VPH.

Profesionales de la Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, la AEMPS y la Generalitat de Catalunya, entre otros, realizaron una revisión del programa de vacunación contra el VPH. Identificaron las reacciones adversas para las vacunas contra el VPH descritas de las fichas técnicas, las cuales habían estado recogidas en los ensayos clínicos y las identificadas mediante la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas tras la comercialización de la vacuna (43).

En ensayos clínicos realizados para la vacuna tetravalente, las reacciones adversas observadas fueron con mayor frecuencia reacciones en el lugar de la punción y en menor medida cefalea, en cambio, para la vacuna bivalente, la reacción adversa más frecuentemente observada después de la administración de la vacuna fue dolor en la zona de punción. Se clasificaron las reacciones adversas procedentes de ensayos clínicos por frecuencia (Tabla 6) (43).

Tipo de trastorno	Trastorno	Categoría de frecuencia
<b>Infeccioso</b>	Celulitis en el lugar de inyección	No conocida
<b>Sanguíneo y del sistema linfático</b>	Púrpura trombocitopénica idiopática y linfadenopatía	No conocida
<b>Inmunológico</b>	Reacción de hipersensibilidad (incluyendo reacciones anafilácticas y/o anafilactoides)	No conocida
<b>Neurológicos</b>	Cefalea	Muy frecuente
	Mareos, síndrome de Guillain-Barré y síncope	No conocida
<b>Gastrointestinales</b>	Náuseas	Frecuentes
	Vómitos	No conocida
<b>Musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Dolores en las extremidades	Frecuentes
	Artritis/ artropatía no específica	Poco frecuente
	Artralgia y mialgia	No conocida
<b>Generales y en el lugar de la administración</b>	Eritema, dolor, hinchazón	Muy frecuente
	Pirexia, hematoma y prurito en el lugar de la inyección	Frecuente
	Astenia, escalofríos, fatiga y malestar	No conocida
<b>Respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Broncoespasmo	Muy rara
<b>Cutáneos y del tejido subcutáneo</b>	Urticaria	Rara

Tabla 6: Categoría de frecuencia de los diferentes tipos de trastornos

Las reacciones adversas procedentes de los ensayos clínicos junto con las identificadas a través de la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas, se consideraron “posiblemente relacionadas” con la vacunación (tabla 7) (43).

Tipo de trastorno	Trastorno	Categoría de frecuencia
<b>Infeccioso</b>	Infección del tracto respiratorio superior	Poco frecuente
<b>Sanguíneo y del sistema linfático</b>	Linfadenopatía	No conocida
<b>Inmunológico</b>	Reacción de hipersensibilidad (incluyendo reacciones anafilácticas y/o anafilactoides) y angioedema	No conocida
<b>Neurológicos</b>	Cefalea	Muy frecuente
	Mareos	Poco frecuentes
	Síncope o respuestas vasovagales a la inyección	No conocida
<b>Gastrointestinales</b>	Náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal	Frecuentes
<b>Musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Artralgia	Frecuentes
	Mialgia	Muy frecuente
<b>Generales y en el lugar de la administración</b>	Dolor, enrojecimiento, inflamación en el lugar de la inyección y astenia	Muy frecuente
	Fiebre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )	Frecuente
	Induración y parestesias locales	Poco frecuente
<b>Respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Broncoespasmo	Muy rara
<b>Cutáneos y del tejido subcutáneo</b>	Prurito, erupción y urticaria	Frecuente

Tabla 7: Categoría de frecuencia de los trastornos posiblemente relacionados con la vacunación<sup>11</sup>.

Se realizó una búsqueda en la base de datos europea de Eudravigilance que recoge las sospechas de reacciones adversas. Los registros se notifican directamente por parte de los profesionales de salud como por los laboratorios farmacéuticos titulares de la autorización de los medicamentos (43).

<sup>11</sup> Muy frecuentes ( $>1/10$ ), frecuentes ( $>1/100$  a  $<1/10$ ), poco frecuentes ( $>1/1.000$  a  $<1/100$ ), raras ( $>1/10.000$  a  $<1/1.000$ ), muy raras ( $<1/10.000$ ) y las identificadas mediante la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas (SRA), de las cuales no se podía estimar su incidencia, por lo tanto se le asignó la categoría de frecuencia como "no conocida".

Desde el momento en que se comercializó la vacuna hasta que se realizó el estudio por parte de éste conjunto de profesionales, en Eudravigilance se recibieron 22.252 notificaciones de sospechas de reacciones adversas en la vacunación tetravalente, entre las que se encontraban alteraciones en el sistema nervioso (4.421 notificaciones; 1.131 cefaleas, 1.026 convulsiones, 1.010 síncope y 857 mareos), generales y en el lugar de administración (2.660 notificaciones), lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos (1.865 notificaciones), gastrointestinales (1.604 notificaciones), musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (1.568 notificaciones) y de la piel y del tejido subcutáneo (1.226 notificaciones).

Por otro lado, se recibieron un total de 9.563 notificaciones de sospechas de reacciones adversas para la vacunación bivalente, entre las cuales se encontraban alteraciones del sistema nervioso (2.218 notificaciones; 623 cefaleas, 152 convulsiones, 621 síncope, 511 mareos, 502 pérdidas de conciencia y 445 presíncope), generales y en el lugar de administración (1.779 notificaciones) y gastrointestinales (870 notificaciones).

Integrantes de la AEMPS, concluyeron que, gracias a las declaraciones de reacciones adversas presuntamente asociadas con la vacunación, se permitió confirmar el perfil de seguridad de esta vacuna, catalogándola de excelente (43).

Las apariciones de efectos adversos no explicables tras la vacunación podrían estar causadas por la sospecha de la presencia de ADN VPH residual en la vacuna tetravalente, tal como manifiesta Lee S.H., el cual mostró que existían fragmentos de ADN VPH unidos a partículas de Sulfato de Hidroxifosfato de aluminio Amorfo (AAHS), las cuales estaban asociadas durante el proceso de fabricación y no por contaminación con el adyuvante. Dicha problemática recae en que los fragmentos de ADN VPH podrían ser liberados en los macrófagos lo que podría desencadenar una serie de reacciones inmunológicas (44).

Lee S.H. halló la presencia de ADN-16 VPH similar al ADN presente en Gardasil® en los macrófagos de la sangre y bazo durante la autopsia de una adolescente que falleció repentinamente 6 meses después de ser administrada la tercera dosis de la vacuna cuadrivalente. La autopsia reveló que no existía una causa clara de la muerte (46). Por otro lado, el investigador expuso que los casos de anafilaxis en mujeres jóvenes tras la vacunación contra el VPH eran de 20 a 50 veces mayor que con otros programas de vacunación. También manifestó que se habían dado varios casos de enfermedades neurodegenerativas inflamatorias de base inmune implicadas en el sistema nervioso central (SNC) como la encefalomiелitis aguda diseminada tras Gardasil® (44).

La importancia clínica de estos fragmentos de ADN VPH residual unidos a AAHS no está clara, por lo que se necesita una investigación más exhaustiva para clarificar la seguridad de la vacuna (45).

Los trastornos autoinmunes han estado estudiados por varios autores como efectos adversos, ya que han generado una gran sospecha de estar causados por la vacunación contra el VPH (46-51).

En los últimos años, se han reportado un aumento de desórdenes autoinmunes desarrollados tras la vacunación; recientemente, se ha descrito un nuevo síndrome llamado ASIA (Síndrome Autoinmune Inflamatoria Inducido por Adyuvantes del inglés, *autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants*) o Síndrome de Shoenfeld, dónde se relaciona el papel de los adyuvantes de la vacuna en la inducción de la autoinmunidad (46,47,58).

La insuficiencia ovárica prematura (POF del inglés *primary ovarian failure*), conocida también como menopausia prematura, es una condición clínica dónde los mecanismos autoinmunes representan el 20-30% de los casos y que se halla incluida dentro del síndrome ASIA. Entre los síntomas se describen alteraciones en el ciclo menstrual durante el inicio, junto con síntomas vasomotores, finalizando con amenorrea y su consecuente infertilidad.

Se ha descrito en los últimos años una posible asociación entre la administración de la vacuna del VPH y el desarrollo de POF.

Avalando esta asociación, dos estudios diferentes, Colafrancesco et al. (46) y Little, D. T. (47), presentan y describen tres casos cada uno, de tres jóvenes que desarrollaron POF tras la administración de la vacuna contra el VPH. En todos los casos, los factores genéticos, metabólicos y ambientales fueron descartados como causantes del desarrollo de este síndrome, quedando así, como único factor común y, por lo tanto, identificado como el causante, la vacunación del VPH tras la cual, además, todas presentaron amenorrea.

Ambos estudios centran su atención en los adyuvantes de la vacuna, se atribuye una evidencia de toxicidad al aluminio y al uso de levadura como potencial desencadenante de respuestas autoinmunes, y además se habla del polisorbato 80, cuya toxicidad ovárica se ha demostrado en ratas (46,47,58).

Dando soporte a estos estudios, *The American College of Peditricians* (58) emitió un comunicado, en enero del 2016, alertando de la posible asociación entre la vacunación

del VPH y el desarrollo de POF. Postula que aunque no ha habido un incremento alarmante de casos de POF, existen una serie de hechos que legitiman la preocupación y/o la posible asociación entre la vacuna y el desarrollo del síndrome; tales como que en ningún estudio donde se probó la seguridad de la vacuna se evaluó la función ovárica a largo plazo, por lo que ninguna anomalía fue registrada, el desconocimiento profesional de esta posible asociación puede haber causado la no comunicación de casos de amenorrea o alteraciones en el ciclo menstrual además de lo descrito anteriormente referente a los adyuvantes.

Traduciendo esta posible asociación en datos, desde la autorización de la vacuna tetravalente al mercado en 2006, ha habido 213 casos reportados al Sistema de Notificación de Efectos Adversos de las Vacunas (VAERS, del inglés *Vaccine Adverse Event Reporting System*) relacionados con amenorrea y POF, y el 88% de éstos se han asociado a la vacuna tetravalente, por otra parte, por lo que respecta a la vacuna bivalente, aprobada en 2009, ésta cuenta con una asociación del 8'5%. Para comprender estos valores, se ha establecido la comparativa con el período comprendido entre 1990 y 2006, período no vacunal, y durante el cual se reportaron solamente 32 casos de amenorrea y no hubo ningún caso de POF (58).

Ambos estudios y el comunicado apuntan también a un importante margen de error cometido durante la evaluación de la seguridad de la vacuna, y es que, durante los ensayos, al grupo placebo también se le administraron los adyuvantes aluminio y polisorbato 80, por lo que si realmente estos componentes son los que causan disfunción ovárica, un incremento de amenorrea pudo no haber sido detectado durante los ensayos. Añadiendo el hecho que un número considerable de mujeres que fueron sometidas a las pruebas de ensayo tomaban pastillas anticonceptivas, por lo que cualquier proceso de disfunción ovárica o amenorrea pudo ser enmascarado (46,47,58).

Creer que puede haber un grupo de población para el que la vacuna contra el VPH esté contraindicada y debido a que FOP tiene un gran impacto en la salud de la mujer, debería realizarse un seguimiento a largo plazo de la función ovárica en mujeres vacunadas contra el VPH (47). Aunque no se sabe si los casos de FOP están relacionados con la vacuna, sí se sabe que la investigación sobre seguridad pre y postcomercialización es insuficiente para determinar la seguridad ovárica (47).

Los trastornos autoinmunes estudiados se dividen en dos grupos principales; las no órgano específicas; Enfermedad de Raynaud, enfermedad de Behçet (48), Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y Artritis Reumatoide (AR) (50-52) y las órgano

específicas, que afectan al *sistema endocrino*; Diabetes Mellitus tipo I (49-52), Tiroiditis autoinmune (enfermedad de Hashimoto) (49-51), y la enfermedad de Graves (51), *sistema hematopoyético*; Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) (49-51) y anemia hemolítica autoinmune (AHA) (51), *sistema neuromuscular*; Síndrome de Guillain Barré (49-51), parálisis faciales periféricas (52) Esclerosis múltiple (EM) (49-53), Encefalomiелitis aguda diseminada (EAD) y neuromielitis óptica (51,53), y *oculares*; uveítis (51) y neuritis óptica (51-52) (ANEXO 4).

Los hallazgos de Arnheim-Dahlström et. al. en un primer momento mostraron señales de riesgo con el síndrome de Behçet, el síndrome de Raynaud y la DM tipo I relacionados con la exposición de la vacuna contra el VPH. Evaluaciones posteriores no aportaron pruebas consistentes para su asociación, ya que se determinó que no existía una relación temporal entre la exposición de la vacuna y los resultados obtenidos. Por lo que el estudio no identificó problemas de seguridad con respecto las alteraciones estudiadas. Sin embargo, los autores remarcaron que los hallazgos deberían de confirmarse con estudios que presenten un seguimiento de mayor duración, resultados validados y datos sobre la fecha de aparición de los trastornos (48).

Grimaldi-Bensouda (2013) et al. no observaron un aumento del riesgo de trastornos autoinmunes investigados después de la vacunación con Gardasil® dentro de los períodos de tiempos estudiados. Señalaron que no se dispuso de suficiente poder estadístico para establecer conclusiones sobre los trastornos autoinmunes específicos (49).

Más tarde, se llevó a cabo el mayor estudio de casos y referentes disponible hasta la fecha. Grimaldi-Bensouda (2017) et al. llegaron a la conclusión de que la exposición mediante la vacuna durante un periodo de tiempo preestablecido no aumentaba el riesgo de estas enfermedades. Aunque propusieron que sería necesaria una vigilancia continua para confirmar estos hallazgos de manera individual (50). Chao et al. no identificaron problemas de seguridad autoinmunes (51).

Álvarez- Soria et al. sugirieron el desencadenante de dichas patologías del sistema neuromuscular mediante un mecanismo inmunológico como un principio del trastorno desmielinizante en mujeres con predisposición genética. Por lo que, consideraron que, en ocasiones, la vacunación podía ser el desencadenante de la encefalomiелitis postvacunal o en otros casos, podía suponer la precipitación a un primer brote o desenmascarar una esclerosis múltiple latente (52).

Aunque algunos autores defienden que las vacunas no son causantes ni desencadenantes de exacerbaciones en la EM, tras las observaciones de este estudio, se planteó la hipótesis de que existía el riesgo de precipitar estos eventos adversos en pacientes con EM o con episodios postvacunales previos (52, 53). Madrid Scheller et al. concluyeron que la vacunación contra la VPH en mujeres y niñas no se asociaba con el desarrollo de enfermedades desmielinizantes (53).

Otros síndromes reportados y con baja incidencia en la población juvenil son los síndromes CRPS y POTS, los cuales también han estado asociados a la vacuna contra el VPH. Brinth et al. manifestaron que el número de casos con un determinado patrón de síntomas había aumentado. Sospecharon que los síntomas que presentan las jóvenes estaban relacionados con la inmunidad de la vacuna contra el VPH, ya que la mayoría de chicas empezaron a tener síntomas en un corto período de tiempo desde la vacunación hasta la aparición de los síntomas. Jesper Hehlisen expresó que también suponía que existía relación entre la vacuna y los efectos adversos descritos, dado que nunca había visto esta combinación de síntomas. Los hallazgos encontrados por Brinth et al. no confirmaban o descartaban una relación causal con esta vacuna, pero sugerían que se necesitaba una investigación urgente para aclarar la fisiopatología de los síntomas experimentados, clarificar la probabilidad y la naturaleza de una relación causal con la vacuna y establecer un tratamiento para las pacientes afectadas (54).

Tras la recurrente advertencia del aumento de los casos de CRPS<sup>12</sup> y POTS<sup>13</sup> el Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC) de la EMA realizó una revisión de resultados, los cuales concluyeron que no se mostraba ninguna relación entre la vacuna contra el VPH y los síndromes CRPS y POTS. Según la Agencia, no hubo recomendaciones para cambiar la información sobre el producto o cambiar la forma en que se usaban las vacunas del VPH.

Kinoshita (2014) et al. afirmaron que existía un número significativo de chicas postvacunadas japonesas que sufrían dolores de cabeza, frialdad de las piernas, dolor

---

<sup>12</sup> (44) Dolor continuo desproporcionado con el acontecimiento que lo provoca, el cual puede estar asociado a signos y síntomas de disautonomía y se limita generalmente a una única extremidad. Puede ser que haya lesión nerviosa, aunque hay casos en que no exista esta lesión. También aparece edema distal, sudoración, alteraciones de la temperatura y de la coloración de la piel, hiperalgesia, debilidad muscular, y atrofia cutánea y muscular durante las fases crónicas.

<sup>13</sup> (45) Intolerancia ortostática y taquicardia la cual aparece tras 10 minutos de permanecer de pie. La frecuencia cardíaca en posición vertical aumenta en 30 pulsaciones a la frecuencia basal o sobrepasa las 120 pulsaciones, acompañado de fatiga extrema, intolerancia al ejercicio, mareos, disminución de la concentración y síncope.

en las extremidades, fatiga general y debilidad, e incluso se habían dado casos de jóvenes que no habían podido asistir a clase debido a la severidad de estos síntomas (55).

Aunque la relación temporal entre la vacunación y el inicio de varios síntomas neurológicos sugirió que la vacunación contra el VPH inducía a estas manifestaciones neurológicas, todavía no existen pruebas directas que muestren una relación causal. Éste no quedó libre de controversia, ya que Hanley et al. denunciaron que el anterior estudio no demostraba relación entre la vacunación y los eventos adversos, ya que estos estaban poco definidos e incluían un rango de síntomas bastante heterogéneos y que para evaluar si la vacunación VPH estaba relacionada con el desarrollo de este tipo de enfermedades, se necesitaba una demostración consistente, biológicamente creíble entre la vacunación y la enfermedad (57).

Las artralgias también han sido reacciones sistémicas frecuentes tras la vacunación contra el VPH, tal y como manifestó Kinoshita (2016) et al. cuya investigación reveló que los análisis de las afectadas generalmente carecían de hallazgos inflamatorios, por lo que, estos dolores articulares se interpretaron como una manifestación de la CRPS. Concluyeron que la vacunación contra el VPH ocasionalmente podría inducir lesiones articulares (56).

Existen facultativos que han querido dar voz a su opinión respecto a la vacuna contra el VPH, como la doctora Carme Valls i Llobet, directora del Programa Dona i Salut i Qualitat de Vida, la cual afirmó que creía que tardaron muy poco tiempo en crear la vacuna y consideraba que los estudios que se habían realizado para la comercialización de la vacuna eran “*muy pobres*”, ya que se había llevado a cabo en mujeres adultas, y no en niñas, que iban a ser la población diana para la vacunación. Por otro lado, manifestó que a la edad en que se les suministra la vacuna principalmente, la inmunidad de las niñas todavía está en vías de desarrollo, lo que había dado más efectos adversos de lo esperado por parte de los laboratorios. Asimismo, sostiene que esta vacuna tiene un riesgo de mortalidad más elevado que otras vacunas, debido al aumento del riesgo de alteraciones que causa en el SNC como son las vasculopatías autoinmunes, tal y como se había mostrado en el estudio realizado por Lucija Tomljenovic y Christopher A Shaw de la Universidad British Columbia de Canadá (19). Por otro lado, enunció el riesgo de menopausia precoz y señaló que la vacuna tetravalente podría estar relacionada con la insuficiencia ovárica prematura, debido a que determinados productos que contiene la vacuna, podrían precipitar un fallo ovárico (59).

Otros casos de gran impacto social tuvieron lugar en Colombia, dónde más de 300 niñas reportaron desmayos, dificultad respiratoria y debilidad en las extremidades tras la administración de la vacuna. Se han dado muertes súbitas en el Reino Unido y España, y como resultado se envió una petición al ministerio de Sanidad firmado por más 9.500 ciudadanos para conseguir su retirada (11).

En Japón, tras la aparición de manifestaciones neurológicas después de la vacunación contra el VPH, el gobierno suspendió la administración de la vacuna en el 2013, alegando que hasta que no hubiera tratamiento curativo para dichos síndromes no volvería a introducirse en el plan de salud.

Como respuesta a estos eventos, las autoridades sanitarias de dichos países, exceptuando las de Japón, concluyeron que no había relación causal, es importante verificar la ausencia de asociación entre ésta y las muertes que ocurrieron tras su administración, aunque no se atribuyeran a la vacuna, ya que algunos casos no fueron estudiados profundamente y pudo dar lugar a rumores y especulación que despertaron el miedo y rechazo a la vacuna. Esta controversia provocó una disminución en la adherencia de la vacunación (11).

Aunque la vacuna cuenta con un alto grado de eficacia en la prevención de cáncer de cérvix y teniendo en cuenta el público al que va destinado, ha de exigirse un estándar más elevado de seguridad y no debería infravalorarse ningún efecto adverso, ni su morbimortalidad asociada, aunque éste apareciera con poca frecuencia.

La mayoría de fuentes consultadas sostienen que la vacunación cuenta con un alto perfil de seguridad y un buen grado de tolerancia.

Por lo que a efectos adversos graves se refiere, hay poca información descrita y reconocida. No obstante, varias líneas de investigación sugieren que hay asociación entre la vacuna y el desarrollo de enfermedades graves, principalmente, de carácter autoinmune.

Durante el seguimiento sobre la seguridad de la vacuna se han detectado dificultades para obtener información diversas carencias en los estudios referentes a este tema. Una de ellas es que la mayoría de estos estudios son de tipo descriptivo, obteniendo la información sobre efectos adversos a través de reportes voluntarios, que no permiten establecer relaciones de causalidad. Otra es el desconocimiento por parte de los profesionales de la salud, de posibles asociaciones entre la vacuna y el desarrollo de enfermedades, debido a falta de información y formación de los facultativos por lo que muchos efectos secundarios a la vacuna pudieron no ser ni relacionados con ella ni

informados.

Al no conocerse algunas de las cifras de incidencia en adolescentes de las patologías estudiadas se obstaculiza el análisis y posible relación de éstas con los efectos adversos reportados.

Otro margen de error detectado, se halla durante el periodo de evaluación de la seguridad de la vacuna, en muchos ensayos, al grupo placebo también se le administraron los mismos adyuvantes que contiene la vacuna (sugeridos como posibles desencadenantes de ciertas condiciones clínicas) por lo que posibles complicaciones pudieron no haber sido detectadas.

Un último aspecto a mencionar, es que, muchos de estos estudios dónde se analiza el perfil de seguridad de la vacuna presentan conflicto de intereses con los titulares de las autorizaciones de comercialización de las vacunas pudiendo así interferir en los resultados obtenidos.

Como resultado, todas estas problemáticas halladas pueden dar lugar a una subestimación e infravaloración de todos los efectos adversos.

### **6.3. Posicionamiento de sociedades científicas y organismos gubernamentales ante la vacunación contra el VPH**

Tras conocer la eficacia y seguridad con sus efectos adversos reconocidos y sus posibles asociaciones con otros efectos graves nos disponemos a conocer y presentar el posicionamiento de las diferentes sociedades científicas y organismos gubernamentales.

De acuerdo con una revisión de evidencia y recomendaciones de la SAGE (del inglés *Strategic Advisory Group of Experts*), grupo de expertos de la OMS, dónde se hizo una revisión sistemática de artículos, publicados y no publicados, los cuales abordaban la vacunación contra el VPH, en 2014, la OMS emitió un documento de referencia acerca de la recomendación de estas vacunas siempre y cuando la prevención de la infección por VPH sea una prioridad en la Salud Pública (61).

En este comunicado, la OMS, reconoce el importante impacto del cáncer de cérvix y otras patologías relacionadas con el VPH como un problema de salud pública y recomienda el uso de estas vacunas en los programas de inmunización de cada nación y su introducción en los calendarios oficiales.

Este informe de situación expone además que las vacunas del VPH son más eficaces en mujeres que no han sido expuestas al virus por lo que la población diana debería seleccionarse siguiendo el criterio de iniciación en la actividad sexual, idóneamente, serían niñas con edades comprendidas entre los 9 y 13 años. Añade que siempre que fuera viable y hubiera suficientes recursos se podrían incluir en estos programas de vacunación a mujeres jóvenes.

Sostiene que ambas vacunas han sido bien toleradas y los datos extraídos de estudios posteriores a la comercialización en todo el mundo no habían identificado ningún riesgo para la salud que fueran reacciones adversas leves, como fiebre, mareos y náuseas (7, 61,62).

En cuanto a los casos declarados de desmayos tras la administración de la vacuna contra el VPH, afirma que se debe la ansiedad y/o dolor mínimo que generan los procedimientos médicos. Se trata de un acontecimiento muy común en las adolescentes (7, 62).

Tanto los casos de anafilaxia como los eventos adversos graves, la OMS manifiesta que son casos extremadamente raros y que no se debe de administrar la vacuna en los casos que ha habido reacciones anteriores con la vacunación contra el VPH o con componentes similares de otras vacunas. Asimismo, en caso de presentar un cuadro

febril severo no se debe vacunar.

Por otro lado, no recomienda la vacunación masculina ya que las estrategias vacunales, para que resulten más efectivas a nivel económico, han de centrarse más en la prevención del cáncer de cérvix en niñas y jóvenes y su adhesión, que en la vacunación masculina.

Por último, avala esta recomendación con la actuación del organismo de la OMS llamado, Comité Consultivo Mundial sobre la Seguridad de las Vacunas (GACVS del inglés *Global Advisory Committee for Vaccine Safety*), que ha revisado y evaluado la seguridad de estas vacunas en numerosas ocasiones, (para ser más exactos en 2007, 2008, 2009 y 2013) y todas las evidencias extraídas de las fuentes consultadas apoyan sus propias conclusiones acerca de la seguridad de ambas vacunas. (7, 61)

La Asociación Española de Pediatría (AEP) recomienda la vacunación en todas las mujeres. Afirma que estas vacunas son eficaces y seguras y han superado los controles de seguridad de la OMS, según estos, los más altos nunca exigidos para la comercialización de una vacuna. Además, manifiesta que el riesgo de que esta vacuna produzca un efecto adverso grave es extremadamente raro, y que en los dos casos de convulsiones estudiados en Valencia, la causa no era debido a la vacuna (63).

En cuanto al caso de fallecimiento que se dio en España en 2012 tras administrarle la segunda dosis de vacuna tetravalente, la AEP sostuvo que se trataba de una paciente con antecedentes de asma alérgica mal controlada y alergias al polen y ácaros. Además, se supo que en la administración de la primera dosis de la vacuna, se desencadenó un episodio de asma, el cual fue etiquetado como una reagudización de su enfermedad. El caso fue analizado por el PRAC, el cual concluyó que la evidencia era insuficiente para establecer una relación causal entre la vacunación y el posterior fallecimiento (64).

En declaración de Sociedades Científicas Españolas en relación a la vacunación frente al virus del papiloma humano realizada por 13 asociaciones y sociedades españolas con la adhesión del Servicio de Epidemiología del Institut Català d'Oncologia y del Observatorio Español de Vacunas se enunció que tras la administración de vacunas contra el VPH a nivel mundial, ningún acontecimiento grave se había relacionado causalmente con la vacunación, incluyendo los casos de fallecimiento, ya que cuando estos sucedían tras la vacunación, podía existir la percepción de estar relacionado el fenómeno con la vacunación (65).

Según los grupos de trabajo más prestigiosos e independientes, como son la Salud Pública del Reino Unido y las Universidades de Quebec (Canadá) y Harvard (USA) entre otros, coinciden con esta declaración tras afirmar que la vacunación contra el VPH es *“una actuación preventiva primaria frente un conjunto de cánceres, altamente eficiente y, en consecuencia, de inclusión muy recomendable en los programas preventivos de Salud Pública”* (65).

Tras la propuesta de retirar la vacuna frente el VPH de los calendarios de vacunación debido a las alarmas creadas por la aparición de posibles efectos adversos relacionadas con la vacuna, se declaró que, *“las propuestas carecían de bases científicas y que eran anacrónicas”*, además de *“romper la equidad en el acceso a un bien preventivo, eficaz y seguro y lo haría sólo accesible a determinados segmentos de la población”* (66).

El profesor Dr. Harald Zur Haysen, Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 2008 por descubrir la relación entre la infección por el virus del papiloma humano y la génesis del cáncer de cérvix, aseguró que la vacuna contra el VPH es de las más seguras, aparte de recomendarlas a las mujeres, también ha apostado por vacunar a los hombres (67).

## 6.3 Tablas de resultados

### 6.3.1. Resultados sobre la eficacia de la vacuna

Estudio/ año	Lugar	Tipo de estudio	Muestra	Conclusiones
<b>Rey-Ares, L. et al. ; (2012)</b> (3)	América, Asia y Europa	Revisión sistemática y metaanálisis		Las vacunas actuales muestran eficacia y seguridad para la prevención de lesiones CIN II+ asociadas a los tipos 16 y 18 del VPH y confieren protección cruzada contra los tipos 31, 33, 45, 52 y 58. No obstante, falta probar la eficacia a largo plazo.
<b>Bruni L. et al.; (2015)</b> (39)	España (Europa)	Revisión sistemática		Los resultados han permitido establecer el marco de seguridad, inmunogenicidad y eficacia de las vacunas VPH bivalente y tetravalente. En mujeres jóvenes, ambas vacunas demuestran ser altamente eficaces en la prevención de CIN II+ asociados a los tipos que incluyen las vacunas y ofrecen, además, protección cruzada contra otros tipos de VPH. También presentan eficacia frente a la prevención de VIN II+ y VaIN II+ relacionados con VPH18 y VPH16, verrugas genitales asociadas a VPH 6 y 11 en la tetravalente y protección frente a la infección anal en la vacuna bivalente.
<b>Future II Study Group.;</b> (2007) (39)	Estados Unidos (América)	Ensayo clínico controlado aleatorizado	12.707 mujeres entre 15 y 26 años que recibieron las tres dosis. El análisis incluyó a 5.305 mujeres susceptibles en el grupo vacunal y a 5.260 mujeres en el grupo placebo sin evidencia de infección por VPH, un mes después de la tercera dosis.	Los resultados demuestran que la vacuna tetravalente es altamente eficaz en la prevención de lesiones cervicales asociadas al VPH 16 y 18. La inmunización de niñas y adolescentes puede reducir sustancialmente la aparición de lesiones cervicales incluyendo en éstas el cáncer.
<b>Lehtinen et al.; 2012</b> (39)	Estados Unidos (América)	Ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego	Mujeres que recibieron al menos alguna dosis de vacuna incluyendo mujeres sexualmente activas (en el grupo vacunal 9.319 mujeres; y en el control 9.325 mujeres). Y mujeres preadolescentes sin evidencia de infección por VPH (5.824 en el grupo vacunal y en el control 5.820).	Los resultados muestran un alto grado de eficacia contra lesiones CIN III+ y AIS independientemente del tipo de VPH. La cobertura vacunal en niñas y adolescentes puede tener el potencial suficiente como para reducir la incidencia de cáncer de cérvix.

<b>Skinner S, et al.;</b> (2014) (39)	Estados Unidos (América)	Ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego	5.752 mujeres, de las cuales 4.505 sin historia de infección por VPH (grupo de evaluación de eficacia). A 2.881 se les administró la vacuna y a 2.871 el control y en el momento del análisis, su tiempo medio de participación fue de 44'3 meses (en el grupo de evaluación de eficacia fueron 2.264 y 2.241, respectivamente, y su tiempo medio de seguimiento, 40'8 meses).	Los beneficios de la vacunación son mayores en mujeres menores de 25 años.  En mujeres mayores de 25 años la vacuna bivalente (VPH 16/18) es eficaz y segura contra las infecciones y lesiones cervicales provocadas por dichos tipos, además de serlo también para tipos no incluidos en ella, el 31 y 35.
<b>Stillo et al.;</b> (2015) (11)	Suecia (Europa)	Revisión sistemática		Los estudios incluidos en la revisión confirman la eficacia de las vacunas en las evaluaciones realizadas, antes y después de su autorización, en la prevención de infección persistente y lesiones cervicales asociadas a los tipos incluidos en las vacunas.

#### 6.4.2. Resultados sobre la seguridad de la vacuna

Estudio/ año	Lugar	Tipo de estudio	Muestra	Conclusiones
<b>Lee S. H.;</b> 2012 (45)	USA (América)	Reporte de casos	Cadáver de adolescente sin conocimiento de la causa del fallecimiento con previa vacunación con Gardasil®.	Se hallaron fragmentos de ADN VPH en la sangre post-mortem.
		Analítico transversal	Reporte de los resultados de las pruebas de ADN VPH realizadas en 16 vacunas cuadrivalentes de diferentes países.	Mostró que fragmentos del gen L1 VPH residual estaban unidos a monopartículas de AAHS.
<b>Colafrancesco et. al.;</b> 2013 (46)	USA (América)	Reporte de casos	3 mujeres jóvenes que presentaron amenorrea tras la vacunación contra el VPH.	Autores creen que la vacuna contra el VPH tiene un alto potencial para dar lugar a alteraciones autoinmunes.
<b>Little et. al.:</b> 2014 (47)	Australia (Oceanía)	Reporte de casos	3 mujeres jóvenes que presentaron amenorrea tras la vacunación contra el VPH.	Los estudios postcomercialización no permiten presentar los casos no notificados ni comparar las estadísticas de la incidencia con las tasas de administración de las vacunas.
<b>Arnheim-Dahlström et al.;</b> 2013 (48)	Dinamarca y Suecia (Europa)	Estudio de cohortes	997.585 niñas de 10 a 17 años de edad, entre las cuales 296.826 recibieron un total de 696.420 dosis de vacuna tetravalente.	No halló evidencia que apoyara las asociaciones entre la exposición a la vacuna tetravalente y los eventos adversos autoinmunes, neurológicos y tromboembólicos venosos después de realizar un estudio de cohortes para evaluar el riesgo de eventos adversos graves tras la vacunación contra el VPH.
<b>Grimaldi-Bensouda et. al.;</b> 2013 (49)	Francia (Europa)	Caso- control sistemático	875 mujeres de entre 14 a 26 años de edad con alteraciones autoinmunes.	No observaron evidencia de un aumento en el riesgo de los trastornos autoinmunes estudiados después de la vacunación con Gardasil® dentro de los períodos de tiempo estudiados. No se dispuso de suficiente poder estadístico para poder obtener conclusiones sobre las alteraciones individuales.

<b>Grimaldi-Bensouda et. Al.;</b> 2017 (50)	Francia (Europa)	Caso- control sistemático prospectivo	1.869 mujeres de 11-25 años de edad con alteraciones autoinmunes.	No observaron evidencia de un aumento en el riesgo de los trastornos autoinmunes estudiados después de la vacunación con Gardasil® dentro de los períodos de tiempo estudiados. No se dispuso de suficiente poder estadístico para poder obtener conclusiones sobre las alteraciones individuales.
<b>Chao et. al.;</b> 2012 (51)	California (América)	Cohortes prospectivo	189.629 mujeres entre 9-26 años a las cuales se les habían administrado al menos una dosis de tetravalente.	Detectaron 719 casos de nueva aparición que tras un nuevo análisis no encontraron relación con el momento de la vacunación y la aparición de las alteraciones. Por lo que este estudio no detectó problemas de seguridad de la vacuna contra el VPH.
<b>Álvarez- Soria et. al.;</b> 2011 (52)	España (Europa)	Reporte de casos	4 mujeres que desarrollaron enfermedades de características desmielinizantes tras la vacunación para VPH, con un rango de tiempo entre la administración de la dosis y el desarrollo de la clínica de cuatro días a un mes.	El reporte de casos les llevó a postular que, en ocasiones, la vacuna puede desencadenar complicaciones similares a la encefalomiелitis postvacunal, y en otros puede precipitar un primer brote o desenmascarar una esclerosis múltiple latente.
<b>Madrid Scheller et. al.;</b> 2015 (53)	Dinamarca y Suecia (Europa)	Serie de casos autocontrolados	3.983.824 mujeres de las cuales, 789.082 recibieron un total de 1.927.571 dosis de vacuna tetravalente.	Los investigadores expusieron que la tetravalente no estaba relacionada con el aumento del riesgo de esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes.
<b>Brinth et. al.;</b> 2015 (54)	Dinamarca (Europa)	Reporte de casos	35 mujeres de 23,3 ± 7,1 años	21 de las pacientes referidas a la unidad del síncope cumplieron los criterios para el diagnóstico de POTS. Todas las pacientes presentaban intolerancia ortostática. Los investigadores no pueden establecer una relación entre la vacuna y los síndromes por falta de pruebas.

<b>Kinoshita et. al.;</b> 2014 (55)	Japón (Asia)	Analítico transversal	40 mujeres cuya primera dosis de vacuna fue administrada entre los 11 a 17 años de edad.	En este estudio se propuso que los síntomas observados podían ser compatibles con respuestas simpáticas periféricas anormales a la tetravalente.
<b>Kinoshita et. al.;</b> 2016 (56)	Japón (Asia)	Reporte de casos	2 mujeres de 13 y 18 años de edad con alteraciones articulares tras la vacunación con Gardasil®.	El desarrollo de lesiones reactivas conjuntas después de la vacunación contra el VPH fue notable. Postularon que la vacunación contra el VPH podía ocasionalmente inducir verdaderas lesiones articulares.

## 7. Conclusiones

Las vacunas disponibles actualmente han demostrado ser eficaces y seguras para la prevención de lesiones CIN II+, VIN II+ y VaIN II+ asociadas a los tipos de alto riesgo 16 y 18 de VPH y de proporcionar protección cruzada, sobre todo la bivalente, con los tipos 31,33, 45, 52 y 58 no incluidos en la vacuna.

Se le atribuye un prometedor perfil de seguridad y eficacia a la recientemente aprobada vacuna nonavalente.

No obstante, su eficacia a largo plazo para la prevención de cáncer de cérvix no ha sido del todo demostrada ya que la duración del seguimiento de los estudios no ha sido suficiente para determinarla, por lo que la prevención real no puede ser completamente probada.

En cuanto a la seguridad, la mayoría de efectos adversos reconocidos no son graves, suelen revertir días después de la primera administración y su incidencia disminuye en las siguientes dosis.

Los efectos adversos más frecuentes son aquellos relacionados con el lugar de punción, tales como reacciones (inflamación, enrojecimiento y/o hematoma) o dolor, seguidos de síntomas generales como cefalea, fiebre y síncope.

Otros síntomas frecuentes son los trastornos musculoesqueléticos (mialgias y artralgias) y gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea y/o dolor abdominal).

Y por último, como poco frecuentes se describen los trastornos infecciosos y respiratorios (infección del tracto respiratorio superior y broncoespasmo).

Algunos de estos efectos adversos graves sugeridos han causado gran impacto en la sociedad, y aunque las autoridades sanitarias despejaron cualquier asociación con la vacuna, la ambigüedad y desconocimiento del origen de éstos, han generado dudas en torno a la seguridad de la vacuna, repercutiendo negativamente en la adherencia al tratamiento.

Dentro de esta controversia se han hallado dos posturas claras respecto a ella, la que se postula a favor argumentando sus beneficios, seguridad y eficacia y la que defiende que no es segura. No obstante, la mayoría de sociedades científicas y organismos gubernamentales la recomiendan.

## **8. Aplicaciones prácticas a partir de los resultados obtenidos**

Habiendo conocido la diversidad de opinión en referencia a la vacuna y viendo que todavía existe mucha desinformación y rumorología con respecto a los efectos adversos, para evitar que cada profesional y usuario sigan su propio criterio con respecto a la vacunación, vemos necesaria la implementación de seminarios formativos dirigidos a los profesionales, la elaboración de una herramienta de ayuda (HATD) que guíe al usuario en la toma de decisiones sobre la administración de la vacuna e impartir talleres informativos para las niñas que van a ser vacunadas y sus progenitores.

Las herramientas de ayuda representan el conjunto de intervenciones complementarias para informar y asesorar a los pacientes siempre desde la evidencia científica (67, 68, 69).

Las HATD las proporciona el profesional sanitario y no se deben confundir con material educativo sobre la salud, ya que su objetivo fundamental es ayudar y enfocar a la persona a tomar la decisión. Facilitan la información necesaria sobre pruebas diagnósticas o el tratamiento de diferentes procesos patológicos. Describen la decisión, las opciones disponibles y los resultados de las opciones, incluyendo los beneficios y riesgos. Contemplan las obligaciones éticas y legales del consentimiento informado, de manera que los pacientes puedan tomar decisiones racionales, balanceando los riesgos y beneficios de cada opción (68).

## 9. Bibliografía

1. Cardinal H. Anatomía e histología normal del cuello uterino, la vagina y la vulva. Anatomía, citología e histología del cuello uterino, la vagina y la vulva normales y patológicos. Ecosistema vaginal [libro electrónico]. p. 3-7. [Consultado el 18/05/2017]. Disponible en: <http://media.axon.es/pdf/65277.pdf>
2. TV2. Las niñas vacunadas-enfermas y traicionadas. [Documental]. 1ª ed. Dinamarca: 2015. 39 min. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=mqRJmHZqChQ>
3. Rey-Ares, L. Ciapponi, A. Pichon-Riviere, A. Eficacia y seguridad de la vacuna contra el virus de papiloma humano para la prevención del cáncer de cuello uterino: revisión sistemática y metaanálisis. Arch Argent Pediatr; 110(6):483-489. Buenos Aires; 2012. [Consultado el 28/11/2016]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2012.483>
4. Vacunación frente al Virus del Papiloma Humano. Documento de consenso 2011 de Sociedades Científicas Españolas [Consultado el 28/11/2016]. Disponible en: [http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/VPH\\_Consenso\\_Sociedades\\_2011.pdf](http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/VPH_Consenso_Sociedades_2011.pdf)
5. Ochoa Carrillo, F. Mitos y realidades de la vacunación contra el virus del papiloma humano. Gaceta mexicana de oncología. Méjico: 2015; 14(4):214-221
6. Organización Mundial de la Salud. Vacunas [internet]. Ginebra: OMS; 2013. [Consultado el 27/11/2016]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/vaccines/es/>
7. Carreras Collado R, Xercavins Montosa J, Checa Vizcaíno M. Virus del papiloma humano y cáncer de cuello de útero. 1ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007.
8. Organización Mundial de la Salud. Evidence based recommendations on Human Papilloma Virus (HPV) Vaccines Schedules. Ginebra: OMS; marzo 2014.

[Consultado el 29/11/2016]. Disponible en:

[http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1\\_HP\\_V\\_Evidence\\_base\\_d\\_recommendationsWHO\\_with\\_Appendices2\\_3.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_HP_V_Evidence_base_d_recommendationsWHO_with_Appendices2_3.pdf)

9. Organización Mundial de la Salud. Infecciones de transmisión sexual [Internet]. Ginebra:OMS; 2016. [Consultado el 28/11/2016]. Disponible en:

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/es/>

10. Martín-Llaguno, M. Álvarez-Dardet, C. La retirada de una campaña publicitaria para promoción de la vacuna tetravalente del virus del papiloma humano en España. Gaceta Sanitaria. 2010; 24 (1): p.75-77.

11. Stillo M, Carrillo Santistev P, Lopalco PL. Safety of human papillomavirus vaccines: A review [Internet]. Expert opin Drug Saf. 2015;p.1-16 [Consultado el 28/11/2016]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1517/14740338.2015.1013532>

12. Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial de prevención y control de las infecciones de transmisión sexual 2006-2015 [Internet]. Ginebra: OMS; 2016 [Consultado el 13/11/2016]. Disponible en:

[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43773/1/9789243563473\\_spa.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43773/1/9789243563473_spa.pdf)

13. Handsfield H Berlinches A. ETS: Enfermedades de Transmisión sexual. 1ª ed. Madrid: Marbán; 2002

14. Organización Mundial de la Salud. Papilomavirus humanos (PHV) y cáncer cervicouterino. [Internet]. Ginebra: OMS; marzo 2015. [Consultado el 11 de octubre 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/es/>

15. Comité Asesor de Vacunas. [Internet]. [Consultado el 12 de octubre 2016] Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-42>

16. Instituto Catalán de Oncología. Se confirma la relación del virus del papiloma humano con el cáncer de orofaringe. Generalitat de Catalunya [Internet].2016.

[Consultado el 12/11/2016]. Disponible en:

<http://ico.gencat.cat/es/detall/noticia/160209-Es-confirma-la-relaciA-del-virus-del-papilAloma-humA-amb-el-cAncer-daorofaringe--00002>

17. Sociedad Española de Epidemiología. Virus del papiloma humano y cáncer: epidemiología y prevención. MADRID: EMISA; 2006. p.15-33.
18. Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e igualdad. Revisión del Programa de Vacunación frente a Virus del Papiloma Humano en España. MADRID: 2013; p. 15-57.
19. Rodríguez Rodríguez, M. Virus del Papiloma humano. Situación actual, vacunas y perspectivas de su utilización. Junta de Andalucía. Consejería de Salud; Mayo 2008: p.13-16.
20. Olmos Acebes, L. Infección externa por VPH. Momento Médico Iberoamericana. Madrid: 2010.
21. Sanabria Negrín José G. Virus del Papiloma humano. Rev. Ciencias Médicas [Internet]. Diciembre 2009 [Consultado 14/11/2016] 13(4):p.168-187. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-31942009000400019&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942009000400019&lng=es)
22. Infección por el Virus del Papiloma Humano. Lesiones premalignas y cáncer. Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. 2016. [Internet]. [Consultado el 14/11/2016]. Disponible en: <http://www.aepcc.org/>
23. Sociedad Española de Epidemiología. Virus del papiloma humano y cáncer: epidemiología y prevención. MADRID: EMISA; 2006: p.107-109.
24. Fuente Díez E. Mira Ferrer L. Las 47 preguntas sobre el virus del papiloma humano, VPH. Medicina y Seguridad del Trabajo. 2008; 54(212).
25. Sebastià JP. Cáncer de cérvix. ¿Enfermedad oncológica o enfermedad infecciosa? Prog Obs Ginecol [Internet]. 2001 [Consultado el 26/11/2016]; (3):150–8. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-progresos-obstetricia-ginecologia-151-articulo-cancer-cervix-enfermedad-oncologica-o-S0304501301756610>

26. Manuel Megías, Pilar Molist MAP. Tipos celulares [Internet]. 2015 [Consultado el 26/11/2016]; p.1–10. Disponible en:  
<https://mmegias.webs.uvigo.es/descargas/tipos-cel-queratinocito.pdf>
27. Calle Vintimilla FM, Gualpa Gómez VF, Reinoso Ortiz SM. Virus Del Papiloma Humano y Cáncer: Epidemiología y Prevención. Universidad de Cuenca [Internet].2015; 64. [Consultado el 26/11/2016]. Disponible en:  
<http://www.seepidemiologia.es/documents/dummy/4monografiaVirusPapilomaYCancer.pdf>
28. Machado I, Navarro S. Distribución de genotipos del virus del papiloma humano en una población de mujeres españolas no vacunadas con enfermedad de vulva y vagina [Internet]. Rev Esp Patol. 2015; 48(3):137 [Consultado el 26/11/2016]. Disponible en:  
[http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75262016000500006](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262016000500006)
29. Browder Lazenby, R. Fisiopatología [Internet]. 4 ed. El Manual Moderno. México; 2012. [Consultado el 28/10/2016]; p: 173-174. Disponible en:  
[www.books.google.es](http://www.books.google.es)
30. Brunetto M Beatriz, Zelada B Ursula. Uso de cidofovir en la papilomatosis respiratoria recurrente. Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello [Internet]. 2007 [Consultado 17/11/16]; 67(2): p.153-156. Disponible en:  
[http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-48162007000200010&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-48162007000200010&lng=es)
31. Bello de Alford M, Caibe R G. Tipificación del Virus del Papiloma Humano en Papilomatosis Laríngea Recurrente Juvenil. RFM [Internet]. 2001 [Consultado el 17/11/16]; 24(1): p.62-65. Disponible en:  
[http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0798-04692001000100009&lng=es.](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-04692001000100009&lng=es)
32. Sawaya G, Smith-McCune K. Detección de Cáncer de Cuello Uterino [Internet]. The American college of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2016;127: p. 459-67. [Consultado el 10/11/2016]. Disponible en:  
[www.greenjournal.org](http://www.greenjournal.org)

33. Vignolo J, Mariela Vacarezza D, Álvarez DC, Sosa DA. Niveles de atención, de prevención y atención primaria de la salud [Internet]. Arch Med Interna. Uruguay: 2011;(1):p.11–14. [Consultado el 10/11/2016]. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/ami/v33n1/v33n1a03.pdf>
34. Lizano M, Carrillo A, Contreras A. Infección por el virus del Papiloma Humano: Cancerología. 2009; 4: p.205–216.
35. Flynn P, Havens P, Brady M, Emmanuel P, Read J, Hoyt L, Henry-reid L, Russell Van Dyke, Mofenson. Circuncisión masculina para la prevención del VIH y otras enfermedades de transmisión sexual. 2007; 63(4): p-183-184.
36. Cáncer de cérvix [Internet]. Asociación Española Contra el Cáncer. 2016 [Consultado el 19/11/2016]. Disponible en: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/Cancerdecervix/Paginas/diagnosticoprecoz.aspx>
37. Organización Mundial de la Salud. OMS. Estrategia mundial de prevención y control de las infecciones de transmisión sexual: Romper la cadena de transmisión. Ginebra: 2015; 68.
38. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. 2014; 28.
39. Bruni L, Serrano B, Bosch X, Castellsagué X. Vacuna frente al virus del papiloma humano. Eficacia y seguridad. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2015;33(5): p.342–54.
40. Comstock G. Evaluación de la efectividad de la vacunación y la eficacia de las vacunas mediante estudios de casos y controles. Bol Of Sanit Panam. 1996;121(3):p.228–42.
41. Organización Mundial de la Salud. Formulario Modelo de la OMS: Efectos adversos e interacciones [Internet. Consejo general a los prescriptores. Ginebra: OMS; 2004. [Consultado el 3/12/2016] Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5422s/4.4.html#Js5422s.4.4>

42. Bañeres J, Cavero E, López L, Orrego C, Suñol R. Sistemas de registro y notificación de incidentes y eventos adversos. *Minist Sanid y Consum* [Internet]. 2006;153. [Consultado el 3/12/2016]. Disponible en:  
<http://www.citeulike.org/group/16606/article/10592341>
43. Boix Martínez R, Portela Moreira A, Pérez González A, Navarro Alonso JA, Salmerón García F, et al. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Revisión del programa de vacunación frente a virus del papiloma humano en España. Ministerio de Sanidad. Madrid: 2013;p.1–61.
44. Lee SH. Detection of human papillomavirus (HPV) L1 gene DNA possibly bound to particulate aluminum adjuvant in the HPV vaccine Gardasil®. *Inorg Biochem* [Internet]. 2012;117:85–92. [Consultado el 17/01/2017] Disponible en:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2012.08.015>
45. Lee SH. Detection of human papillomavirus L1 gene DNA fragments in postmortem blood and spleen after Gardasil® vaccination - A case report. *Adv Biosci Biotechnol* [Internet]. 2012;3(8):1214–24. [Consultado el 10/01/2017]. Disponible en:  
<http://www.scirp.org/journal/PaperInformation.aspx?PaperID=25840&#abstract>
46. Colafrancesco S, Perricone C, Tomljenovic L, Shoenfeld Y. Human Papilloma Virus Vaccine and Primary Ovarian Failure : Another Facet of the Autoimmune / Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants. 2013; p.1–8.
47. Little DT, Ward HRG. Adolescent Premature Ovarian Insufficiency Following Human Papillomavirus Vaccination: A Case Series Seen in General Practice. *J Investig Med high impact case reports* [Internet]. 2014;2(4):12. [Consultado el 17/01/2017] Disponible en:  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4528880&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
48. Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H, Sparén P, Hviid A et al. Autoimmune, neurological and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine

in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ* [Internet]. 2013;347(9396):5906.

[Consultado el 17/01/2017]. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24108159>  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3805482>

49. Grimaldi-Bensouda L, Guillemot D, Godeau B, Benhamou P, Nicolino M, Simon A, Viallard J, et al. Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects. *J Intern Med*. 2013; 275. p. 398-440.

50. Grimaldi-Bensouda L, Rossignol M, Koné-Paut I, Krivitzky A, Lebrun-Frenay C, Clet J, et al. Risk of autoimmune diseases and human papilloma virus (HPV) vaccines: Six years of case-referent surveillance. *J Autoimmun* [Internet].

2017;p.1–7. [Consultado el 17/01/2017]. Disponible en:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896841116302141>

51. Chao C, Klein NP, Velicer CM, Sy LS, Slezak JM, Takhar H, et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med*. 2012;271(2):p.193–203.

52. Álvarez-Soria MJ, Hernández- González A, Carrasco-García de León S, Del Real-Francia MA, Gallardo-Alcañiz MJ, López-Gómez JL. Trastornos neurológicos desmielinizantes y vacunación del papilomavirus humano. *Rev Neurol* 2011; 52: p.472-476.

53. Madrid Scheller N, Svanström H, Pasternak B, Arnheim-Dahlström L, Sundström K, Fink K, et al. Quadrivalent HPV Vaccination and Risk of Multiple Sclerosis and Other Demyelinating Diseases of the Central Nervous System Original Investigation. *Jama*. 2015; 313(1): p.54–61.

54. Brinth LS, Pors K, Theibel AC, Mehlsen J. Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome as suspected adverse effects of vaccination against human papilloma virus. *Vaccine*[Internet]. 2015;33(22): p.2602–5.

[Consultado el 19/01/2017]. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.03.098>

55. Kinoshita T, Abe R, Hineno A, Tsunekawa K, Nakane S, Ikeada S et al. Peripheral sympathetic nerve dysfunction in adolescent japanese girls following immunization with the Human Papillomavirus Vaccine. Intern Med [Internet].2014; 53: p.2185-2200. [Consultado el 19/01/2017].Disponible en: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/53/19/53\\_53.3133/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/53/19/53_53.3133/_pdf)
56. Kinoshita T, Abe R , Hineno A, Ikeda S. Monoarthropathy or Polyarthritis in Adolescent Japanese Girls Who Received Immunization with the Human Papillomavirus Vaccine. 2016:109–14.
57. Hanley SJB, Pollock KGJ, Cuschieri K. Peripheral sympathetic nerve dysfunction in adolescent japanese girls following immunization with the Human Papillomavirus Vaccine. Intern Med [Internet]. 2015;54(15):p.1953–1953. [Consultado el 19/11/2017]. Disponible en: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/54/15/54\\_54.4479/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/54/15/54_54.4479/_article)
58. American College of Pediatricians. New Concerns about the Human Papillomavirus Vaccine. [Internet]. Enero 2016. [Consultado el 22/01/2017] Disponible en: <https://www.acpeds.org/the-college-speaks/position-statements/health-issues/new-concerns-about-the-human-papillomavirus-vaccine>
59. Frederic Pahisa . Papiloma, las mujeres tenemos que decidir [Documental]. 2016. 56min. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=VW3c48T1nHY>
60. Organización Mundial de la Salud. Comprehensive Cervical Cancer Control [Internet]. Ginebra: 2014;364 [Consultado el 22/01/2017].Disponible en: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/cervical-cancer-guide/en/>
61. Comité Asesor de Vacunas. Calendario de vacunaciones de la asociación española de pediatría. Asoc Española Pediatría. 2016; 3.
62. Organización Mundial de la Salud. Global Advisory Committee on Vaccine safety Statement on Safety of HPV vaccines [Internet]. 2015; p. 3–5. [Consultado el 27/01/2017]. Disponible en:

[http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/GACVS\\_HPVS\\_statement\\_17Dec2015.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/GACVS_HPVS_statement_17Dec2015.pdf)

63. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Comunicado de la AEP sobre la vacuna VPH y el caso de la niña de Asturias [Internet]. Septiembre 2012. [Consultado el 27/01/2017]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/print/profesionales/noticias/comunicado-de-la-aep-sobre-la-vacuna-vph-y-el-caso-de-la-nina-de-asturias-0>

64. Sociedades Científicas Españolas. Declaración de Sociedades Científicas Españolas en relación a la vacunación frente al virus del papiloma humano [Internet]. Octubre 2012. [Consultado el 27/01/2017]. Disponible en: [http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/Declaracion\\_SSCC\\_VPH\\_03-10-2012.pdf](http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/Declaracion_SSCC_VPH_03-10-2012.pdf)

65. Asociación Española de Vacunología. El Nobel Harald Zur Hausen ve “de las más seguras” la vacuna del VPH [Internet]. 2014. [Consultado el 29/01/2017]. Disponible en: <http://www.vacunas.org/el-nobel-harald-zur-hausen-ve-de-las-mas-seguras-la-vacuna-del-vph/>

66. Unidad de Información Científica y Divulgación de la Investigación. Profesionales de atención primaria desconocen cómo actúa la vacuna contra el papiloma [Internet]. Universidad Complutense de Madrid. [Consultado el 29/01/2017]. Disponible en: [https://www.ucm.es/data/cont/media/www/pag-10588/2016/2016\\_02\\_not09.pdf](https://www.ucm.es/data/cont/media/www/pag-10588/2016/2016_02_not09.pdf)

67. Ruiz-Azarola A, Perestelo-Pérez L. Participación ciudadana en salud: formación y toma de decisiones compartida. Informe SEPAS 2012. Gac Sanit. 2012;23(S): p.158-161. [Consultado el 29/01/2017]. Disponible en: <http://gacetasanitaria.org/es/participacion-ciudadana-salud-formacion-toma/articulo/S0213911111003694/>

68. Peralta Munguía L. La participación del paciente en la toma de decisiones en las consultas de atención primaria. [Internet]. 2010; 22; p.17. [Consultado el 29/01/2017]. Disponible en:

[http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime\\_infac\\_2014/es\\_def/adjuntos/INFAC\\_Vol\\_22\\_n\\_3\\_Decisiones\\_compartidas.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2014/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_22_n_3_Decisiones_compartidas.pdf)

69. Perestelo Pérez L, Pérez Ramos J, Rivero Santana A, Carballo González D, Serrano Aguilar P (coord) y Grupo de Trabajo del manual metodológico para evaluar la calidad de las HATD. Manual con criterios de evaluación y validación de las Herramientas de Ayuda para la Toma de Decisiones. [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de evaluación del Servicio canario de Salud; 2013. [Consultado 29/01/2017]. Disponible en: [http://ipdas.ohri.ca/SESCS\\_2013\\_HATD.pdf](http://ipdas.ohri.ca/SESCS_2013_HATD.pdf)

## 10. Anexos

### ANEXO 1. GENOTIPOS DE VPH OBTENIDOS EN 86 MUESTRAS DE MUJERES CON LESIONES DEL TRACTO GENITAL INFERIOR

Genotipo	Total de lesiones					
	Nº total de veces detectado cada genotipo	% del nº total de virus infectados	IC* 95%	% del nº de lesiones infectadas por uno o varios genotipos	IC*95%	
<b>VPH- AR</b>						
16	21	17'4	11'1-25'3	24,4	15'8- 34'9	
18	4	3'3	0'9-8'2	4'7	1'3-11'5	
31	4	3'3	0'9-8'2	4'7	1'3-11'5	
33	4	3'3	0'9-8'2	4'7	1'3-11'5	
45	1	0'8	0'0- 4'5	1'2	0'0-6'3	
51	5	4'1	1'3-9'3	5'8	1'9-13	
58	3	2'5	0'5-7'1	3'5	0'7-9'6	
59	1	0'8	0'0- 4'5	1'2	0'0-6'3	
73	1	0'8	0'0- 4'5	1'2	0'0-6'3	
81	2	1'7	0'2-5'8	2'3	0'3-8'1	
<b>VPH- PAR/ AR</b>						
66-68	4	3'3	0'9-8'2	4'7	1'3-11'5	
<b>VPH-PAR</b>						
53	3	2'5	0'5-7'1	3'5	0'7-9'6	
<b>VPH-BR</b>						
6	53	43'8	34'8-53'1	61'6	50'5-71'9	
11	6	5	1'8-10'5	7	2'6-14'6	
42	3	2'5	0'5-7'1	3'5	0'7-9'6	
70	1	0'8	0'0- 4'5	1'2	0'0-6'3	
40/61	2	1'7	0'2-5'8	2'3	0'7-9'6	

\*IC 95%: 95% intervalos de confianza utilizados para estimar los porcentajes

## ANEXO 2. PROCEDIMIENTOS A SEGUIR EN CASO DE RESULTADOS ANORMALES

El grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos, el Colegio, y la Sociedad Americana del Cáncer, en colaboración con la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) y la Sociedad Americana de Patología Clínica, han emitido recientemente un consenso con los lineamientos para la detección del cáncer de cérvix y su posterior manejo en caso de resultados anormales, presentado a modo de tablas a continuación (Tabla 6) (31);

DetECCIÓN	Edad
Inicio de la detección	21
Métodos e intervalos de detección	<ul style="list-style-type: none"> <li>- De 21-65 años; citología c/ 3 años</li> <li>- De 21-65 años; citología c/ 3 años</li> <li>- De 30-65 años; citología + prueba VPH alto riesgo c/ 5 años</li> </ul>
Fin de la detección	65
Detección tras histerectomía	No se recomienda

Tabla 6: Consenso para la detección del cáncer de cérvix

Se aceptó de manera consensuada el concluir con la detección a los 65 años si hay tres resultados normales consecutivos en la citología o bien dos resultados negativos consecutivos en citología + prueba de VPH dentro del período de diez años anteriores (Tabla 7).

La incidencia de la enfermedad es muy baja a esa edad y los procedimientos invasivos innecesarios, incluso aunque se iniciarán relaciones sexuales con nuevas parejas.

De igual manera se concluyó un período de cada 3 años ya que reduce el riesgo de cáncer de cérvix de un 3.3% a un 0.5%.

Resultado anormal	Manejo	Riesgo de CIN II o más grave
ASCUS + VPH de alto riesgo negativo	Detección c/3años.	Bajo
ASCUS + VPH de alto riesgo desconocido	Citología en 12 meses y colposcopia; si es normal, detección c/3 años.	Moderado
- Citología normal, VPH alto riesgo positivo, genotipo desconocido o negativo	Citología y prueba VPH en 12 meses y colposcopia.	Moderado
- LSIL, VPH alto riesgo negativo	Si ambas pruebas son normales, repetir citología y prueba VPH en 3 años.	
- ASCUS + VPH alto riesgo positivo	Edad 25 años o mayor: colposcopia.	Alto
- Citología normal + VPH alto riesgo positivo dos veces consecutivas		Alto
- Citología normal + VPH alto riesgo positivo + genotipo de VPH positivo	Entre 21-24 años: citología en 12 meses y colposcopia y a los 24 meses; si todo normal, detección c/ 3 años.	Moderado
- LSIL + VPH de alto riesgo positivo o desconocido		Moderado
HSIL	Colposcopia	Alto
AIS	Colposcopia con legrado endocervical; biopsia endometrial si sangrado anormal, anovulación crónica o < 35 años.	Alto

Tabla 7: Manejo de los primeros resultados anormales en las pruebas de detección

## ANEXO 3. CARACTERÍSTICAS CITOLÓGICAS E HISTOLÓGICAS DE LAS LESIONES ESCAMOSAS (5, 7)

### Características citológicas

- **ASCUS:** la alteración citológica que presenta es el agrandamiento del núcleo de la célula escamosa (doble o triple tamaño del núcleo de una célula intermedia), con un ligero aumento de la relación núcleo-citoplasma (se trata de la proporción morfológica entre el tamaño del núcleo y citoplasma) y el núcleo presenta su aspecto redondeado con una ligera hiper cromasia (aumento del contenido de ácido desoxirribonucleico, ADN) y la membrana nuclear lisa.
  - o Cuando las alteraciones sugieren HSIL pero no acaban de ser concluyentes (cuando presentan mayor hiper cromasia, afectación de células bajas...) se definen ASC-H.
- **LSIL:** Esta alteración citológica consiste en el agrandamiento del núcleo (3 ó 4 veces mayor) y aumento de relación núcleo-citoplasma. El núcleo presenta mayor hiper cromasia y membrana irregular. Pueden verse coilocitos que son unas células escamosas maduras que se relacionan con la infección de VPH que reduce el citoplasma.
- **HSIL:** hay un agrandamiento del núcleo que afecta a las células de las capas bajas y un aumento de relación núcleo-citoplasma y escaso citoplasma. El núcleo se muestra con una notable hiper cromasia y la membrana mayor irregularidad.
- **Carcinoma escamoso:** hay criterios citológicos que sospechan invasión; distribución irregular de la cromatina, fondo necrótico e inflamatorio...

### Características histológicas

- **Displasia leve:** hay una sustitución del epitelio normal por células atípicas en su zona más superficial. Las células presentan alteración en la relación núcleo-citoplasma con desorganización estructural.
- **Infección por VPH:** cavitación citoplasmática y alteraciones nucleares tales como el aumento del tamaño del núcleo, hiper cromasia y forma irregular.
- **Displasia moderada:** se observan las mismas alteraciones que en la displasia leve pero la afectación en el epitelio es mayor, llegando a los dos tercios.

- **Displasia grave:** se presentan las mismas alteraciones que en la displasia moderada pero éstas afectan a todo el grosor del epitelio.
- **Carcinoma escamoso:** se presenta una ruptura de la capa basal del epitelio e invasión. Se considera invasivo cuando excede los 7mm de diámetro en superficie y de 3 mm en profundidad a partir de la capa basal, si no los sobrepasa se considera carcinoma microinvasor.

## ANEXO 4. CLASIFICACIÓN Y DEFINICIÓN DE TRASTORNOS AUTOINMUNES

### No órgano-específicos

- **Enfermedad de Raynaud:** Brotes reversibles de 10 a 15 minutos de duración que suelen desencadenarse por situaciones de frío o estrés. Se manifiesta por la disminución de la circulación sanguínea periférica generada por vasoespasmos especialmente en los dedos de las manos y de los pies, lo que ocasiona dolor, cambio de coloración por falta de oxígeno e hinchazón y hormigueo cuando se recupera el flujo de la sangre en dichas zonas, pudiendo afectar a otras localizaciones como labios, nariz y orejas (1).
- **Enfermedad de Behçet:** Inflamación arterial y venosa que puede afectar de manera generalizada ocasionando lesiones en piel y mucosas frecuentemente en ojos, músculos y articulaciones. Se manifiesta principalmente en forma de aftas bucales dolorosas, úlceras genitales e inflamación ocular pudiendo llegar a causar artritis e inflamación intestinal y del sistema nervioso central y periférico (2).
- **LES:** Inflamación vascular generalizada y del tejido conectivo manifestado de manera episódica afectando frecuentemente al estado general (fiebre, astenia y pérdida de peso), generando alteraciones mucocutáneas (eritema, fotosensibilidad, alopecia y úlceras orales), musculoesqueléticas (artritis y miopatías), cardiológicas, pulmonares, gastrointestinales, neurológicas (convulsiones, psicosis y accidente cerebrovascular) y renales (glomerulonefritis, hipertensión, proteinuria y hematuria), entre otros (3).

- **AR:** Afectación inflamatoria de las articulaciones periféricas y exclusivamente a la columna cervical. El síntoma más frecuente es el dolor articular a consecuencia de la inflamación de éstas. Cuando la inflamación es muy intensa y mantenida pueden aparecer alteraciones del estado general tales como fiebre, cansancio, fatiga, pérdida de apetito y peso. La inflamación crónica no controlada puede dañar los huesos, ligamentos y tendones de la zona afectada, lo que conlleva la deformidad progresiva de las articulaciones y la consecuente pérdida de funcionalidad (4).

### Órgano-específicos

- **Sistema endocrino:**
  - o **Diabetes Mellitus tipo I:** Hiperglucemia crónica debida a la no producción de insulina causada por la reducción de células  $\beta$  pancreática mediado por mecanismos inmunológicos, lo cual genera una dependencia crónica de insulina exógena (5).
  - o **La tiroiditis crónica o Enfermedad de Hashimoto:** Alteración que causa inflamación de la glándula tiroides e hipotiroidismo. Su origen es autoinmune y está mediada por la presencia de anticuerpos antitiroideos (6).
  - o **Enfermedad de Graves:** Actividad excesiva de la glándula tiroides que ocasiona hipertiroidismo principalmente, también puede aparecer inflamación del tejido ocular y engrosamiento rojizo e irregular de la piel que cubre las piernas (mixedema pretibial) en menor frecuencia (7).
- **Sistema hematopoyético:**
  - o **PTI:** Síndrome generado por la destrucción de plaquetas por parte de anticuerpos que conlleva un alto porcentaje de sangrado y la aparición de petequias generalizadas (8).

- **AHAI:** Disminución de la vida media de los hematíes debido a la hemólisis temprana mediada por anticuerpos. Ésta alteración puede ser mayor en el espacio extravascular, como en el bazo o hígado, o intravascular dependiendo del grado de afección de los hematíes (9).
- **Sistema neuromuscular:**
- **Síndrome de Guillain- Barré:** Afectación de los nervios que controlan los movimientos musculares y/o transmiten la sensación dolorosa, térmica y táctil generando debilidad muscular, hormigueo y pérdida de sensibilidad que suelen empezar en piernas y extenderse a brazos y cara. En menor medida puede ocasionar parálisis en piernas, brazos o músculos faciales. En los casos más graves puede haber una afectación en el habla y la deglución e incluso se puede llegar a dar la muerte por complicaciones como parálisis en músculos torácicos, septicemia, trombosis pulmonar o paro cardíaco (10).
  - **Parálisis facial periférica:** Afectación del nervio facial, que produce disminución o pérdida de movimiento general de los músculos faciales inferiores, superiores y homolaterales, otalgia y alteraciones sensitivas (11).
  - **EM:** Inflamación en partes distribuidas de la materia blanca del SNC (placas) seguida de la destrucción de mielina. Por lo que la conducción de los impulsos eléctricos se ven enlentecidos o bloqueados por completo, lo que genera la reducción o pérdida de función en las personas (12).
  - **EAD:** Episodio de inflamación cerebral y de la médula espinal. Los síntomas que pueden aparecer de rápida evolución son fiebre, fatiga, cefalea, náuseas y vómitos, y en la forma más grave, pueden aparecer convulsiones y coma. En algunos casos puede lesionarse la materia blanca del SNC que genera pérdida de visión, debilidad, parálisis y dificultad de movimientos voluntarios. Suele presentarse a menudo tras una infección de tipo viral o en menor frecuencia tras la aplicación de la vacuna contra el sarampión, las paperas o la rubeola (13).

- **Neuromielitis óptica:** Afectación de los nervios ópticos y de la médula espinal debido a la pérdida de mielina que ocasiona dolor en el ojo y pérdida de visión (neuritis óptica) y mielitis transversa que genera debilidad, entumecimiento y en menor medida parálisis en brazos y piernas, alteraciones sensoriales y pérdida de control de esfínteres (14).
  
- **Oculares:**
  - **Uveítis:** Inflamación de una o más partes de la úvea (iris, cuerpos ciliares y coroides). Los síntomas que aparecen dependen de la zona afectada, puede aparecer enrojecimiento, dolor ocular, lagrimeo, fotofobia, visión borrosa, miodesopsias y pérdida de visión (15).
  
  - **Neuritis óptica:** Inflamación del nervio óptico. Se manifiesta mediante visión borrosa, alteración de la visión cromática y dolor retroocular que desencadena o empeora los movimientos oculares (16).

## ANEXO 5. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA DE LOS TRASTORNOS AUTOINMUNES DEFINIDOS

1. Joven BE, Carreira PE. Síndrome de Raynaud: Etiología y manejo. Reumatol. Clin. 2008; 4(2): p.59-66.
2. Sociedad Española de Reumatología. Enfermedad de Behçet [Internet]. [Consultado 14/02/2017]. Disponible en: <https://inforeuma.com/enfermedades-reumaticas/behcet/>
3. Bethencourt Baute J. Lupus eritematoso sistémico. Asoc. Española Pediatr. 2014; p.71–77.
4. Grünenthal F. Sociedad Española de Reumatología. Artritis reumatoide: Guía de la enfermedad para el paciente [Internet]. 2003; 1 (2375):162. [Consultado 14/02/2017]. Disponible en: [https://inforeuma.com/wp-content/uploads/2015/09/Guia\\_Artritis.pdf](https://inforeuma.com/wp-content/uploads/2015/09/Guia_Artritis.pdf)
5. Barrio Castellanos R, Rodríguez Lombardía A. Actualización de la diabetes tipo 1 en la edad pediátrica [Internet]. AEPap. 2016; p. 369–77.
6. American Thyroid Association. Tiroiditis [Internet]. 2014. [Consultado 14/02/2017]. Disponible en: <http://www.thyroid.org/wpcontent/uploads/patients/brochures/espanol/tiroiditis.pdf>
7. American Thyroid Association. Enfermedad de Graves [Internet]. 2014. [Consultado 14/02/2017]. Disponible en: <http://www.thyroid.org/enfermedad-de-graves/>
8. Canché Arenas A, Salcido De Pablo P, Cedillo Fernández M, Aisa Álvarez A, Amezcua Macías A, Rojas Sotelo M, et al. Actualidades en el tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática. Med. Interna Mex. 2012; 28(2): p.171-176.
9. López Martín M. Anemias hemolíticas autoinmunes. Anemias hemolíticas autoinmunes. 2010; p.186-191.

10. Organización Mundial de la Salud. Síndrome de Guillain–Barré. [Internet]. 2016. [Consultado 14/02/2017]. Disponible en:  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/quillain-barre-syndrome/es/>
11. Lacomba Aladren B, Agut Borràs L. Sociedad Valenciana de Medicina familiar y comunitaria [Internet]. Parálisis facial. 2009. [Consultado 14/02/2017]. Disponible en: <http://www.svmfyc.org/fichas/f063/ficha063.pdf>
12. Instituto Nacional de desórdenes neurológicos y accidentes vasculares. Esperanza en la Investigación: Esclerosis Múltiple. EEUU:2002; p.02-75;70.
13. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). Encefalomiелitis aguda diseminada [Internet]. [Consultado 14/02/2017]. Disponible en:  
[https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/encefalomiелitis\\_aguda\\_diseminada.htm](https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/encefalomiелitis_aguda_diseminada.htm)
14. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). Neuromiелitis óptica [Internet]. 2016. [Consultado 14/02/2017]. Disponible en :  
[https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/neuromiелitis\\_optica.htm](https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/neuromiелitis_optica.htm)
15. Clínica Barraquer. Uveítis [Internet]. [Consultado 14/02/2017]. Disponible en :  
<http://www.barraquer.com/ca/que-tractem/uveitis/>
16. Clínica Barraquer. Neuritis óptica. [Internet]. [Consultado 14/02/2017]. Disponible en :  
<http://www.barraquer.com/que-tratamos/neuritis-optica-y-esclerosis-multiple/>