



Eficacia de la vacuna contra el HPV en la reducción de la incidencia del cáncer orofaríngeo.

Revisión Bibliográfica

Monografía – Curso Metodología Científica II

Grupo 27

Octubre 2016

Autores

Hector Fernández
Paula Larrosa
Valeria Motta
Carolina Santos
Yesica Silveira

Tutores

Nut. PhD. Cecilia Severi
Prof. Adj. Depto. Medicina Preventiva y Social
Dr. Fabián Cano
Asist. Depto. Medicina Preventiva y Social

INDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	2
ABSTRACT.....	4
INTRODUCCIÓN.....	4
MARCO TEÓRICO.....	6
METODOLOGIA.....	11
RESULTADOS y DISCUSION.....	11
CONCLUSIONES.....	14
RESUMEN DE LA EVIDENCIA.....	14
BIBLIOGRAFIA.....	16

RESUMEN:

Introducción: En los últimos años se ha visto un aumento en la incidencia de infección por el Virus del Papiloma Humano (HPV), y como consecuencia el desarrollo de sus complicaciones en múltiples parénquimas. Una de las complicaciones asociadas a éste virus es el cáncer orofaríngeo y de cavidad oral. Existen fuentes que apoyan la disminución en la incidencia de este cáncer debido a la implementación de la vacuna dirigida contra los serotipos prevalentes.

Objetivos: Revisar el estado del arte en relación a la eficacia de la vacuna contra el HPV en la reducción de la incidencia del cáncer orofaríngeo.

Metodología: Se realizó una búsqueda bibliográfica no exhaustiva de la literatura en relación a la eficacia de la vacuna contra el Virus de Papiloma Humano en la reducción de la incidencia del cáncer orofaríngeo, utilizando la búsqueda a texto libre y búsqueda mediante términos DeCs: Virus del Papiloma Humano, HPV, vacuna, eficacia, cáncer oral, cáncer orofaríngeo, con sus respectivas traducciones al inglés. Se restringió la búsqueda a artículos en inglés y español, a texto completo, libre, de los últimos 5 años, en humanos. Las bases de datos consultadas fueron: PubMed, Lilacs, Scopus, Cochrane Library, Google Scholar.,SciELO. Debido al conocimiento de la poca evidencia disponible en relación a la temática no se restringió la búsqueda en relación a los tipos de diseño utilizados.

Resultados: Se recuperaron 3 artículos, siendo 1 revisión de la literatura, 2 estudios observacionales prospectivos. El "US Assessment of HPV Types in Cancers:Implications for Current and 9-Valent HPV Vaccines" publicado en Agosto del 2014 por Mona Saraiya et al demostró que las vacunas actuales previenen potencialmente la mayor parte del cancer de cuello uterino 66,2%, anal 79,4%, orofaringe 60,2% y vaginales 55,1%. La vacuna nuevevalente puede evitar un 4,2% adicional al 18,3% de los canceres. El "Direct benefit of vaccinating boys along with girls against oncogenic human papillomavirus: bayesian evidence synthesis" realizado por Johannes A Bogaards et al, publicado en marzo de 2015 evaluó mediante un modelo bayesiano la potencial reducción de la incidencia de cáncer orofaríngeo en hombres, observándose que si la cobertura vacunal en las niñas alcanzara un 90%, se estima que la reduccion en canceres masculinos disminuiría un 66%. El estudio "Potential impact of a nonavalent HPV vaccine on the occurrence of HPV-related diseases in France" de 2015 comparó las distintas presentaciones de la vacuna observando que la nonavalente reduce en un 44% la incidencia de cáncer orofaríngeo.

Conclusiones: La escasa evidencia disponible muestra un potencial beneficio de la vacunación contral el HPV en la reducción del cáncer orofaríngeo. Se requieren más estudios prospectivos y a largo plazo para demostrar el impacto de la vacunación.

Palabras clave: Virus del Papiloma Humano, HPV, vacuna, eficacia, cáncer orofaríngeo.

ABSTRACT:

Introduction:

In recent years there has been an increase in the incidence of infection by the human papillomavirus (HPV), and consequently the development of complications in multiple parenchymal. One of the complications associated with this virus is oropharyngeal and oral cavity cancer. There are sources that support the decrease in the incidence of cancer due to the implementation of the vaccine directed against the prevalent serotypes.

Objectives: To review the state of the art in relation to the effectiveness of the HPV vaccine contral in reducing the incidence of oropharyngeal cancer.

Methodology: a non-exhaustive search of the literature was conducted regarding the effectiveness of the vaccine against Human Papilloma Virus in reducing the incidence of oropharyngeal cancer, using search to free text search using DeCs terms: Virus Human papillomavirus, HPV, vaccine efficacy, oral cancer, oropharyngeal cancer, with their English translations. The search was restricted to articles in English and Spanish, full, free text, the last 5 years in humans. The databases searched were PubMed, Lilacs, Scopus, Cochrane Library, Google Scholar, SciELO.. Due to the knowledge of the little evidence available regarding the subject search was not restricted in relation to the types of design used.

Results: 3 items were recovered x being literature reviews, x prospective observational studies. The "US Assessment of HPV Types in Cancers: Implications for Current and 9-valent HPV Vaccines," published in August 2014 by Mona Saraiya et al showed that current vaccines potentially prevent the majority of cervical cancer 66.2% anal 79.4%, 60.2% and vaginal oropharynx 55.1%. The nuevevalente vaccine can prevent further 4.2% to 18.3% of cancers. The "Direct benefit of vaccinating boys along with girls Against oncogenic human papillomavirus: Bayesian evidence synthesis" by Johannes A Bogaards et al, published in March 2015 assessed using a Bayesian model the potential reduction in the incidence of oropharyngeal cancer in men observed if vaccination coverage in girls reaches 90%, it is estimated that the reduction in male cancers decrease 66%. The study "Potential impact of a nonavalent HPV vaccine on the occurrence of HPV-related diseases in France" of 2015 compared the different presentations of the nine-valent vaccine noting that reduces by 44% the incidence of oropharyngeal cancer.

Conclusions: The limited available evidence shows a potential benefit of HPV vaccination contral in reducing oropharyngeal cancer. More prospective long-term studies are needed to demonstrate the impact of vaccination.

Keywords: human papillomavirus, HPV, vaccine efficacy, oropharyngeal cancer.

INTRODUCCIÓN:

En los últimos años se ha visto un aumento en la incidencia de infección por el Virus del Papiloma Humano (HPV), y como consecuencia el desarrollo de sus complicaciones en múltiples parénquimas.

Una de las complicaciones asociadas a éste virus es el cáncer orofaríngeo y de cavidad oral, los cuales han pasado a ocupar un papel relevante en los últimos años. Al finalizar el año 2016, la Sociedad Americana Contra El Cáncer estima que en Estados Unidos alrededor de 48330 personas lo padecerán y alrededor de 9570 morirán por esta causa.

El aumento de las conductas de riesgo, como el no uso de métodos de barrera, el contar con múltiples parejas sexuales, junto al inicio temprano de las relaciones sexuales, se asocian a dicho incremento.(1)

Desde 1993 se han desarrollado vacunas contra el HPV, con el objetivo de reducir la infección y la incidencia de cáncer de cuello uterino (CCU). Ellas inducen sustancialmente más altos títulos de anticuerpos que los que genera la inmunidad natural. A partir de 2006, comenzaron a ser comercializadas y más de un centenar de países han adoptado estas vacunas para su aplicación, siendo relevante la información actualizada y de calidad para los procesos de decisión en lo que respecta a su inclusión en los planes de vacunación.

Un ensayo clínico retrospectivo realizado en EEUU “Evaluación de los Estados Unidos para los tipos de cáncer causados por el virus del papiloma humano: Implicancias de las vacunas bivalente y 9 valente contra VPH” incluyó 2670 pacientes, obteniendo una disminución del 60,2% en la incidencia del cáncer orofaríngeo al vacunar con la vacuna bivalente (serotipo 16/18), mientras que con la introducción de la vacuna 9 valente se obtuvo una reducción de la incidencia de entre 4 y 18%.(2)

Una revisión realizada en Francia en Marzo de 2015: “Beneficio directo de la vacunación de los niños junto con las niñas contra el virus oncogénico del papiloma humano” ,concluyó que los hombres se beneficiarán indirectamente de la vacunación de las niñas, al disminuir un 90% la incidencia de cáncer orofaríngeo en hombres heterosexuales si se lograra una cobertura de niñas vacunadas del 90%.(3)

Existen fuentes que apoyan la disminución en la incidencia de este cáncer debido a la implementación de la vacuna dirigida contra los serotipos prevalentes.

Por existir escasa evidencia e información controversial en relación a la temática que nos aborda es que tiene lugar el presente trabajo. Se trata de una revisión narrativa que pretende analizar el estado del arte con respecto a los resultados preliminares de la implementación de la vacuna contra el HPV sobre el cáncer orofaríngeo, y así brindar una línea de base para futuras investigaciones.

MARCO TEÓRICO:

El virus del papiloma humano (HPV) pertenece al género Papillomavirus y a la familia Papillomaviridae. Existen alrededor de 100 tipos de virus y se clasifican en 5 genotipos: Alfa, Beta, Gamma, Nu y Mu. El genoma está formado por ADN circular bicatenario, posee 7900 pares de bases. Todas las secuencias codificantes se encuentran en la misma hebra de ADN. En dicha secuencia genómica hay 3 regiones funcionales: una Región Larga de Control (RLC) , esta región no es codificante y se encuentra en el sector 5', luego se encuentran las secuencias codificantes que son: 6 Regiones Tempranas (E1 a E7) y 2 Regiones Tardías (L1 y L2):(4)

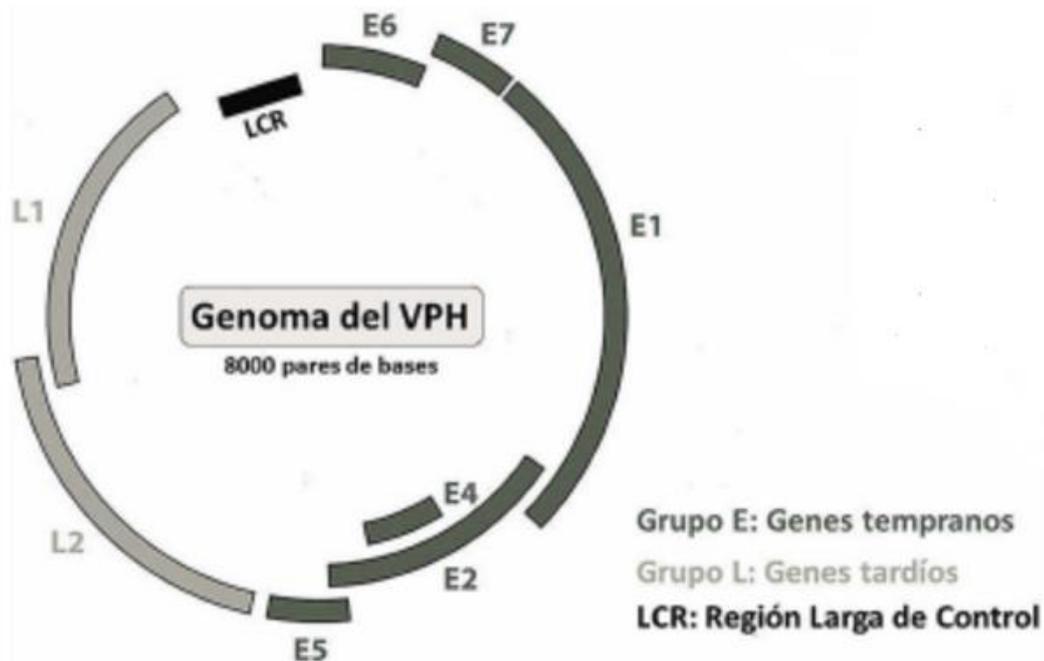
- E1 contribuye a la replicación viral, posee acción de helicasa.
- E2 codifica un modulador de la transcripción viral y participa en la replicación.
- E4 codifica proteínas citoplasmáticas filamentosas que interaccionan con los filamentos intermedios de citoqueratina.
- E5 codifica una proteína que se ubica en la membrana citoplasmática y cumple la función de impedir la acidificación de los endosomas. A su vez esta proteína estimula la transformación de los receptores de crecimiento epidermoide, con esto favorece la oncogenicidad de virus.
- E6 codifica una oncoproteína que se une al producto del gen tumoral p53, dicha unión acelera su degradación inhibiendo la apoptosis.
- E7 codifica otra oncoproteína con capacidad de unirse a la proteína supresora de tumores Retinoblastoma (pRb).

Las oncoproteínas codificadas por E6 y E7 se denominan así porque provocan la desregulación del ciclo celular, impiden la apoptosis y estimula el crecimiento de los queratinocitos resultando en la malignización de la célula infectada.(5)

- El gen L1 codifica la proteína principal de la cápside y L2 la proteína minoritaria.

Este virus no tiene envoltura lipídica. Su diámetro es de 55 nm y una cápside icosaédrica formada por 72 capsómeros que rodean el genoma. Los viriones contienen al menos 2 proteínas de las cápside.(4)

Figura 1. Estructura genómica del HPV



Fuente: Contreras W, et al. Human Papilloma virus in Oral and Oropharyngeal Cancer. Review of the Literature.

Se identificaron 12 tipos de HPV calificados como de Alto Riesgo de malignización, estos son 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59. Siendo los más frecuentes de alto riesgo el tipo 16 y 18. Dentro de los tipos de Bajo Riesgo los más frecuentes son 6 y 11. El género Alfa es el más significativo para el desarrollo de lesiones cutáneas y mucosas (5)

La infección por este virus solo ocurre cuando existe disrupción o trauma de la piel y/o mucosa permitiendo que éste llegue al estrato basal del epitelio. En este punto las proteínas de la cápside interactúan con los receptores de superficie celular y el ADN viral ingresa al núcleo de la célula dando inicio la transcripción a expensas de la maquinaria de la célula huésped. Luego que se integra el ADN viral al del huésped, la proteína encargada de la regulación transcripcional codificada por E2 se pierde permitiendo la sobre expresión de los oncogenes E6 y E7, alterando el control del Ciclo Celular. (6)

La infección por HPV de alto riesgo de malignización llevan al desarrollo del carcinoma de las células escamosas (CCE). Este se ubica principalmente en el cuello uterino, donde tiene mayor incidencia de desarrollo, encontrándose en 70% de los casos. Además se ha visto asociada a la presencia de cáncer a distintos niveles: anal 91%, vaginal 75%, vulvar 68%, pene 63%, en orofaríngeo 70%, cavidad oral 32% y 20% en laringe. (7)

Tumores Orofaringeos

Muchas clases de tumores pueden producirse en la orofaringe, estos se clasifican en tres categorías: benignos (exostosis, mucocele, epulis, granuloma piógeno, hemangiomas y malformaciones vasculares), afecciones premalignas (leucoplasia, eritroleucoplasia y queilitis actínica) y tumores maligno (carcinoma de células escamosas). El 90% de los cánceres orofaríngeos son carcinomas de células escamosas. Clínicamente se presenta como una placa de leucoplasia o eritroleucoplasia, en la evolución, puede desarrollar un nódulo indurado y doloroso, a menudo ulcerado, de crecimiento lento y progresivo.

Los factores de riesgo asociados al cáncer orofaríngeo son: el consumo de alcohol, consumo de tabaco, virus del papiloma humano (HPV), sexo (mayoritariamente en hombres), edad (mayores a 55 años), alimentación deficiente (baja en frutas y hortalizas), inmunodeprimidos, síndromes genéticos (anemia de fanconi, disqueratosis congénita).cita

La mucosa orofaríngea se encuentra expuesta directamente, siendo sometida a un alto riesgo de experimentar una lesión pre maligna o maligna, como la eritroplasia o la leucoplasia (hiperplasia, displasia), que pueden progresar a un carcinoma. Actualmente no existen hallazgos clínicos o histológicos que permitan realizar la diferenciación de que lesiones progresaron a una neoplasia orofaríngea y cuales remitirán, se estudian marcadores que puedan ayudar a realizar dicha diferenciación en fase experimental.

HPV Orofaríngeo

Las lesiones asociadas a la infección por HPV en la cavidad oral son principalmente la papilomatosis oral (asociada a los HPV 6 y 11), hiperplasia epitelial focal (HPV 13 y 32) y eritroplasia (HPV 16).

Es reducido el número de personas que desarrollan cáncer orofaríngeo por esta causa, generalmente la infección por este virus es asintomática; las manifestaciones clínicas en estadios iniciales (I/II) puede ser insignificantes realizándose el diagnóstico tardío de esta patología, la sintomatología más frecuente incluye las tumoraciones cervicales y odinofagia, otros síntomas son: disfagia, otalgia, disfonía, hemorragia, sensación de cuerpo extraño.

El Cáncer orofaríngeo relacionado al HPV se expresa más en hombres que en mujeres con una mayor incidencia entre los 50 y 70 años, y algunos estudios lo asocian a conductas sexuales de riesgo, tales como, sexo oral y promiscuidad. El hábito de fumar también mostró relación con la infección por HPV.(8)

Vacunas contra HPV

En la actualidad existen 3 vacunas disponibles contra el VPH, bivalente, tetravalente y nonavalente. Son vacunas compuestas principalmente por partículas similares al virus (VLP), las cuales se autoensamblan a partir de copias de L1, dando lugar a una estructura similar a la cápside del virus, siendo capaz de inducir la producción de anticuerpos protectores frente al virus auténtico. Las VLP son partículas no infecciosas y no oncogénicas obtenidas por tecnología recombinante, puesto que carecen de ADN viral. La vacuna bivalente contiene VLP del HPV 16 y 18, como se mencionó causantes del 70% de los casos de CCU y de fracciones variables de los cánceres de vulva, vagina, pene, ano y orofaringe asociados al HPV. La vacuna tetravalente, además de VLP de HPV 16 y 18, contiene VLP de HPV 6 y 11, causantes de aproximadamente el 90% de las verrugas genitales externas. La recientemente aprobada vacuna nonavalente, además de los 4 tipos de HPV incluidos en la vacuna tetravalente, contiene VLP de HPV 31, 33, 45, 52 y 58 responsables de un 20% adicional de casos de CCU.

Las 3 vacunas difieren en algunos aspectos, como la valencia, la dosis, los adyuvantes y el sistema de producción.(10)

El objetivo final a largo plazo de las vacunas frente al VPH es la prevención del cáncer invasor de cuello uterino, los objetivos asociados son la prevención de otros cánceres relacionados con el HPV: vulva, vagina, ano, pene y orofaringe y el objetivo a mediano plazo es la prevención de las lesiones precursoras del CCU y neoplasia intraepitelial de cuello uterino (CIN), especialmente la considerada lesión precursora necesaria, CIN 3.

Las vacunas profilácticas frente al HPV se consideran una intervención muy efectiva para el control de las enfermedades relacionadas con el HPV, junto con un plan integral que incluya el screening de forma periódica y sistemática.(11)

Los ensayos clínicos demuestran que las vacunas bivalente y tetravalente son seguras y bien toleradas, presentan una elevada inmunogenicidad, con tasas de seroconversión próximas al 100% y una eficacia en la prevención de infecciones por HPV y lesiones precancerosas, especialmente si se administran en adolescentes antes de la exposición al virus. Los ensayos clínicos con la vacuna nonavalente también muestran su seguridad, inmunogenicidad y eficacia en la prevención de infección y enfermedad asociada con los tipos vacunales y sugieren el potencial de la vacuna para reducir la carga de enfermedad asociada al HPV.

El perfil de seguridad de la vacuna continúa evaluándose para identificar posibles efectos adversos raros no detectables en los ensayos clínicos. Los efectos adversos locales más comunes relacionados con las vacunas fueron el dolor transitorio de intensidad leve a moderada, el eritema y la inflamación en el lugar de inyección. Los síntomas sistémicos más comunes

potencialmente relacionados fueron fiebre, fatiga, dolor de cabeza y dolor muscular.

Estas vacunas no se recomiendan a mujeres embarazadas, debido a los limitados datos de seguridad actualmente disponibles, y a mujeres con hipersensibilidad a alguno de sus componentes.

La vacuna tetravalente se estudió también en hombres, demostrando su eficacia en este grupo en la prevención de verrugas genitales tanto en mujeres como en hombres. (10)

Protección cruzada

Tanto la vacuna tetravalente como la bivalente han demostrado evidencia de diversos grados de protección cruzada frente a genotipos de HPV no vacunales. La protección cruzada es de especial importancia, puesto que los tipos de HPV no incluidos en estas vacunas se asocian aproximadamente con el 30% de los cánceres cervicales a nivel mundial. La vacuna bivalente demostró eficacia significativa frente a HPV 31, 33, 45 y 52, y la vacuna tetravalente frente al HPV 31 pero todavía son necesarios más datos para establecer la duración de esta protección cruzada.(10)

Situación en Uruguay

En nuestro país, están registradas para su uso las dos vacunas disponibles contra el VPH a nivel mundial (Vacuna cuadrivalente, Gardasil y vacuna bivalente, Cervarix). A partir del año 2013 la vacuna cuadrivalente pasa a ser ofrecida por los médicos, siendo una prestación gratuita y asegurada por el MSP; actualmente es recomendada en el esquema de vacunación del MSP a todas las adolescentes de 12 años de edad.(12)

El máximo beneficio se ve en la población adolescente y en mujeres que no hayan comenzado su actividad sexual.

La vacuna seleccionada por el MSP para ser recomendada, es la vacuna cuadrivalente cuya cobertura abarca los VPH 16, 18, 6 y 11.

Se deben aplicar 3 dosis, cuyo esquema es 0-2-6 meses. Es fundamental para asegurar los efectos beneficiosos esperados la realización de las 3 dosis y la administración previa al inicio de las relaciones sexuales.(13)

La vacuna seleccionada por el MSP para ser recomendada, es la vacuna tetravalente cuya cobertura abarca los HPV 16, 18, 6 y 11. Se deben aplicar 3 dosis cuyo esquema es 0-2-6 meses, siendo fundamental las tres dosis para asegurar los efectos beneficiosos esperados. (14)

La vacuna contra el HPV se administrará gratuitamente a todas las adolescentes de 12 años en todos los centros de salud públicos y privados del país. De aparecer eventos adversos, los mismos se reportarán al sistema nacional de farmacovigilancia del MSP o a la Unidad de Inmunizaciones.(11)

METODOLOGIA

Se realizó una búsqueda bibliográfica no exhaustiva de la literatura en relación a la eficacia de la vacuna contra el Virus de Papiloma Humano en la reducción de la incidencia del cáncer orofaríngeo, utilizando la búsqueda a texto libre y búsqueda mediante términos DeCs: Virus del Papiloma Humano, HPV, vacuna, eficacia, cáncer oral, cáncer orofaríngeo, con sus respectivas traducciones al inglés. Se restringió la búsqueda a artículos en inglés y español, a texto completo, libre, de los últimos 5 años, en humanos. Las bases de datos consultadas fueron: PubMed, Lilacs, Scopus, Cochrane Library, Google Scholar.,SciELO. Debido al conocimiento de la poca evidencia disponible en relación a la temática no se restringió la búsqueda en relación a los tipos de diseño utilizados.

RESULTADOS y DISCUSION

Se recuperaron 3 artículos, siendo 1 revisión de la literatura, 2 estudios observacionales prospectivos.

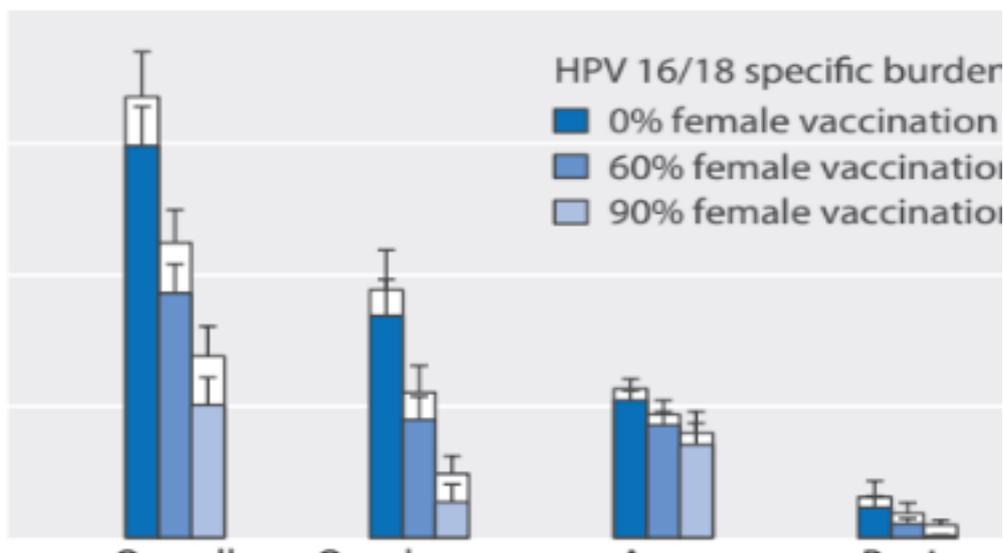
El artículo "US Assessment of HPV Types in Cancers: Implications for Current and 9-Valent HPV Vaccines" publicado en Agosto del 2014 por Mona Saraiya et al tiene como objetivo determinar la prevalencia de cáncer por HPV anterior a la inclusión de la vacuna nonavalente en Estados Unidos para evaluar posteriormente el impacto de la misma. Se obtuvieron registros a partir de siete Centros del Control y Prevención de Enfermedades en población de Estados Unidos de cáncer diagnosticados entre 1993 y 2005. Se evaluaron los datos demográficos y clínicos según lugar anatómico y serotipo de HPV. Se utilizó una muestra de 2670 pacientes. Los resultados obtenidos en este estudio son 90,6 % de cuello uterino , el 91,1 % de los anales , el 75,0 % de la vagina , el 70,1 % de la orofaringe , el 68,8 % de la vulva , 63,3 % de pene , 32,0 % de la cavidad oral, y 20,9 % de los cánceres de laringe , así como en 98.8 % de los cánceres de cuello uterino in situ. Las vacunas actuales previenen potencialmente la mayor parte del cáncer de cuello uterino 66,2%, anal 79,4%, orofaringe 60,2% y vaginales 55,1%. La vacuna nuevevalente puede evitar un 4,2% adicional al 18,3% de los canceres. Como conclusión de este artículo se predice que en Estados Unidos las vacunas actuales reducirán la mayoría de los canceres producidos por HPV, existiendo una pequeña reducción adicional con la vacuna nuevevalente.

El estudio "Direct benefit of vaccinating boys along with girls against oncogenic human papillomavirus: bayesian evidence synthesis" realizado por Johannes A Bogaards et al, publicado en marzo de 2015; tiene como objetivo evaluar la reducción en la incidencia de

cáncer orofaríngeo, mediante la vacunación contra HPV en hombres.

El diseño empleado se basa en un estudio prospectivo apoyado por la teoría bayesiana, donde se evalúa el impacto de vacunar contra los serotipos 16 y 18 en las cifras de cáncer orofaríngeo, pene y ano. Se asume que el beneficio de vacunar niñas es para los hombres heterosexuales, no así para aquellos que mantienen relaciones con hombres. La población empleada incluye a niños y niñas mayores de 12 años provenientes de Países Bajos, que participan de los programas de vacunación contra HPV. Se observó que con una cobertura de un 60% de vacunación en niñas, disminuyó el cáncer masculino en un 37 %, en tanto, si la cobertura en las niñas alcanzara un 90%, se estima que la reducción en cánceres masculinos disminuiría un 66%. A modo de conclusión, el estudio muestra evidencia que existe beneficio para el género masculino, cuando la captación de población femenina a vacunar es alto. También plantea que continúan en riesgo aquellos hombres que mantienen relaciones con hombres. (Figura 2)

Figura 2 - Proporción de cánceres por HPV en hombres en relación a la cobertura de vacunación de niñas.

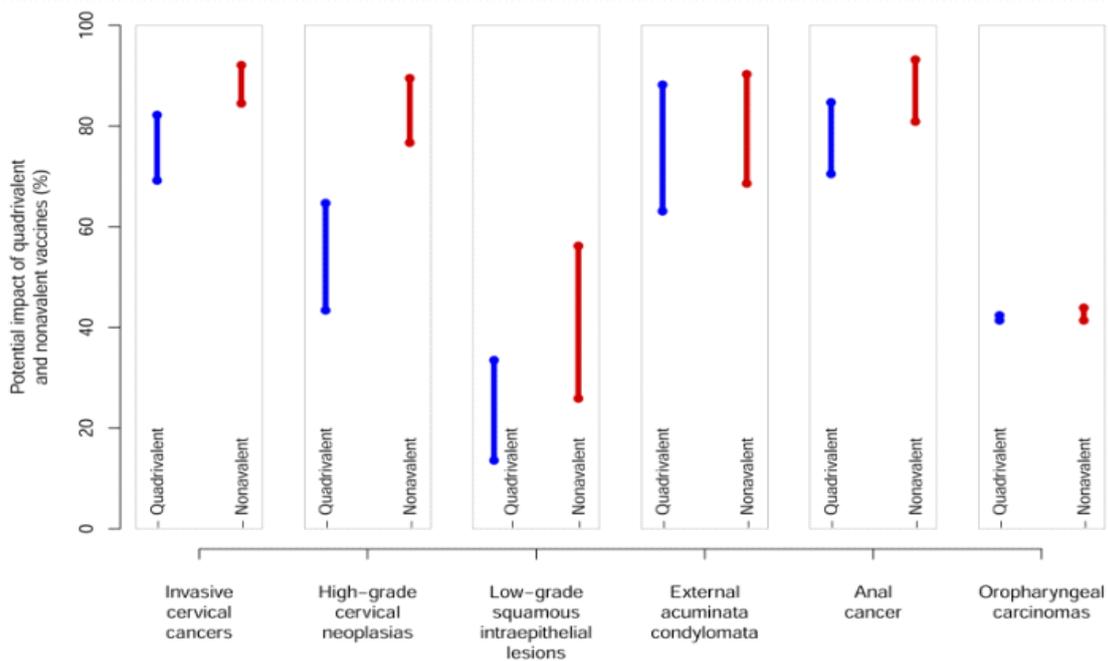


Fuente: Bogaards JA, et al Direct benefit of vaccinating boys along with girls against oncogenic human papillomavirus: bayesian evidence synthesis.

Un estudio realizado en Francia en 2015 por Didier Riethmuller et al; denominado "Potential impact of a nonavalent HPV vaccine on the occurrence of HPV-related diseases in France" evaluó el impacto potencial de la vacuna nonavalente contra el HPV en enfermedades

relacionadas con este virus a nivel anogenital y orofaríngeo. Para éste se seleccionaron 6 estudios retrospectivos multicéntricos, donde se analizaron 516 casos de cáncer invasivo de cuello uterino (ICC), 493 neoplasias cervicales de alto grado (CIN2/3), 397 lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL), 423 condilomas acuminados (CA), 366 cáncer anal y 314 carcinomas orofaríngeos. Las estimaciones del impacto potencial de la vacuna nonavalente varió de 85% al 92% para la ICC en lo que respecta a la protección otorgada por la vacuna, de 77% al 90% para CIN2/3, 26% al 56% para LSIL, 69% al 90% para CA, 81% al 93% para el cáncer anal y 41% a 44% para carcinomas orofaríngeos. Como conclusión se plantea que la vacuna contra el VPH nonavalente mostró un incremento significativo del impacto potencial, en comparación con la vacuna tetravalente de ICC, CIN2/3 y LSIL.

Figura 3. Potencial Impacto de la vacuna contra HPV tetra y nonavalente frente a cáncer asociados al HPV.



Fuente: Riethmuller D, et al. Potential impact of a nonavalent HPV vaccine on the occurrence of HPV-related diseases in France.

A partir de 3 estudios encontrados, en el presente trabajo se observa que la prevalencia del HPV es menor en orofarínge, siendo necesario realizar estudios dirigidos para determinar el impacto de la vacuna en cada sitio anatómico. Al vacunar niñas se observa una menor incidencia de

cáncer orofaríngeo en hombres heterosexuales, no observándose este efecto en la población homosexual exclusiva, siendo esta una población de riesgo que no se incluye en los planes de vacunación, por lo que debería revisarse las indicaciones de inmunización en la misma.

La mayoría de la evidencia disponible está basada en modelos predictivos dado que la medición del impacto real de la vacunación no está aún bien establecido, ya que el periodo de latencia entre la exposición al virus y la aparición de cáncer orofaríngeo es un promedio mayor que el que lleva la implementación de la vacuna.

Existe concordancia entre los artículos incluidos que la vacuna nonavalente aportaría una mayor cobertura y por ende una mayor disminución en la incidencia de cáncer orofaríngeo por HPV.

Quedan aún otras preguntas por responder, si la protección inducida por la primovacuna se mantiene de por vida o si serán necesarias dosis de refuerzo; si será posible cambiar de manera generalizada las pautas vacunales a 2 dosis o incluso a una única dosis, o preguntas relativas al perfil de seguridad a largo plazo, así como su indicación en poblaciones de alto riesgo en la que aún no se han establecidos pautas universales.

CONCLUSIONES

La escasa evidencia disponible muestra un potencial beneficio de la vacunación contra el HPV en la reducción del cáncer orofaríngeo. Se requieren más estudios prospectivos y a largo plazo para demostrar el impacto de la vacunación.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Título, Autor, año.	Diseño	Objetivo Gral.	Población	Comparación	Resultados
Potential impact of a nonavalent HPV vaccine on the occurrence of HPV-related diseases in France; Didier Riethmuller et al, 2015.	Revisión sistemática	Evaluar el impacto potencial de la vacuna nonavalente contra el HPV en enfermedades relacionadas con este virus a nivel anogenital y orofaríngeo	2509 casos	Comparación de impacto entre vacuna nonavalente y tetravalente. 6 estudios retrospectivos multicéntricos, estudiándose cáncer de cuello uterino, neoplasias cervicales de alto grado, lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado, condilomas acuminados, cáncer anal y carcinomas orofaríngeos	La vacuna contra el VPH nonavalente mostró un incremento significativo del impacto potencial, en comparación con la vacuna tetravalente de ICC, CIN2/3 y LSIL.
US Assessment of HPV Types in Cancers: Implications for Current and 9-Valent HPV Vaccines", Mona	Estudio prospectivo	Determinar la prevalencia de cáncer por HPV anterior a la inclusión de la vacuna nonavalente en	2670 pacientes.	Comparación de vacuna nonavalente con las vacunas tradicionales.	La vacuna nuevevalente puede evitar un 4,2% adicional al 18,3% de los cánceres

Saraiya et al, 2014.		Estados Unidos para evaluar posteriormente el impacto de la misma.			
Direct benefit of vaccinating boys along with girls against oncogenic human papillomavirus: bayesian evidence synthesis" Johannes A Bogaards et al, 2015	Estudio prospectivo Predictivo	Evaluar la reducción en la incidencia de cancer orofaríngeo, mediante la vacunación de HPV en hombres.	Niños y niñas mayores de 12 años provenientes de Países Bajos	Impacto de vacunar contra los serotipos 16 y 18 en las cifras de cancer orofaríngeo	Se observó que con una cobertura de un 60% de vacunación en niñas, existe una disminución de cancer masculino de 37 %, en tanto, si la cobertura en las niñas alcanza un 90%, la reducción en canceres masculinos disminuye un 66%.Existencia de beneficio para el género masculino, cuando la captación de población femenina a vacunar es alto.

BIBLIOGRAFIA

1. Cáncer de orofaringe y de cavidad oral ¿ En qué consisten los tipos de cáncer de orofaringe y de cavidad oral? 2016; Available from: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeorofaringeydecavidadoral/guiadetalla-da/oral-cavity-and-oropharyngeal-cancer1-what-is-what-is-oral-cavity-cancer>
2. Saraiya M, Unger ER, Thompson TD, Lynch CF, Hernandez BY, Lyu CW, et al. US assessment of HPV Types in cancers: Implications for current and 9-valent HPV vaccines. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(6).
3. Bogaards JA, Wallinga J, Brakenhoff RH, Meijer CJLM, Berkhof J. Direct benefit of vaccinating boys along with girls against oncogenic human papillomavirus: bayesian evidence synthesis. *BMJ [Internet].* 2015;350:h2016. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4428278&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. Bennett J, Dolin R, Blaser M. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. In: *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7^o edición. Estados Unidos; 2012. p. 2046–2061. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-443-06839-3.00276-9>
http://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=73pYBAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Mandell,+Douglas,+and+Bennett%27s+Principles+and+Practice+of+Infectious+Diseases&ots=UYfmdEZvk9&sig=WBuIXsVZfpXIE0k5Eq3_lkKoZQ
5. Contreras W, Venegas B. Virus Papiloma Humano en Cáncer Oral y Orofaríngeo. Revisión de la Literatura Human Papilloma virus in Oral and Oropharyngeal Cancer. Review of the Literature. *Int J Odontostomat.* 2015;9(3):427–35.
6. Pereira De Lima MA, Cláudio ;, Lima G, Silva D, Helena S, Rabenhorst B. Association between human papillomavirus (HPV) and the oral squamous cell carcinoma: a systematic review. *J Bras Patol Med Lab.* 2014;50(1):75–84.
7. Saraiya M, Unger ER, Thompson TD, Lynch CF, Hernandez BY, Lyu CW, et al. US assessment of HPV Types in cancers: Implications for current and 9-valent HPV vaccines. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(6).
8. Rozman C. Medicina Interna. In: *Farreras-Rozman Medicina Interna*. 17^o edición. Barcelona ,España; 2012. p. 2674. Available from: <https://books.google.com/books?id=WJ-uVVG-crsC&pgis=1>
9. Riethmuller D, Jacquard A-C, Lacau St Guily J, Aubin F, Carcopino X, Pradat P, et al. Potential impact of a nonavalent HPV vaccine on the occurrence of HPV-related diseases in France. *BMC Public Health [Internet].* 2015;15(1):453. Available from: <http://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-015-1779-1>
10. Bruni L, Serrano B, Bosch X, Castellsagué X. Vacuna frente al virus del papiloma humano. Eficacia y seguridad. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(5):342–54.
11. Aemps. Vacunas frente al Virus del Papiloma Humano. 2015;3. Available from: <http://www.mysu.org.uy/wp-content/uploads/2015/07/Folleto-Vacuna-HPV.pdf>
12. Vacuna HPV será recomendada.MSP;2016 .Available from:

<http://www.msp.gub.uy/noticia/vacuna-hpv-ser%C3%A1-recomendada>

13. E-MuniSalud. Vacuna contra el Virus del Papiloma Humano. Ciudad Guatemala Cent Civ [Internet]. 2012; Available from: http://munisalud.muniguate.com/2012/01feb/estilos_saludables03.php

14. Vacuna contra el HPV.MSP; 2013 .Avaliable from:

[http://www.msp.gub.uy/noticia/vacuna-contra-el-virus-del-papiloma-humano](http://www.msp.gub.uy/noticia/vacuna-<u>contra-el-virus-del-papiloma-humano</u>)