

Virus del papiloma humano: aspectos científicos y sociales

Human papillomavirus: scientific and social aspects



Universidad de Oviedo

TRABAJO FIN DE GRADO

César Muñoz Argüelles

Tutor: Agustín Hidalgo Balsera

Oviedo, 6 de junio de 2022

Agustín Hidalgo Balseira, Profesor de Farmacología de la Universidad de Oviedo y tutor de César Muñiz Argüelles,

HACE CONSTAR

Que el trabajo titulado *Virus del papiloma humano: aspectos científicos y sociales* ha sido realizado bajo mi tutela y que, a mi juicio, reúne las características propias de un Trabajo Fin de Grado del tipo del que ha sido abordado.

Oviedo, 3 de Mayo de 2022.

Agustín Hidalgo Balseira

Índice

Página

Resumen.....	4
Palabras clave.	5
1. Introducción.....	6
1.1. Virus del papiloma Humano y oncogenicidad.....	6
1.2. Prevalencia del cáncer de cuello uterino	7
1.3. Diagnóstico del cáncer de cuello uterino asociado a VPH.....	8
1.4. El planteamiento de una vacuna contra el VPH. Vacunas disponibles.	10
2. Justificación del Trabajo, Hipótesis y Objetivos	12
2.1. Justificación.	12
2.2 Objetivo general	15
2.3. Objetivos específicos	15
3. Material y Métodos.....	16
3.1. Información comparativa sobre las vacunas contra el Virus del Papiloma Humano disponibles.....	16
3.2. Identificación de las reacciones adversas de las vacunas.....	16
3.3. Repercusión social de la vacunación contra el VPH.	17
3.4. Evaluación de los resultados.	18
4. Resultados	18

4.1. Características diferenciales de las vacunas disponibles contra el Virus del Papiloma Humano.....	18
4.2. Seguridad de la vacuna.....	19
A) Aspectos cuantitativos.....	19
B) Aspectos cualitativos.....	20
4.3. El caso particular de los potenciadores del efecto de las vacunas.....	22
4.4. Repercusión social de la vacuna contra el VPH.....	23
5. Discusión.....	27
6. Conclusiones.....	30
7. Bibliografía.....	31
Anexos.....	34
Anexo 1.....	34
Anexo 2.....	35

Resumen

La vacuna contra el virus del papiloma humano (HPV) se comercializó en 2006, surgiendo desde el inicio controversia en cuanto a su efectividad y seguridad. Esto, añadido a la connotación social por ser un virus de infección mayoritaria por vía genital, hace que la sociedad cuestione su utilidad. Los ensayos precomercialización se centraron en demostrar la eficacia mediante seroconversión a las pocas semanas. También la toxicidad se evaluó en este corto periodo sin definir un plan de prevención de riesgos a largo plazo. Nuestro estudio sugiere que la toxicidad reportada a lo largo de los años es compatible con un balance positivo en cuanto al riesgo y el beneficio, lo que justifica la recomendación de la vacunación masiva junto con el cribado poblacional del VPH por las sociedades científicas competentes.

Abstract

The vaccine against human papillomavirus (HPV) was marketed in 2006, controversy arose from the beginning regarding its effectiveness and safety. This, added to the social connotation of being a virus that is mainly infected through the genital route, makes society question its usefulness. Premarketing trials focused on demonstrating efficacy by seroconversion within a few weeks. Toxicity was also evaluated in this short period without defining a long term risk prevention plan. Our study suggests that the toxicity reported over the years is compatible with a positive balance in terms of risk and benefit, which justifies the recommendation of mass vaccination along with population screening for HPV by the competent scientific societies.

Palabras clave.

Virus del papiloma humano, vacuna, efectos secundarios, riesgo, beneficio, seguridad, impacto social.

Keywords: human papillomavirus, vaccine, side effects, risk, benefit, safety, social impact.

1. Introducción

1.1. Virus del papiloma Humano y oncogenicidad

Los *papillomaviridae* son una amplia familia de virus con tendencia a infectar diferentes especies animales; esta familia está dividida en 39 géneros denominados con letras griegas, siendo la primera en orden alfabético, los *Alpha papillomaviruses*, aquellos que tienen mayor implicación médica, pues infectan humanos y provocan transformaciones celulares benignas (condilomas acuminados) y malignas. El Virus del Papiloma Humano (VPH), que se encuentra en el género *Alpha* de los *papillomaviridae*, es un virus desnudo, con simetría regular por su cápsula icosaédrica y ADN de cadena doble; una de las cadenas se utiliza únicamente como molde para la transcripción, y de esta manera obtenemos un ADN circular de unos 8000 pares de bases de un virus con tropismo por las células del epitelio escamoso humano¹.

El genoma vírico es utilizado para transcribir, a partir de diez *marcos de lectura abierta* (Open Reading Frame, ORF), una serie de proteínas necesarias para que el VPH se

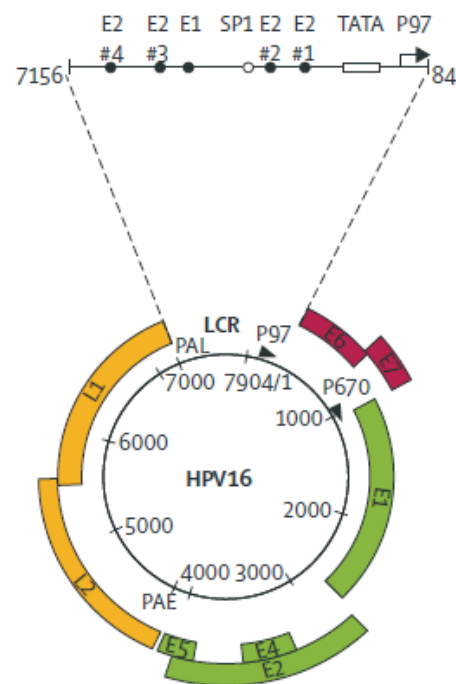


Figura 1: Representación del genoma del VPH-16 con la localización de los diferentes genes a transcribir, siendo aquellos nombrados en relación con su expresión temprana (E1, E2, E5, E6, E7 y E8) o tardía (L1 y L2); la proteína E4 se expresa en un estadio intermedio².

desarrolle. Su estructura se muestra en la Figura 1.

Las proteínas expresadas en fase temprana intervienen en el metabolismo celular y son responsables del potencial oncogénico de este virus; aquellas de transcripción tardía tienen función estructural. La secuencia de bases que definen de la proteína L1 diferencia los diferentes tipos de VPH y son el centro de atención a la hora de desarrollar las vacunas^{2,3}.

La capacidad oncogénica de los diferentes tipos de Papilomavirus se evidencia mediante estudios que buscan la asociación causal del cáncer de cuello (cérvix) de útero. Concretamente la proteína del VPH E6 se une y degrada el gen supresor de tumores p53 y otras estructuras reguladoras del ciclo celular (dominios PDZ), además de activar la telomerasa. Por otro lado, la proteína E7 se une y degrada la proteína del retinoblastoma (alteración relacionada también con otros tipos de cáncer como de pulmón, próstata o mama) además de contribuir a la malignidad induciendo inestabilidad genómica³.

Con bases de datos genómicas se determinó que el VPH forma parte del genoma de diferentes especies actuales de mamíferos y peces. En la especie humana el VPH se transmite mediante contacto piel con piel, siendo más frecuente el contacto de mucosa con mucosa y en especial de las regiones genitales⁴.

1.2. Prevalencia del cáncer de cuello uterino

Según los datos disponibles, el cáncer de cuello uterino es, a nivel mundial, el cuarto más frecuente en mujeres, por detrás de los primarios de mama, colorrectal y pulmón. Globalmente tiene una incidencia de 13,1 mujeres de cada 100.000 con

una amplia variabilidad entre países. En regiones del este, oeste, sur y centro africano el cáncer de cérvix es el que mayor mortalidad presenta⁵.

En cifras generales, durante el 2018 globalmente se dieron unos 570.000 casos, y se produjeron unas 311.000 muertes, de las cuales China y la India en conjunto superan el tercio del total (48.000 y 60.000 respectivamente)⁵. El cáncer de cérvix se relaciona estrechamente con la desigualdad y la exclusión social, afectando mundialmente con mayor frecuencia a mujeres marginadas y excluidas (pobres, múltiparas, en situación de prostitución, drogadicción o encarcelamiento, fumadoras y con sida)⁶, lo que puede plantear cierta estigmatización social.

Según datos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) la neoplasia de cérvix se encuentra en el undécimo puesto en la lista de las más frecuentes en nuestro país. Esto implica un diagnóstico anual en torno a los 1600 casos nuevos, una incidencia de 10,8 casos por cada 100.000 mujeres al año, con una mortalidad de 3,6 defunciones por cada 100.000 mujeres al año. Entre las mujeres menores de 45 años ocupa el tercer lugar de muerte por cáncer, siendo la media global de fallecimiento a los 53 años (a los 445 en Vanuatu y los 76 en Martinica) ^{7,8}.

1.3. Diagnóstico del cáncer de cuello uterino asociado a VPH

Desde hace más de 5 décadas la prueba de Papanicolau se ha utilizado en el cribado del cáncer de cérvix uterino, y aún hoy tiene un papel irremplazable en la prevención de éste. Se considera una prueba útil en el screening de las metaplasias de cérvix pues tiene una sensibilidad del 50-70% y una especificidad del 75-90%. En un 4% de las citologías negativas podemos encontrar ADN del VPH por

Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) o por prueba de amplificación de señal genómica. Según la Asociación Española de Cirugía Cervical y Colposcopia (AEPCC) la ausencia de cribado es el mayor factor de riesgo para cáncer de cuello uterino, habiendo realizado un cribado incompleto durante los 10 años previos al diagnóstico un 60-70% de las pacientes⁸.

El cribado poblacional se basa en la detección temprana mediante unas pruebas fiables de una lesión precancerosa o enfermedad localizada, posibilitando el acceso a un diagnóstico y tratamiento definitivos, además ha de alcanzar un alto porcentaje de la población de riesgo que debe ser identificada e invitada a su realización. Gracias a la efectividad de la vacuna Díaz et al⁹, de la Agencia de Calidad y Evaluaciones Sanitarias de Cataluña, aseguran que el cribado podría comenzarse a los 30 años en vez de a los 25 años establecidos en la mayoría de los protocolos actuales, y terminar a los 70 en vez de los 65 años establecidos.

En el cribado actual, según la AEPCC¹⁰ se utilizan los pasos recogidos en la figura 2.

Tras una citología positiva a la paciente se le realiza un genotipado mediante PCR en busca de los tipos de VPH encontrados más frecuentemente en las células cancerosas tales como VPH-16 (50%), VPH-18 (15%) y otros tipos de VPH de alto riesgo como el 31, 33, 45, 52 y 58¹⁰. Por otro

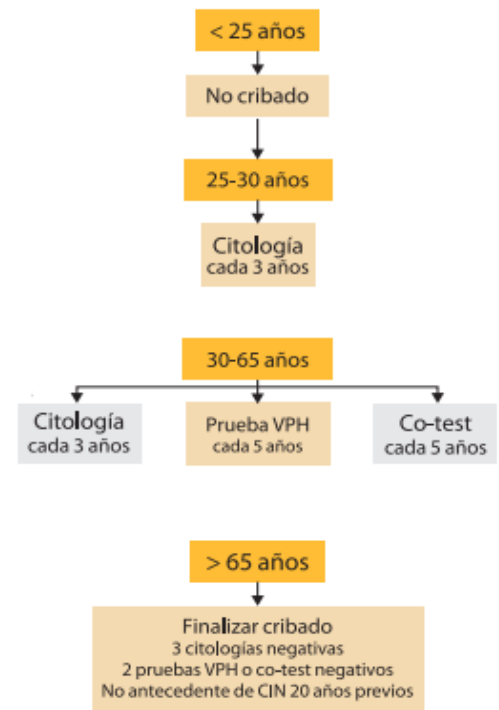


Figura 2: protocolo del cribado de cáncer de cuello uterino en España según la AEPCC, 2014¹⁰.

lado, las cepas 6 y 11, pese a tener muy poco potencial oncogénico, son las responsables de los condilomas acuminados (verrugas genitales muy frecuentes y molestas).

Al tratarse de un agente transmitido normalmente por relaciones sexuales es predecible también la infección de los hombres, pudiendo estos actuar como transmisores del patógeno. Es, por tanto, una infección multicausal en la que pueden identificarse una o más cepas virales, lo que justifica que las vacunas se dirijan contra varias cepas del mismo virus.

1.4. El planteamiento de una vacuna contra el VPH. Vacunas disponibles.

Como decíamos más arriba, este virus tiene, junto a otros factores de riesgo (tabaquismo, inmunodeficiencia, multiparidad etc.), capacidad de inducir un cáncer muy específico y prevalente, además de estar asociado a una larga exposición y un número de contagios relevante. También se han descrito las estructuras implicadas en la acción oncogénica.

Uno de los elementos con los que se atacan a los virus es mediante la generación de vacunas, y son un método eficaz de prevenir las graves consecuencias de la infección¹. El desarrollo de una vacuna profiláctica es un reconocido logro histórico tanto científico como político (ver apartado 4.2 Seguridad de la vacuna).

Actualmente hay tres vacunas profilácticas compuestas por la proteína L1 recombinante del VPH que acaban produciendo inmunidad adquirida a través de las células B (ver figura 3).

Se basan en provocar la exposición del antígeno (proteínas L1) al sistema inmune mediante la inyección de un medicamento en suspensión. Se trata de una vacuna recombinante adyuvante inmunógena y sin capacidad infectiva, replicativa ni oncogénica que requerirá

varias dosis para generar una respuesta inmune satisfactoria¹¹.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) se muestra partidaria de incluir estas vacunas en el calendario vacunal general, lo que, actualmente, es un problema relevante en los países con dificultades para el acceso a recursos y en los que no hay una cobertura sanitaria integral.

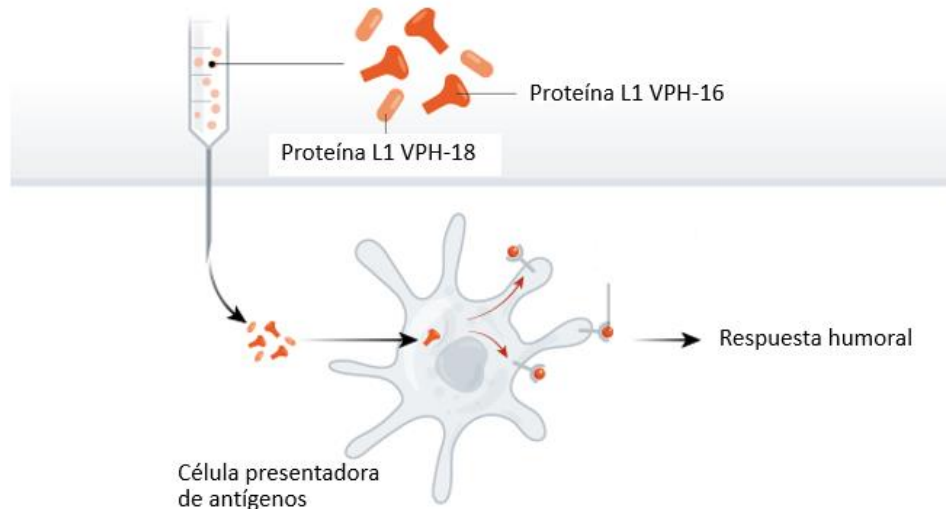


Figura 3: Representación gráfica de una vacuna recombinante de estructuras proteicas. Ejemplo con la vacuna bivalente protectora contra las infecciones de los tipos 16 y 18. Modificado de Callway et al. ¹².

2. Justificación del Trabajo, Hipótesis y Objetivos

2.1. Justificación.

Las fichas técnicas de las vacunas disponibles recogen reacciones adversas frecuentes a corto plazo sin que, por el momento, existan datos de su comportamiento a largo plazo. Este hecho, unido al interés científico por la seguridad de las vacunas en general y de la del VPH en particular, obligan a plantearse la cuestión de si estamos ante un medicamento seguro y si su relación riesgo / beneficio es aceptable. Esto cobra especial relevancia si tenemos en cuenta que el cofundador de la Organización Cochrane, Peter C. Gøtzsche, fue expulsado de la misma organización por desvelar, mediante una revisión independiente, los defectos en los estudios por los que se avaló la evidencia científica y seguridad de las vacunas¹³. Se trata de un caso complejo en el que se ponen en entredicho no solamente la veracidad en cuanto a los efectos secundarios, sino también los beneficios de la vacunación masiva.

A pesar del marco teórico y de la aparente inocuidad de las vacunas contra el virus del papiloma humano existen opiniones que manifiestan disconformidad con esta postura. Así, por ejemplo, Juan Gérvas y Mercedes Pérez Fernández, miembros del colectivo SESPAS (Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria) encuentran las siguientes limitaciones: a) la eficacia es desconocida en niñas pues nunca se ha estudiado a esa edad; b) la eficacia estimada oscila entre el 17 y el 20% en las mujeres vírgenes de dieciséis a cuarenta y cinco años, para las lesiones precancerosas provocadas por los virus contra los que se vacuna; c) la vacuna

carece de eficacia o es perjudicial en las mujeres que han sido infectadas previamente; d) los ensayos clínicos pre-comercialización reconocen algunas reacciones adversas graves como el fracaso ovárico, las enfermedades autoinmunes, la uveítis, las alteraciones neurológicas, las embolias pulmonares o la muerte^{6, 14}.

Por otra parte, se ha puesto énfasis en las debilidades del análisis de los datos en lo que respecta a la presencia de determinados potenciadores de respuesta inmunológica en la composición de las vacunas disponibles. En concreto, se ha propuesto que el uso de diferentes comparadores en los estudios de seguridad de Glaxo Smith Kline puede imposibilitar la detección de toxicidad grave de las vacunas contra el VPH si los comparadores causan alteraciones similares. Entre las desviaciones denunciadas se encuentran la utilización de adyuvantes inmunológicos o comparar con un grupo de control que recibe una vacuna contra la hepatitis A o B. Peter C. Gøtzsche en su libro *Vacunas* (2021) asegura que la EMA no abordó este defecto elemental en sus informes, y que las reacciones adversas atribuidas a la propia vacuna se disminuyeron al catalogarse estos hechos como propios de recibir una inyección inocua¹⁵.

También pueden añadirse a estas consideraciones la incertidumbre de diferentes sociedades epidemiológicas sobre la eficacia real de la vacuna en nuestro medio y la falta de un consenso científico sobre la necesidad de vacunación contra un factor de riesgo potencial implicado en el desarrollo de un cáncer cuya incidencia en los países desarrollados es reducida. Se ha invocado que los efectos solo podrán evaluarse a muy largo plazo, lo que obliga a preguntarse por la seguridad a estos

tiempos de las vacunas contra el virus del papiloma humano. Todo ello lleva a plantear si la relación entre el beneficio y el riesgo es aceptable.

En otro orden de cosas, dado el tipo de vacuna, el colectivo al que se dirige y la presentación en diferentes medios de comunicación como la primera vacuna contra un cáncer, la introducción en terapéutica de las vacunas contra el VPH generó una importante repercusión mediática con argumentos a favor y en contra. Curiosamente, en ambos lados de los posicionamientos podemos encontrar a miembros que forman parte de los mismos colectivos, incluidos los profesionales médicos.

Por otra parte, son frecuentes las evaluaciones en la información sobre salud en los medios de comunicación^{16,17,18,19} y se han hecho aproximaciones al análisis de la calidad de los textos periodísticos relacionados con medicina, medicamentos y salud²⁰. Dado que los medios de comunicación de masas (en nuestro caso la prensa escrita) se consideran un medio adecuado para medir la repercusión social de los problemas relacionados con la medicina, hemos cuantificado la evolución del número de textos relacionados con las vacunas del virus del papiloma humano.

Consideramos que esta propuesta es adecuada y reúne las características que debe reunir un tema para la elaboración de un Trabajo Fin de Grado pues se relaciona con un aspecto real de la práctica clínica vinculada a la eficacia y seguridad de un medicamento; es decir, es un problema real. También es relevante, no sólo desde el punto de vista de la toxicidad medicamentosa sino también de las políticas sanitarias y el control de un factor de riesgo de un proceso neoplásico. Por último, consideramos que es factible porque la información que necesitamos

consultar es accesible para la elaboración de un trabajo de revisión dadas las limitaciones de acceso a datos reales de uso y seguridad.

2.2 Objetivo general

Obtener evidencias de que la eficacia y seguridad de la vacuna contra los tipos de papilomavirus humano más frecuentes en las células cancerosas en el cuello del útero mantienen una aceptable relación entre el beneficio y el riesgo de su uso en la clínica. Asimismo, es objeto de este trabajo identificar la postura de los profesionales y la ciudadanía sobre el uso de esta vacuna.

2.3. Objetivos específicos

1. Analizar detalladamente los posibles riesgos de las vacunas contra los diferentes tipos de VPH.
2. Identificar en la literatura específica relacionada información que permita evaluar la relación entre el riesgo y el beneficio de la vacunación contra el VPH.
3. Analizar la relación antedicha en las fichas técnicas de los medicamentos disponibles.
4. Analizar las notas de la agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre seguridad de la vacuna contra el VPH.
5. Identificar la postura de las sociedades científicas sobre las mismas, así como la noticiabilidad de la vacuna en diarios de difusión autonómica y nacional.

3. Material y Métodos

El trabajo se ha planteado como una revisión bibliográfica que busca hacer un seguimiento de la información publicada respecto a la vacunación contra el Virus del Papiloma Humano desde el inicio de su comercialización hasta la actualidad. El estudio se inició en septiembre de 2020. Desde entonces, se han abordado las siguientes estrategias para intentar responder a los objetivos del trabajo. Los procesos que hemos seguido son los siguientes:

3.1. Información comparativa sobre las vacunas contra el Virus del Papiloma Humano disponibles.

Para abordar este aspecto hemos consultado la Base de Datos CIMA (Centro de Información sobre Medicamentos de Uso Humano) de la web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios, de la que hemos extraído las fichas técnicas de los productos disponibles.

Una vez recuperados, se han analizado los aspectos contenidos en las mismas y elaborado una tabla (ver anexo 1) que ofrece las características diferenciales de los productos disponibles.

3.2. Identificación de las reacciones adversas de las vacunas.

Para ello, se ha recurrido al motor de búsqueda Pubmed del Centro Nacional para la Información Biotecnológica (NBIC por sus siglas en inglés). Utilizando las palabras clave: “HPV” junto a “vaccine”, combinado con “side effects” y con “risk”. Se han seleccionado los textos que incluían los términos antedichos y se han

clasificado por cuatrienios. Así mismo, se han identificado los tipos de investigación a la que corresponden, diferenciando si se trata de metaanálisis o de otros tipos de artículos. También, hemos analizado los estudios post comercialización y los planes de control de riesgos a medio y largo plazo.

Dentro de este apartado hemos dedicado atención a los estudios realizados con diferentes excipientes y potenciadores de la respuesta inmune dado que se ha planteado en algún momento que pueden enmascarar algunos de los resultados de las vacunas o contribuir a su toxicidad.

3.3. Repercusión social de la vacunación contra el VPH.

Para analizar este aspecto, hemos hecho tres aproximaciones:

a) Identificación en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios las notas y alertas sobre seguridad de medicamentos que hacen referencia a las vacunas contra el Virus del Papiloma Humano.

b) Búsqueda de los textos periodísticos relacionados con la vacuna contra el Virus del Papiloma Humano recogidas en la prensa escrita diaria. Los diarios en los que se realizó el estudio fueron *El Mundo*, *ABC*, *El Comercio* y *20 Minutos*. Incidentalmente también se utilizaron textos periodísticos publicados en *El País*.

c) Identificación de los posicionamientos mantenidos por las sociedades científicas relacionadas con el cáncer de cuello uterino sobre las vacunas contra el virus del papiloma humano.

3.4. Evaluación de los resultados.

Los resultados se presentan en valores absolutos, bien que estén referidos a todo el periodo de estudio o a periodos más reducidos de tiempo. El abordaje que hemos hecho no ha exigido tratamiento estadístico específico.

4. Resultados

4.1. Características diferenciales de las vacunas disponibles contra el Virus del Papiloma Humano.

En el año 2006 la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la FDA aprobaron como producto válido la vacuna **Gardasil** contra el VPH de *Merck Sharp & Dohme corp* cubriendo el espectro de los tipos 6, 11, 16 y 18; meses más tarde fue aprobado el **Cervarix**, otra vacuna cubriendo el mismo espectro sin incluir las cepas 6 y 11 (aquellas causantes de las verrugas genitales, pero con poca malignidad) esta vez propiedad de *Glaxo Smith Kline*. Se trata de vacunas que para inducir inmunidad utilizan subunidades virales no infecciosas que inducirán la formación de defensas específicas contra el patógeno. El desarrollo de estas vacunas evoluciona, alcanzando en 2015 un nuevo horizonte con la aprobación de una vacuna contra 9 tipos de VPH (Gardasil 9). La tabla del anexo 1 muestra, de forma comparativa, algunas características de las vacunas disponibles.

4.2. Seguridad de la vacuna.

A) Aspectos cuantitativos.

Siguiendo los procedimientos descritos en el apartado 3.2 de Material y Métodos, hemos identificado que el resultado de la primera combinación “*HPV vaccine side effects*” triplica el número de artículos publicados desde 2006 (26 artículos) hasta 2008 (84 artículos) a raíz de la comercialización, siguiendo después una tendencia alcista hasta alcanzar una meseta en 2017 y presentando un total de 1420 artículos hasta 2021, entre los cuales se

encuentran 30 metaanálisis. La segunda búsqueda “*HPV vaccine risk*”, más llamativa, mantiene su tendencia alcista desde 2006, habiéndose publicado en este año 94 artículos, para ascender año a año llegando a los 401 en 2021, encontramos un total de 3995 artículos publicados desde 2006 entre los que encontramos 84 metaanálisis. La Figura 4, que muestra los datos obtenidos en esta búsqueda, sugiere que la seguridad de la vacuna contra el VPH ha suscitado un interés creciente desde su introducción en el mercado farmacéutico en el año 2006.

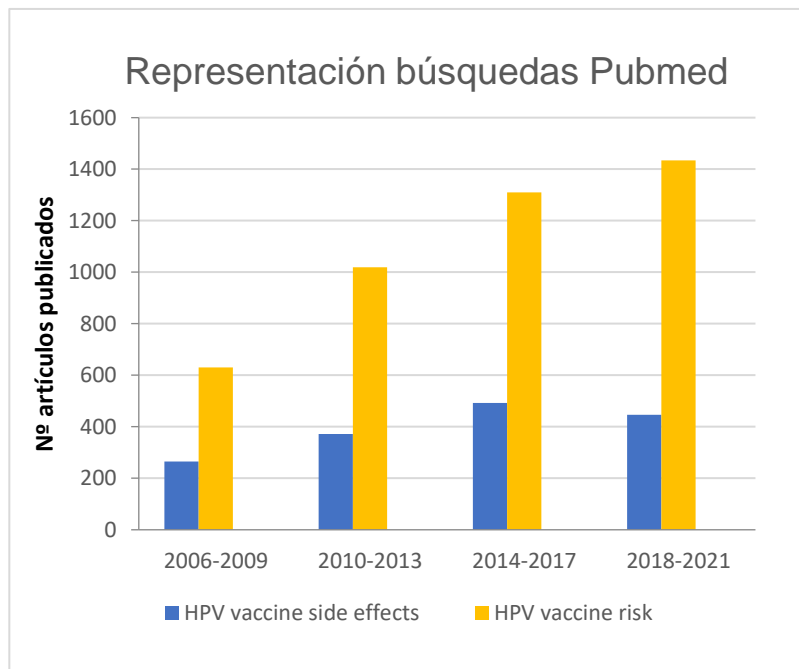


Figura 4: representación cuantitativa de las publicaciones en relación con los efectos secundarios y el riesgo de la vacuna contra el VPH a través del motor Pubmed.

Un análisis más cualitativo del problema nos aproxima a los datos que se comentan a continuación.

B) Aspectos cualitativos.

Louise Brinth, responsable de la Unidad Danesa de Síncopes, estudió los posibles efectos secundarios de la vacunación del VPH, exponiendo diferentes casos de mujeres de entre 9 y 26 años que presentaban Síndrome de Dolor Regional Complejo (CRPS), Síndrome de Taquicardia Postural Ortostática (POTS), cefalea, intolerancia ortostática, náuseas, disfunción cognitiva, trastornos del sueño, inflamación, dolor neuropático y debilidad muscular en las extremidades²¹.

A raíz de estos resultados la comunidad científica instó a la EMA a solicitar a las compañías farmacéuticas a proporcionar toda la información al completo del desarrollo e investigación de las vacunas. Es entonces cuando se detectan diferentes fallos en el diseño de investigación, lo que es conocido por una notificación de la EMA aludiendo la necesidad de estudios de seguridad actualizados en el periodo post-marketing²². En el mismo documento se recoge que algunas de las clasificaciones fueron inadecuadas, estando sin valorar en varias de estas el dolor de cabeza, y la necesidad de intolerancia ortostática o la presencia de taquicardias para que el mareo fuera registrado.

En otro estudio, Joelving (2017)²³ reunió varios pacientes que participaron en los estudios de fase III de la vacuna Gardasil y contrastó el tratamiento de la información mediante entrevistas, historiales médicos y los propios datos de la farmacéutica. La investigación sufrió trabas burocráticas para la obtención de información y llega a la

conclusión de que diferentes diagnósticos catalogados por los médicos asistenciales como efectos secundarios a la vacuna no se habían registrado como tal²³. Es interesante destacar que sí se muestran todos los efectos secundarios registrados en el periodo de 14 días después de la última inyección, pero en varias cohortes no se siguió un plan de control de riesgos a medio y largo plazo.

Por otra parte, un artículo publicado en 2020 en el que se revisan 22 ensayos clínicos registrados y estudios publicados sobre la eficacia y la seguridad de las vacunas contra el virus del papiloma humano sugiere que si bien no puede estimarse un riesgo global elevado de la vacuna sí que está aumentado en aspectos como la producción de síndromes dolorosos (OR=1,54), taquicardias asociadas a ortostatismo (OR=1,92), alteraciones del sistema nervioso central (OR=1,49), fatiga (OR=1,13) o mialgias (OR=1,41)²⁴.

En este último documento se ofrece una información que podría dar explicación a estas incidencias respecto a la seguridad. Interpretan, tras una entrevista de análisis en conjunto con la supervisora de la parte danesa del grupo de investigación FUTURE II, que el diseño, control y análisis del estudio fue bajo el control de Merk & Co, y la no adición de la categoría de nuevo suceso clínico fue deliberada. En este estudio tras una selección de 12.167 mujeres no previamente colonizadas por ninguna de las cepas estudiadas de VPH fueron vacunadas de manera aleatoria con Gardasil o recibieron una inyección con un placebo, y se siguieron durante tres años todos sus acontecimientos médicos. Se constató una alta seropositividad en el grupo de mujeres vacunadas a los dos años (VPH-6 96%, VPH-11 99%, VPH-16 99% y VPH-18 68%), asegurando una eficacia por objetivo de estudio del 98%,

identificando en el reporte a la EMA una reducción del 98% de lesiones graves en el cuello uterino relacionadas con el VPH²⁵. Es llamativo esa última conclusión pues la propia etiopatogenia de las lesiones cancerosas en el cérvix determina una lenta evolución no evaluable a los 3 años, y debe comprobarse si la seroconversión confirma una reducción significativa del cáncer.

Las conclusiones de esta prometedora revisión de los ensayos clínicos son clarificadoras de todo el proceso de investigación:

“A los cuatro años de seguimiento, las vacunas contra el VPH redujeron las lesiones precursoras cancerígenas y procedimientos terapéuticos del cáncer, pero incrementaron los trastornos graves del sistema nervioso (por análisis exploratorio) y los daños generales. Como los ensayos incluidos fueron diseñados para evaluar los beneficios y no se diseñaron adecuadamente para evaluar los daños, no está claro hasta qué punto los beneficios de las vacunas contra el VPH superan los daños. El acceso limitado a los informes de los estudios clínicos y los datos de los ensayos impiden una evaluación exhaustiva.”²⁶

4.3. El caso particular de los potenciadores del efecto de las vacunas.

Los estudios a lo largo de los años evidencian una tendencia de las farmacéuticas a utilizar otra vacuna o adyuvantes para estudiar el perfil de seguridad tanto de Cevaxix como de Gardasil, pudiendo así imposibilitar la detección de daños graves en el caso de que estos comparadores produzcan efectos secundarios similares.

El excipiente utilizado es el hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo, que en el estudio con ratones se determina como un potente adyuvante inmunológico. En un estudio compararon tres grupos de ratones vacunados con la proteína L1 del VPH-16 y tres adyuvantes diferentes: hidróxido de aluminio (Al(OH)₃) y fosfato de aluminio (AlPO₄) proporcionados por Benntag Biosector, e hidroxifosfato sulfato de amonio

amorfo (AAHS) procedente de Merk Manufacturing Division (quien tiene la patente). Sus conclusiones indican un aumento de los títulos de anticuerpos en los ratones vacunados con la proteína L1 de hasta 3,2 veces mayor en aquellos ratones a los que se les inyectó como adyuvante el AAHS frente a aquellos que utilizaban AIOH²⁷.

4.4. Repercusión social de la vacuna contra el VPH

Como consecuencia de la introducción en terapéutica de la vacuna del virus del papiloma humano se produjo un debate público que durará muchos años, perdurando hasta la actualidad.

Se puede detectar un posicionamiento contra la vacuna en relación con sesgos ideológicos vinculados a la idea de que se trata de una enfermedad de transmisión mayoritariamente sexual. Así los sectores más conservadores de la sociedad se oponen a permitir que la población vulnerable obtenga esa prevención por parte del sistema sanitario²⁸. Existe una intención de exclusión de los beneficios potenciales de las vacunas hacia determinados colectivos y prácticas de riesgo, siendo víctimas aquellas personas que precisamente deberían utilizarlas. Argumentos como *“Cuanto mayor es el número de compañeros sexuales de una mujer, mayor es también la probabilidad de infectarse de VPH”*²⁸ sugiere prejuicios y no contribuyen a crear el entendimiento necesario para que las políticas de vacunación sean exitosas.

Esta dicotomía no es ajena a las campañas de promoción de las vacunas por parte de las farmacéuticas, que pretenden crear un ambiente favorable a las mismas recurriendo a los medios de comunicación para formar una imagen a conveniencia del producto. De hecho, la industria propietaria de las vacunas se dedica durante los primeros años de comercialización a distribuir información a través de la literatura profesional y los medios de comunicación de masas, llegando a perfilar las opiniones de la población³⁰. De esta manera parece que en España hay una ligera tendencia a exhibir en los titulares los beneficios frente a los perjuicios de la vacuna como es frecuente en el marketing farmacéutico: “...el mensaje publicitario representa el conjunto de ideas que la empresa anunciante desea hacer llegar al público objetivo, con la finalidad de alcanzar los objetivos comerciales que se han fijado”³¹.

La hemeroteca disponible en internet de diferentes periódicos (ver figura 5) nos objetiva un gran impacto de las noticias en relación con la vacunación del VPH en nuestra sociedad por su alta frecuencia.

En el caso que nos ocupa, el esfuerzo publicitario de los “formadores de ideas” alcanza dos picos álgidos:

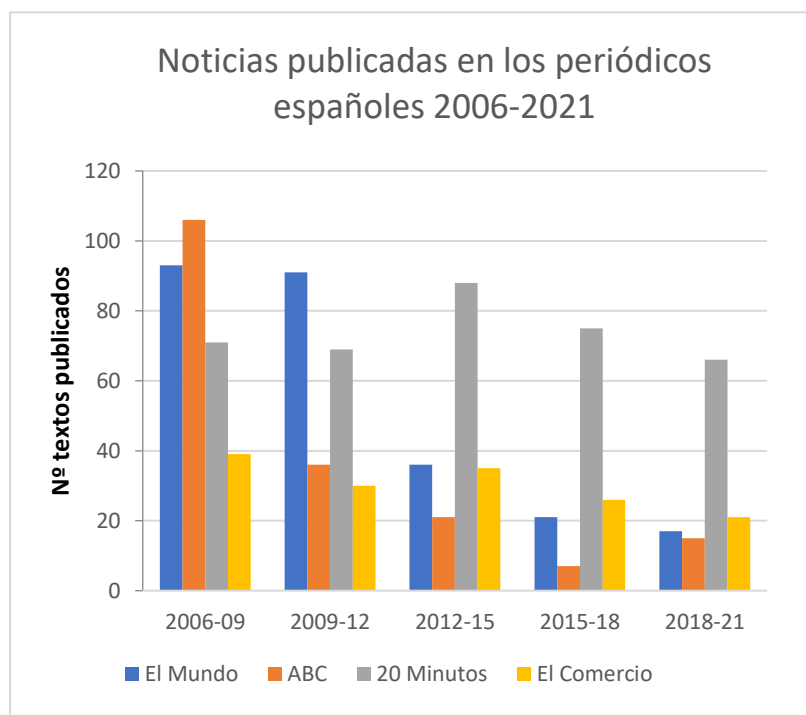


Figura 5: representación cuantitativa del volumen de noticias publicadas en las hemerotecas correspondientes a diferentes periódicos españoles mediante la búsqueda de “vacuna virus papiloma humano” desde 2005 hasta la actualidad.

El primero en febrero de 2009 cuando dos niñas ingresan en el Hospital Clínico de Valencia después de ponerse la vacuna contra el VPH. Una de ellas acude a urgencias tras sufrir un episodio de pérdida de conciencia, caída al suelo y movimientos tónico-clónicos de miembros, no hay pérdida de control de esfínteres. Dos meses y medio antes había recibido la vacuna de Gardasil®. Toda la información médica recogida resulta normal. Finalmente se diagnostica de cuadro sincopal sin descartar cuadro comicial indicando que las vacunas sí podrían haber actuado como factor precipitante^{30,32}.

El segundo pico mediático se dio a causa de la muerte de una niña de 13 años en Gijón el 31 de agosto de 2012. La paciente, que padecía un asma conocida desde el periodo de lactancia, recibió la primera dosis de la vacuna el 23 de julio de 2012 y padeció el 31 de julio un ataque de asma que le hizo acudir a urgencias. La segunda dosis la recibió el 23 de agosto y, doce horas después de la inyección, sufrió un ataque de asma que le provocó una parada cardiorrespiratoria, obligando a la sección de cuidados intensivos pediátricos a inducirle un estatus comatoso; el 31 de agosto fallece en el mismo hospital que, tras años de investigación, fue sancionado por el Tribunal Superior de Justicia de Asturias por la deficiente atención sanitaria prestada pese a que la información aportada por la industria farmacéutica, el contenido de la ficha técnica, y los criterios médicos sí fueron correctamente aplicados según el personal sanitario consultado^{30,33,34}.

En relación con estos casos, la Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó tres notas de seguridad en las que se incluye toda la información pertinente. En ellas se alude a la ficha técnica de la vacuna Gardasil®

en el punto 4.8 Advertencias y precauciones especiales de empleo, en el que consta *“...después de cualquier vacunación puede producirse síncope (desmayo), especialmente en adolescentes y adultos jóvenes”*. Tras evaluar los casos de convulsiones notificados en España y en la Unión Europea (por distribución internacional de las dosis del mismo lote), se concluye que estos han sido casos atípicos en lo estudiado hasta el momento^{35,36}.

En la última de estas notas de seguridad, se concluye de manera definitiva la ausencia de relación entre los casos comunicados en Valencia y la propia vacuna; de todos modos el Ministerio de Sanidad y Consumo ordenó de manera preventiva retirar del sistema el lote al que pertenecían las vacunas administradas: *“la AEMPS y la EMA descartan que el lote de la vacuna administrado a las adolescentes de Valencia presente defectos de calidad, lo cual, a su vez, es coherente con el hecho epidemiológico de que no se hayan detectado ni en España ni en la Unión Europea casos con un patrón clínico similar, a pesar de haberse distribuido decenas de miles de dosis del mismo lote”*³⁷.

En 2015 se inició una investigación europea por la cual el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC), en colaboración con la AEMPS, determinaron que no había evidencia sólida a partir de los casos notificados a nivel internacional para determinar que el síndrome de dolor regional complejo (CRPS) ni las taquicardias asociadas al ortostatismo (POTS) se puedan atribuir a la vacuna del VPH de una manera diferente a la estimada, con alrededor de 150 casos por cada millón de pacientes vacunadas en cada uno de los síntomas^{38,39}.

Opinión de las sociedades científicas

Las diferentes sociedades científicas se han posicionado respecto a la vacunación emitiendo un mensaje general de vacunar con máxima prioridad a las niñas de entre 9 y 14 años, incidiendo en la vacunación de las mujeres hasta los 25 años máxime en caso de no haber contactado con el VPH (ver anexo 2). La evidencia de la vacunación por encima de los 26 años no es tan clara, debiendo individualizarse en función de la exposición al virus.

5. Discusión

La estructura molecular del virus del papiloma humano y de sus variantes es conocida desde hace bastantes años^{1,4,11}. Así mismo, más recientemente, se han identificado las estructuras virales asociadas a infectividad y malignización de las lesiones^{1,3,27}. También es conocido desde hace tiempo la asociación de la colonización del cuello uterino y la aparición de cáncer^{2,6}. Además, existe y es evidente una distribución geográfica del cáncer de cuello uterino^{5,7}, así como la prevalencia de este tipo de tumor y su mortalidad alrededor del mundo^{2,6,14}.

Las vacunas contra el Virus del Papiloma Humano han venido a sumar un importante arsenal terapéutico contra un factor contribuyente al cáncer de cuello uterino si bien aún es vigente y necesario el concurso de la prueba de Papanicolau (citología) y la detección del genoma vírico (prueba VPH) para el diagnóstico y seguimiento de cáncer de cervix. Por otra parte, como hemos apuntado más arriba,

la presencia de las vacunas ha modificado la estrategia de utilización del test^{8,10} aceptando que en el futuro sufra más modificaciones el protocolo actual⁹.

Como muestran nuestros datos, el interés científico por las vacunas contra el virus del papiloma humano se ha mantenido creciente (Figura 4) bien que la consulta se realice con el término de búsqueda más general (*HPV vaccine risk*) o el más dirigido a reacciones adversas (*HPV vaccine side effects*). Esto sugiere que son necesarios estudios con diferentes enfoques (sobre todo poblacionales) y mantener activos los sistemas de farmacovigilancia y las evaluaciones conducentes a generar situaciones de alerta. Es importante tener en cuenta que de algunas de estas evaluaciones han derivado bien en la retirada de lotes concretos de vacunas^{36,37,38}, la proclamación de irregularidades en el desarrollo de alguna de estas vacunas^{15,24,26}, o el hecho de que los estudios durante la fase de desarrollo están enfocados preferentemente a análisis de eficacia y, en mucha menos medida, a estimación de la relación riesgo / beneficio^{15,22,23}.

En el desarrollo de la vacuna, *Merck Sharp & Dohme corp* empleó siete ensayos clínicos, utilizando como controles el adyuvante inmunológico hidróxido de aluminio, la solución salina y otros sin grupo control. Se comenzó el seguimiento el día de vacunación, después recibieron las siguientes dosis a los dos y seis meses, concluyendo los estudios a los catorce días después de la última inyección¹⁵. Este periodo de análisis puede considerarse corto dado que se trata de un medicamento (vacuna) que producirá efectos inmunológicos a largo plazo. Por otra parte, el uso de potenciadores en el grupo control, puede enmascarar algunos efectos secundarios de las vacunas. En consecuencia, dado que la OMS determina que el

uso de adyuvantes inmunológicos o el uso de otras vacunas en el control de los efectos secundarios de las vacunas dificulta la evaluación de los riesgos, estos ensayos de evaluación de riesgos controlado con placebo podrían no haber cumplido los requisitos de la OMS⁴⁴. En todo caso, la conclusión del análisis de los excipientes es que el AAHS es un adyuvante óptimo y seguro en la vacunación contra el VPH, indicando este potenciador inmunológico como el indicado para generar una respuesta inmunológica medida mediante títulos de anticuerpos²⁷.

Repercusión mediática

Las vacunas contra el Virus del Papiloma Humano han venido a sumar un importante arsenal terapéutico contra un factor contribuyente al cáncer de cuello uterino. No es, como se ha pretendido exponer en los medios de comunicación, una vacuna contra un cáncer concreto, sino una vacuna contra un factor de riesgo para el desarrollo de un cáncer. Este aspecto es relevante por cuanto puede generar confusión entre los profesionales sanitarios y, sobre todo, entre la ciudadanía. La inducción de esta confusión puede ser intencionada y relacionada con maniobras de desinformación para hacer prevalecer un estado de opinión concreto que consiga un clima profesional y social favorable a una práctica clínica sistemática, en este caso la vacunación masiva³¹. Esto ha sido manifiesto en las posturas contrarias de diferentes sociedades científicas con un claro posicionamiento en contra de la Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria (SESPAS) y a favor por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO).

En nuestro país existen algunas colecciones de textos centradas en salud y medicina que nos permiten observar características del flujo informativo tales como

un perfil agudo o incidental y otro crónico o mantenido de los temas a abordar, o la existencia de un alto impacto periodístico y/o social sobre las noticias médica o científicamente relevantes⁴⁵, lo que confiere carácter social a la prensa y puede tener algún peso en la formación ciudadana en salud⁴⁶.

Como se indica en el apartado de justificación, hipótesis y objetivos, la vacunación no es un tema ajeno a la información en los medios⁴⁶. Los datos encontrados en nuestro trabajo apuntan en el mismo sentido ya que hemos podido identificar textos periodísticos relacionados con la vacuna del Virus del Papiloma Humano en los diarios analizados obteniendo mayor número de artículos en aquellos diarios que más textos publican. También, hemos podido verificar que las noticias se concentran en el periodo de aprobación y vacunación masiva, posteriormente se aprecia un silencio periodístico por la pérdida de la noticiabilidad e interés público de esta vacuna debido a su consolidación en los calendarios de vacunación y la ausencia de alertas de seguridad más allá de las reseñadas en nuestro estudio, acaecidas en periodos concretos en el inicio de la vacunación en España.

6. Conclusiones.

1. Se han identificado reticencias sobre el diseño de los estudios realizados en la fase de desarrollo de las vacunas del VPH por investigadores independientes y por sociedades científicas. Sin embargo, el análisis de las fichas técnicas (documento de información oficial certificada por las autoridades sanitarias) recoge toxicidad aceptable para la vacuna contra el VPH.
2. Las sociedades científicas implicadas proponen la vacunación como método de prevención primaria efectivo contra el cáncer de cuello uterino.

3. Los diarios analizados se hicieron eco de los diferentes puntos de vista de profesionales sanitarios, autoridades sanitarias y del público en general. También dieron relevancia a la toxicidad detectada en dos jóvenes valencianas y una de Gijón. En relación con estos casos y a una evaluación internacional, la AEMPS y la EMA emitieron notas de seguridad y establecieron la ausencia de relación causal entre la vacunación y las patologías desarrolladas por las jóvenes aludidas.
4. El interés mediático ha disminuido dado que no hay eventos noticiables periódicamente y es un asunto amortizado.

7. Bibliografía

- 1- Harden ME, Munger K. Human papillomavirus molecular biology. *Mutation Res.* 2007; 772: 3-12.
- 2- Schiffman M, Castle P.E., Jerónimo J. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet.* 2007; 370: 890-907.
- 3- DiMaio D. Petti LM. The E5 protein. *Virology.* 2013; 99-114(445).
- 4- Willemsen A. Origin and evolution of papillomavirus (onco) genes and genomes. *Phil Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2019; 27-374(1773).
- 5- Arbyn M, Weiderpas E, Bruni L, Sanjosé S, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health.* 2020; 8: e191-203.
- 6- Gérvas J, Pérez M. Prevención Secundaria. En "Sano y Salvo (y libre de intervenciones médicas innecesarias)". Barcelona: Los Libros del Lince; 2013. Pp. 221-299.
- 7- Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. Madrid: SEOM; 2020 [actualizado 3 de febrero de 2020; citado 24 de marzo de 2021]. Cáncer de cérvix, epidemiología [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <https://bit.ly/3Lf8fUg>
- 8- Prevención secundaria del cáncer de cuello del útero, 2022. Conducta clínica ante resultados anormales de las pruebas de cribado. AEPCC. 2022. Disponible en: <https://bit.ly/3Lf3oSW>
- 9- Díaz M, de Sanjosé S. Eficiencia y sostenibilidad del cribado de cáncer de cérvix en el Sistema Nacional de Salud. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Madrid. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad; 2016.
- 10- Guía de cribado de cáncer de cuello uterino en España, 2014. AEPCC. 2014. Disponible en: <https://bit.ly/3MojzxC>
- 11- Shars T. Los virus y el cáncer. En: "Virus, estudio molecular con orientación clínica".

- Buenos Aires: Panamericana; 2009. Pp.242-279.
- 12- Callway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature*. 2020; 570:576.
 - 13- Burki T. The Cochrane board votes to expel Peter Gøtzsche. *Lancet*. 2018; 392:1103-04.
 - 14- Gérvas J, Pérez M. Una vacuna inútil: la vacuna contra el virus del papiloma. En "*El encarnizamiento médico con las mujeres*". Barcelona: Los Libros del Lince; 2016. Pp. 303-311.
 - 15- Gøtzsche P. El papilomavirus humano. En: "*Vacunas: verdades, mentiras y controversia*". Madrid: Capitán Swing Libros SL; 2020. 159-221.
 - 16- Elías C. La ciencia a través del periodismo. Madrid: Nívola; 2003.
 - 17- Camacho Markina I. La especialización en el periodismo. Formarse para informar. Zamora: Comunicación Social; 2010.
 - 18- Wakefield MA, Loken B, Hornik RC. Use of mass media campaigns to change health behaviour. *Lancet*. 2010, 9; 376(9748):1261-71.
 - 19- González M, Cantabrana B, Fernández-Feito A, et al.. Textos periodísticos sobre salud pública y gestión sanitaria en el diario "El País", 2001-2016. *Revista Española de Comunicación en Salud (RECS)*, 2021, 12(1):9-18.
 - 20- González M, Cantabrana B, Hidalgo A, et al. Ciencia, medicina y medicamentos. Un estudio del periodo 2001-2016. *Fundación Educación Médica*. 2020;23:17-24.
 - 21- Brinth L, Pors K, Mehlsen J, et al. Suspected side effects to the quadrivalent human papiloma vaccine. *Danish Medical Journal*. 2015; 62 (4) A5064.
 - 22- EMA. Assessment report: Gardasil 9. Procedure No. EMEA/H/C/003852/0000. 2015 [citado abril de 2022]. Disponible en: <https://bit.ly/3v99bnG>
 - 23- Joelving F. What the Gardasil Testing may have missed. *Slate* [Internet]. Diciembre 2017 [citado en febrero 2022]. Disponible en: <https://bit.ly/3xNjOOL>
 - 24- Jørgensen L, Gøtzsche PC, Jefferson T. Benefits and harms of the human papillomavirus (HPV) vaccines: comparison of trial data from clinical study reports with corresponding trial register entries and journal publications. *Syst Rev*. 2020;9:43.
 - 25- FUTURE II StudyGroup. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *New England Journal of Medicine*. 2007; 356:1915-27.
 - 26- Jørgensen, L, Gøtzsche, P.C, Jefferson T. Benefits and harms of the human papillomavirus (HPV) vaccines: systematic review with meta-analyses of trial data from clinical study reports. *Syst Rev*. 2020; 9:42.
 - 27- Caulfield M, ShiL, Wang S, et al. Effect of Alternative Aluminum Adjuvants on the Absorption and Immunogenicity of HPV16 L1 VLPs in Mice, Human Vaccines. *Sitirin*. 2007; 3:4:139-145.
 - 28- Un colegio católico británico se opone a suministrar la vacuna contra el papiloma. *El País*. 2008 [citado 12 abril 2022]. Disponible en: <https://bit.ly/3vHod2R>
 - 29- Mancisidor M. Más de 500 jóvenes recibirán la última vacuna contra el papiloma. *La Nueva España*. 2009 [citado 20 nov 2020]. Accesible en: <https://bit.ly/3Msk3mp>
 - 30- Moreno C, Camaño R, Díaz I, et al. Campañas institucionales en salud pública, el caso de la vacuna contra el virus VPH. Madrid: Dextra; 2016.

- 31- Frías D. Marketing farmacéutico. Madrid: Pirámide; 2000.
- 32- Sanidad desvincula la vacuna del papiloma de las niñas enfermas. 2009 [citado 12 abril 2022]. El País. Disponible en: <https://bit.ly/3EJo7Mf>
- 33- Gallo del P, López A. Sanidad investiga la muerte de una niña tras vacunarse contra el virus del papiloma humano. El Mundo. 2012 [citado 24 abril 2022]. Disponible en: <https://bit.ly/3OKfCW6>
- 34- Vega L. Condenan a Salud por la muerte de una niña de Gijón por la vacuna del papiloma. La Nueva España. 2017 [citado 12 abril 2022]. Disponible en: <https://bit.ly/3xXv0rU>
- 35- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: AEMPS; 16 febrero 2009 [citado 16 nov 2020]. Notas de seguridad [aprox. 5 pantallas]. Disponible en: <https://bit.ly/3vCMAPu>
- 36- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: AEMPS; 19 febrero 2009 [citado 16 nov 2020]. Notas de seguridad [aprox. 5 pantallas]. Disponible en: <https://bit.ly/3vaxill>
- 37- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: AEMPS; 23 abril 2009 [citado 16 nov 2020]. Notas de seguridad [aprox. 4 pantallas]. Disponible en: <https://bit.ly/37zf7NX>
- 38- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: AEMPS; 5 nov 2015 [citado 12 abril 2022]. Notas de seguridad [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: <https://bit.ly/3Kjc3Tg>
- 39- European Medical agency. HPV vaccines – Article- 20 procedure - EMA confirms evidente does not support that they cause CRPS or POTS. 2016 [citado 20 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://bit.ly/3rNGUB7>
- 40- Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública y Gestión Sanitaria (SEMPSPGS) [Internet]. Madrid: SEMPSGS. 4 de marzo de 2022 [consultado 20 de abril de 2022]. Disponible en: <https://bit.ly/3OBax1Y>
- 41- Grupo de Trabajo VPH 2012 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Revisión del programa de vacunación frente a virus del papiloma humano en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013. Disponible en: <https://bit.ly/3kxchvy>
- 42- Cortés J, García M, Muñoz E, et al. Documento consenso de las sociedades científicas españolas. Elsevier [Internet]. 2008 [consultada 20 abril 2022]. Disponible en: <https://bit.ly/3k6fodR>
- 43- Junta Directiva SESPAS 2007. Declaración de la Junta Directiva del SESPAS sobre: La inclusión de una vacuna contra el virus del papiloma humano en el calendario oficial. GacSanit. 2008;22(2):173.
- 44- European Medical Agency. Experts consultation on the use of placebos in the vaccine trials. 2013 [citado 15 febrero 2022]. Disponible en: <https://bit.ly/3MN7vX5>
- 45- González-García M, Cantabrana B, Hidalgo A. Noticias sobre medicina y salud en un diario de difusión nacional. Potencial utilidad educativa en estudiantes de ciencias de la salud. Rev. Med. Cine. 2020, 16 (3): 223-234.
- 46- Catalan-Matamoros D, Peñafiel-Saiz C. How is communication of vaccines in traditional media: a systematic review. Perspect Public Health. 2019; 139 (1):34-43.

Anexos

Anexo 1

Vacunas comercializadas en España. Se representan de manera comparativa alguna de sus características a partir de la información de sus fichas técnicas.

	Gardasil ®	Cervarix®	Gardasil 9 ®
Aprobación EMA	Sep 2006	Sep 2007	Jun 2015
Tipos de VPH implicados	6, 11, 16, 18	16, 18	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
Número de dosis	2/3	2/3	2/3
Pauta dosis 9/14 años	Segunda dosis de 5 a 13 meses tras la primera.	Segunda dosis 6 meses después de la primera	Segunda dosis de 5 a 13 meses tras la primera.
Pauta dosis >14 años	0, 2, 6*	0, 1, 6*	0, 2, 6*
Precio por dosis (€)	155,91	121,81	172,55
Reacciones adversas muy frecuentes (1/10)	Mialgia, reacciones en lugar de inyección (dolor, eritema)	Cefalea, reacciones en lugar de inyección (dolor, eritema)	Cefalea, reacciones en lugar de inyección (dolor, eritema)
Reacciones adversas Frecuentes (1/10-100)	Náuseas, dolor en extremidades, pirexia.	Síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos), prurito, erupción, artralgia, fiebre	Mareo, náuseas, fatiga, en el lugar de inyección (hematoma, prurito)

*Meses desde la primera administración.

Anexo 2

Recomendaciones de las diferentes sociedades científicas españolas respecto a la vacunación contra el VPH por franjas de edad en mujer y de manera cualitativa en hombres^{40,41,42,43}.

	Niñas años	9-14	Mujeres hasta los 25 años	Mujeres mayores de 26 años	Hombres
Asociación Española de Cirugía Cervical y Colposcopia (AEPCC)	✓		✓	Individualizar	✓
Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)	✓		✓	Individualizar	✓
Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV)	✓		✓	Individualizar	No especificado
Asociación Española de Vacunología (AEV)	✓		✓	Individualizar	No especificado
Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMergen)	✓		✓	Individualizar	No especificado
Sociedad Española de Epidemiología (SEEP)	✓		✓	No especificado	Pendiente de resultados
Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública y Gestión Sanitaria (SEMPSPGS)	✓		✓	No especificado	✓
Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria (SESPAS)	No recomendada		No recomendada	No especificado	No especificado