Estudio de la distribución de genotipos de VPH como marcador del impacto de la vacunación de VPH en España.

Autores

Horacio Gil Gil, Alicia Inés García Señán, David del Valle Peña, Raquel Ramos Triviño, María José Puente Martínez

Resumen

Justificación

La vacunación frente al Virus del Papiloma Humano (VPH) en niñas se introdujo en España en 2007-2008. Hasta la fecha existen pocos estudios en nuestro país sobre el impacto de esta importante medida de salud pública para la prevención del cáncer de cérvix. Es importante señalar que el VPH es el único patógeno incluido en el calendario vacunal que no cuenta con un programa de vigilancia específico.

Objetivos

En este contexto, nos planteamos dos objetivos:

1) Evaluar la distribución de genotipos de VPH vacunales, así como los resultados citológicos anómalos, en mujeres vacunadas y no vacunadas, como marcadores tempranos de la eficiencia de la vacuna de VPH en la prevención de cáncer de cérvix en España.

2) Evaluar el posible reemplazo de genotipos de VPH no incluidos en la vacuna, así como la posible protección cruzada frente a otros genotipos de VPH no vacunales, como consecuencia de la introducción de la vacuna.

Métodos

Se reclutan mujeres nacidas entre 1992-1997 que participan en el programa de cribado de cáncer de cérvix en Guadalajara, La Rioja y País Vasco. Se eligió esta franja de edad para disponer de una población relativamente homogénea y encontrar tanto mujeres vacunadas como no vacunadas. Las participantes firman un consentimiento informado y completan una encuesta sobre datos epidemiológicos, hábitos sexuales y tipo de vacuna recibida, lo que permite incluir esta información en el análisis. Se excluyen mujeres con histerectomía, conización o que no hayan debutado sexualmente. El tamaño muestral estimado es de 1066 mujeres (360 por región, 180 vacunadas y 180 no vacunadas), calculado con EpiDat para detectar una reducción en la prevalencia del genotipo VPH16 con un 85% de potencia y un 95% de confianza.

De las participantes se recoge una muestra de cepillado cervical en solución ThinPrep PreservCyt (Hologic BV, Zaventem, Belgica) como parte del programa de cribado, que se envía a los laboratorios regionales donde se analiza, clasificándose las anomalías celulares de acuerdo con la

clasificación Bethesta 2014. De las muestras recogidas se separa una alícuota que, junto con el resultado citológico obtenido, se remite a la Unidad del Virus del Papiloma Humano del CNM-ISCIII para su genotipado completo.

El ADN de las muestras se extrae con la plataforma MagNA Pure 24 (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania) y se amplifica mediante PCR en tiempo real (Allplex HPV28 Detection, Seegene, Corea del Sur) para su genotipado. Este método detecta 28 genotipos de VPH de forma individual, incluidos VPH16, VPH18 y otros 11 genotipos de alto riesgo (VPH-AR). Además, la amplificación del gen de la beta-globina humana permite evaluar la calidad de la muestra y la posible presencia de inhibidores. Las muestras positivas a VPH-AR, VPH6 y VPH11 se cuantifican mediante patrones que contienen cantidades conocidas de los VPH analizados, así como del número de células humanas para su estandarización.

El análisis estadístico de la frecuencia de los genotipos encontrados en la población de mujeres vacunadas y no vacunadas, así como de los factores asociados a la presencia de los diferentes VPH mediante modelos de regresión logístico se realizará con el programa STATA 18.

Resultados preliminares/esperados

Para la consecución de estos objetivos, se está desarrollado actualmente el proyecto de Acción Estratégica en Salud Intramural (PI23SCIII/00006) “Impacto de la Vacunación del Virus del Papiloma Humano en España: Estudio de la distribución de genotipos y su aplicación en vigilancia” (Investigador principal: Horacio Gil).

Hasta la fecha se han reclutado 802 mujeres (471 vacunadas y 331 no vacunadas), que representa un 74% del tamaño muestral previsto. Se ha detectado VPH en el 37% (298/802) y VPH-AR en el 24% (191/802) de las participantes sin diferencias estadísticas entre grupos. Los genotipos VPH16 y VPH18 fueron más frecuentes en no vacunadas (0,90% vs 3,9%, p<0,01 y 0% vs 0,91%, p=0,07). Respecto a genotipos no vacunales, VPH31 se detectó más en no vacunadas (1,5% vs 3,6%, p=0,05), mientras que VPH51 fue más frecuente en vacunadas (6,6% vs 3,0%, p=0,02). Esto podría estar relacionado con una protección cruzada, y con un posible reemplazo de genotipos, respectivamente. El 8,5% (65/763) de las mujeres presentaron citologías anómalas, siendo las lesiones de alto grado HSIL/ASC-H más frecuentes en no vacunadas (6/28 vs 2/37, p=0,059).

Hasta finales de 2025, tenemos previsto continuar con el reclutamiento de mujeres para nuestro estudio. Confiamos en que la inclusión de nuevas participantes permita confirmar los resultados preliminares que ya hemos obtenido. La dotación económica del premio podría suponer un apoyo importante para cubrir los gastos asociados al reclutamiento, la realización de los análisis estadísticos y la difusión de los resultados.

Recientemente, se ha propuesto un cambio estratégico en el cribado del cáncer de cérvix, recomendando retrasar el inicio del cribado a los 30 años en mujeres vacunadas. Para este tipo de decisiones es fundamental contar con evidencia científica sólida. En este contexto, la disminución

en la circulación de VPH16 y VPH18 que estamos observando en mujeres vacunadas apoya este cambio de estrategia.

En España no existe un programa de vigilancia de las infecciones por VPH que permita evaluar el impacto real de la vacunación en la población. Así, este proyecto puede convertirse en el punto de partida para establecer un programa de vigilancia nacional, tan necesario y urgente.