

Vacuna del Virus del Papiloma Humano

» Autora

Laura Estella Sánchez

Médica de familia, EAP Gòtic. Barcelona

» Correctores

Sebastià Juncosa Font y Mèncià Benítez Camps

» Correspondencia

Laura Estella Sánchez

Dirección electrónica: laestel@hotmail.com

Publicado: 1 de diciembre del 2009

Butlletí 2009, 27:16

Éste es un artículo Open Access distribuido según licencia de Creative Commons
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/es/>)

INTRODUCCIÓN

El Virus del Papiloma Humano (VPH) es un DNA virus que se transmite por contacto durante las relaciones sexuales, y se relaciona con la aparición de cáncer de cérvix.

Aunque existen más de 100 genotipos diferentes del virus, el 16 y el 18 son los que tienen más elevado poder oncogénico y se calcula que son los responsables del 70% de cánceres de cérvix escamosos o glandulares¹. Otros genotipos del VPH, como el 6 y 11, son responsables de la aparición de lesiones benignas como las verrugas genitales. El VPH también está relacionado con otras neoplasias en zona genital, como vulva, vagina, pene o ano, y con neoplasias de otras localizaciones, como boca y orofaringe.

El cáncer de cérvix es la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo, debida a la elevada prevalencia de esta neoplasia en los países en vías de desarrollo.

Recientemente se ha autorizado la comercialización de dos tipos de vacunas contra el VPH en nuestro país. La primera que se introdujo es una vacuna tetravalente (Gardasil® Laboratoris Merck), activa contra los genotipos 16,18, 6 y 11; posteriormente ha aparecido una vacuna bivalente (Cervarix® Laboratoris Glaxo Smith Kline), activa solo contra los genotipos 16 y 18. Ambas vacunas se administran en tres dosis por vía intramuscular; con un precio aproximado por dosis de 150 €.

La introducción de esta nueva vacuna ha provocado una gran polémica en las diferentes asociaciones implicadas, generando posturas contrarias. A través de los medios de comunicación se han realizado a la vez varias campañas publicitarias recomendando la vacunación de forma generalizada, con el argumento que se trata de "la vacuna contra el cáncer de cérvix", pero ¿qué sabemos realmente sobre la eficacia de la vacuna? *En mujeres fértiles mayores de 18 años, la administración de la vacuna disminuye la incidencia de cáncer de cérvix?*

Elementos de la pregunta clínica

Problema de salud: cáncer de cérvix.

Población: mujeres en edad fértil mayores de 18 años

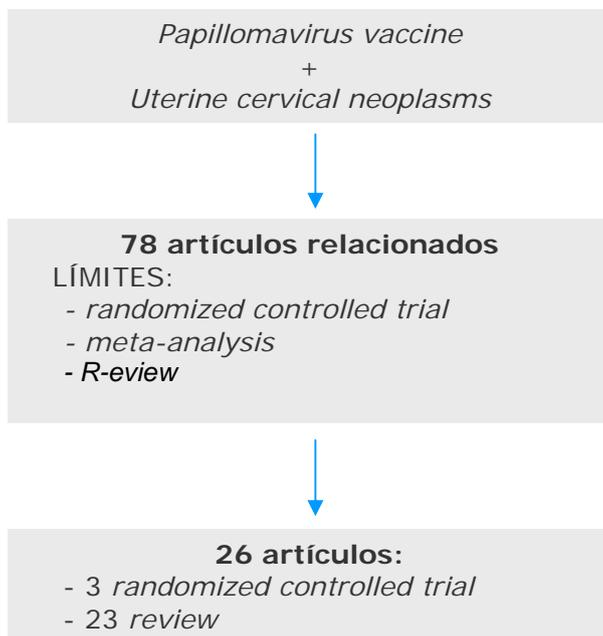
Intervención: vacunar comparado con no vacunar

Resultado: disminución de la incidencia de cáncer de cérvix

Búsqueda de las pruebas

Se ha realizado una búsqueda de la evidencia científica existente sobre la vacuna contra el VPH utilizando las principales bases de datos biomédicas. Se han cruzado los términos *Papillomavirus vaccine* [MeSH] y *Uterine cervical neoplasms* [MeSH] con el subheading *prevention and control*. Se obtienen 78 artículos y limitando por tipos de estudio (ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metanálisis) (**Figura 1**) quedan reducidos a 26. Una de las revisiones sistemáticas incluye los 6 principales ensayos clínicos realizados sobre el tema.

Figura 1. Esquema de la estrategia de búsqueda de las pruebas



DISCUSIÓN

Existen dos grandes ensayos clínicos (FUTURE II² y PATRICIA³) que evalúan la eficacia de la vacuna para prevenir la aparición de lesiones precancerosas de alto grado. Ambos estudios comparan la administración de 3 dosis de vacuna (bi o tetravalente) frente a placebo, valorando la aparición de lesiones cervicales de alto grado (CIN2, CIN3 o adenocarcinoma in situ). El resumen de los estudios escogidos se puede ver en la **tabla 1**.

Tabla 1. Características de los principales ensayos clínicos realizados.

	Koutsky et al ⁷	Harper et al ⁴	PATRICIA ³	Villa et al ⁸	FUTURE I ⁶	FUTURE II ²
n	2392	1113	18644	552	5455	12167
Edad media	20 (16-23)	20 (15-25)	20 (15-25)	20.1 (16-23)	20.3 (16-24)	20 (15-26)
Número de parejas sexuales	≤5	≤6	≤6	≤4	≤4	≤4
Vacuna	Monovalente VPH 16	Bivalente VPH 16/18	Bivalente VPH 16/18	Tetravalente VPH 6/11/16/18	Tetravalente VPH 6/11/16/18	Tetravalente VPH 6/11/16/18
Grupo control	Placebo	Placebo	Vacuna hepatitis A	Placebo	Placebo	Placebo
Objetivo principal	Infección persistente VPH 16	Infección VPH 16 o 18	Aparición de CIN 2, CIN 3 o carcinoma	Infección persistente VPH. Neoplasia vaginal o vulvar. Verrugas genitales	Aparición de cualquier tipo de CIN, carcinoma o verrugas genitales	Aparición de CIN 2, CIN 3 o adenocarcinoma in situ.
Objetivos secundarios	Efectos adversos	Lesiones cervicales de bajo o alto grado. Efectos adversos	Infección persistente. Inmunogenicidad. Efectos adversos.	Efectos adversos	Efectos adversos.	Efectos adversos.

El grupo de estudio FUTURE II² publicó los resultados de un ensayo clínico randomizado, doble ciego, con 12.167 mujeres participantes entre los 15 y los 26 años a las que se administró las 3 dosis de vacuna tetravalente

Por otra parte, el estudio PATRICIA³ es un ensayo clínico randomizado doble ciego que incluye 18.644 mujeres de entre 15 y 25 años a las que se administra 3 dosis de vacuna bivalente.

La evidencia existente actualmente indica que la vacuna VPH administrada de forma profiláctica es eficaz para la prevención de la infección persistente por VPH y por la aparición de lesiones cervicales precancerosas (CIN2 o CIN3) producidas por los genotipos incluidos en la vacuna (16 i 18). Se calcula que después de la tercera dosis de vacuna aproximadamente el 100% de las mujeres presenta niveles detectables de anticuerpos contra estos genotipos de VPH (a un nivel superior que con la infección natural)⁴. La vacuna se ha mostrado eficaz en más de un 90% en la protección ante la infección persistente por el VPH: Estos resultados se han objetivado en los grupos de mujeres de han participado en los diferentes estudios realizados, estas cumplen una serie de requisitos; se trata de una población formada por mujeres entre 18 y 25 años que han recibido las 3 dosis de vacuna, que no han tenido más de 6 compañeros sexuales y que previamente no habían tenido resultados anómalos a la citología⁵.

Estos datos permiten estimar la utilidad que pueden tener programas de vacunación en niñas que

todavía no han empezado su actividad sexual y que, por tanto, no han sido expuestos al VPH. Por otra parte, los estudios realizados hasta ahora también objetivan una reducción de la incidencia de lesiones externas genitales (verrugas genitales, neoplasias de vulva...) en aquellas poblaciones a las que se ha realizado vacunación que incluye cobertura por genotipos 6 y 11⁶.

La limitación con que nos encontramos en los estudios realizados hasta el momento es que no se puede valorar el efecto sobre la incidencia de cáncer de cérvix ni sobre la mortalidad, probablemente porque no es éticamente aceptable dejar evolucionar lesiones precancerosas hasta la aparición de una neoplasia sin aplicar el protocolo de tratamiento correspondiente y, por otro lado, porque no se han realizado estudios que realicen seguimiento más allá de los 5 años de la administración de la vacuna (el tiempo de evolución entre la infección por VPH y la aparición de un cáncer suele superar los 10 años). Por este tipo mismo motivo se desconoce si los títulos de anticuerpos se mantienen al mismo nivel más allá de 5-6 años.

Otro aspecto a tener en cuenta es que con la administración de cualquier otro aspecto a tener en cuenta es que con la administración de cualquier de las dos vacunas obtendremos inmunidad contra los genotipos 16 y 18; con eso podemos pensar que actuamos frente el causante del 70% de las neoplasias de cérvix pero queda descubierto el 30% restante. Los estudios realizados hasta ara postulan que la vacuna también crea cierta reacción cruzada contra algunos otros genotipos oncogénicos del VPH (31 y 45).

En cuanto a reacciones adversas o efectos secundarios posteriores a la vacuna, lo más frecuente son reacciones locales (eritema o edema), aproximadamente menos de un 0.1% de los participantes a los estudio abandonaron el protocolo de vacunación por efectos adversos graves; con los datos actuales desconocemos los posibles efectos a largo plazo⁵.

Respecte al posicionamiento de las diferentes sociedades y asociaciones, hay que destacar que la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC) considera precipitada la decisión de incluir la vacuna VPH al calendario vacunal; argumenta que la magnitud del problema es baja en nuestro país y que serían necesarios más estudios para valorar la efectividad a largo plazo y en el grupo de edad de la población a la que se administra la vacuna.

Por otra parte, la Asociación Española de Pediatría en Atención Primaria (AEPap) se ha posicionado a favor de la implantación de la vacuna, insistiendo que se incluye en el calendario vacunal de forma generalizada (independientemente de la comunidad autónoma a la que se pertenezca).

Respecto a la implantación de la vacuna a las diferentes comunidades autónomas españolas, hay que decir que ya está incluida en el calendario vacunal de todas ellas⁹. E Catalunya se está administrando la vacuna en las escuelas, a niñas de entre 11 y 12 años (previo consentimiento familiar) desde el otoño de 2008.

Implicación en la práctica clínica

En la práctica clínica podemos encontrar mujeres que consulten sobre la conveniencia de ponerse la vacuna; con la información existente hasta ahora hay que informar a las mujeres de que se trata de una vacuna útil para prevenir la infección persistente por VPH (16 i 18) y, por tanto, podemos pensar de forma indirecta que también para evitar las consecuencias de esta infección a largo plazo. Por otra parte, los estudios realizados hasta ahora no aportan cifras de influencia sobre incidencia de cáncer de cérvix ni mortalidad. Son necesarios estudios además a largo plazo para valorar cuál es el comportamiento de la inmunidad creada con la vacuna a lo largo de los años.

Hay que remarcar que la vacunación no excluye de la realización de citologías ni otras medidas criba de cáncer de cérvix, ya que existen otros genotipos de VPH oncogénicos que no están incluidos en la vacuna. Con toda la información expuesta debería ser la mujer quien decida si quiere o no vacunarse.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Muñoz N, Bosch F, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003, 348: 518-27.
- 2.- FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915-27
- 3.- Paavonen J, Jenkins D, Bosch Fx, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women : an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:2161-70.
- 4.- Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferreis DG, Jenkins D, Schuind A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:1757-65.
- 5.- Rambout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ* 2007; 177(5):469-79.
- 6.- Garland SM, Hernández-Ávila M, Wheeler CM, et al. Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356: 1928-43.
- 7.- Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; 347:1247-55.
- 8.- Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6:271-8
- 9.- Calendarios de vacunación españoles. www.aepap.org