

La prevención primaria del cáncer de cervix: las vacunas frente al virus del papiloma humano

Primary prevention of cervical cancer: vaccines against human papillomavirus

Javier Cortés Bordoy¹, Ana Forteza Valades², Gabriel Ferret Fuchs³

1. Consultor Senior en Ginecología Oncológica, Palma de Mallorca. Presidente de la European Research Organisation on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) 2015. 2. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Comarcal de Inca, Mallorca. 3. Ginecología Policlínica Miramar, Palma de Mallorca.

Correspondència

Javier Cortés Bordoy
Alfonso el Magnánimo 29,
07004 · Palma de Mallorca, Islas Baleares.
Tel: + 034 971 498 781
E-mail: cortes@oceas.es

Rebut: 16 – X – 2013
Acceptat: 12 – XII – 2013

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.29.03.51

Resumen

En la actualidad se encuentran disponibles dos excelentes vacunas frente al VPH: la tetravalente (VT), tipos 6-11-16-18, cuyo nombre comercial es Gardasil®, y la bivalente (VB), tipos 16-18, comercializada como Cervarix®.

Ambas vacunas han actualizado sus fichas técnicas en 2014. Son aspectos a destacar que la edad de administración es a partir de los 9 años, sin límite superior; que no hay alusión a que la actividad sexual de la mujer o su contacto previo con el VPH constituya barrera a la vacunación; que la protección se amplía a las neoplasias intraepiteliales de cérvix, vagina y vulva; que hay un cierto grado de protección cruzada, especialmente para la VB; que la VT protege - hombres (9-26 años) y mujeres - frente a la neoplasia anal y frente a verrugas genitales.

Asimismo cabe destacar tres novedades muy importantes: 1) Administradas cuando se va a tratar una neoplasia intraepitelial de cérvix (ambas vacunas) o de verrugas genitales (VT), las vacunas confieren una reducción importantísima (60% de media) del riesgo de recidiva o segunda lesión; 2) Dos dosis (meses 0 y 6) son suficientes en niños y niñas de 9 a 13 años (VT) y en niñas hasta 14 años (VB); 3) datos muy satisfactorios de inmunogenicidad, seguridad y eficacia de la vacuna nonavalente (V503, Merck), tipo 6/11/16/18/31/33/45/52/58, comparables en todo a los datos de la VT.

La seguridad de ambas vacunas está fuera de duda. La OMS y el Centro para el Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) la han re-confirmado recientemente.

Palabras clave: Vacunas, VPH, efectos secundarios, prevención, cáncer de cervix

Abstract

Currently two excellent vaccines against HPV are available: the quadrivalent vaccine (VT) 6-11-16-18 types, marketed as *Gardasil*, and the bivalent one (BV), types 16-18, marketed as *Cervarix*.

Both vaccines have updated their sheets in 2014. There are several aspects to emphasize: the administration's age is from 9 years with no upper limit; sexual activity of the woman or her previous contact with the virus doesn't represent a barrier for HPV vaccination; protection conferred is extended to intraepithelial neoplasia of cervix, vagina and vulva; there is some degree of cross protection, especially for VB; VT protects -males (9-26 years) and women- against anal neoplasia and genital warts.

We also note three other important contributions: 1) If used to treat cervical intraepithelial neoplasia (both vaccines) or genital warts (VT), vaccines confer a dramatic reduction (60% on average) of risk of recurrence/ second injury; 2) Two doses (months 0 and 6) are enough in children aged 9 to 13 years (VT) and girls up to 14 years (VB); 3) very encouraging evidence of immunogenicity, safety and efficacy are reported about the nine-valent vaccine (V503, Merck), type 6/11/16/18/31/33/45/52/58, comparable to VT data.

Finally, safety of both vaccines is beyond doubt. WHO and the Center for Disease Control of the United States (CDC) have recently re-confirmed it.

Keywords: Vaccines, HPV, secondary effects, prevention, cervical cancer

El punto de partida

El grupo de Friburgo dirigido por Harald zur Hausen describió en 1977 la asociación causal del VPH con el cáncer de cérvix (CC). Recibió por ello el Premio Nobel en 2008. Un grupo multinacional – con los españoles del Institut Català d'Oncologia entre ellos – confirmó en 1999 que desde el punto epidemiológico esta vinculación del VPH con el CC era necesaria - no se espera que una mujer VPH negativa desarrolle un CC -, y que esto era cierto a nivel global, en cualquier circunstancia o escenario. El CC pasó a ser considerado un final infrecuente – la mayoría de las mujeres infectadas no lo desarrollan – de una infección frecuente – la infección VPH es muy prevalente a nivel mundial -. En 1992, un equipo dirigido en Queensland, Australia, por Ian Frazer había puesto a punto las partículas semejantes a los virus, "VLPs" en su acrónimo inglés, partículas inmunogénicamente iguales a los viriones nativos pero desprovistas de carga infectiva. Esta innovación hizo posible el desarrollo experimental de vacunas frente al VPH, trabajo que fue liderado por Doug Lowy y John Schiller en el Laboratorio que aún dirigen en el National Cancer Institute de Bethesda, USA. La posibilidad de fabricar una vacuna frente al VPH estaba servida y dos Compañías Farmacéuticas – GSK y Merck/SPMSD - se interesaron por la idea y trabajaron en su ensayo clínico.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) tuteló el proceso¹ y marcó los niveles de control más altos nunca exigidos para una vacuna en el desarrollo de las vacunas frente al VPH. La OMS estableció que la neoplasia intraepitelial de cérvix (CIN) de alto grado podía ser la variable subrogada de eficacia a tener cuenta para cubrir el end-point principal de la validación clínica de las vacunas frente al VPH, la protección frente al cáncer invasor: el CIN2+ es paso necesario en la historia natural del CC, proteger frente a CIN2+ equivale a proteger frente a CC. Cabe recordar aquí una solicitud de la OMS, frecuentemente olvidada: los resultados de los ensayos clínicos de las dos vacunas – excelentes - no deben ser comparados, dado que el diseño de estos ensayos fue diferente, las poblaciones reclutadas para su desarrollo no fueron similares y la composición de y los criterios seguidos por los paneles de expertos que revisaron los resultados eran también desiguales.

La OMS ha certificado que disponemos de dos vacunas muy buenas frente al VPH y ha recomendado su aplicación universal²:

- Gardasil® (Merck / SPMSD), vacuna tetravalente con VLPs de los tipos 6 (20 microgramos (µg)), 11 (40 µg), 16 (40 µg) y 18 (20 µg). Producida por tecnología recombinante DNA usando un sistema de expresión en esporas celulares de *Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5. Adyuvante: Sulfato amorfo de hidrofosfato de aluminio (0.225 miligramos (mg) de Al).

- Cervarix® (GSK) vacuna bivalente con VLPs de los tipos 16 (20 µg) y 18 (20 µg). Producida por tecnología recombinante DNA usando un sistema de expresión de Baculovirus en células Hi-5 Rix4446 derivadas de la *Trichoplusia ni*. Adyuvante: AS04, que contiene 3-O-desacetyl-4'-monofosforil lípido A (MPL)3 (50 µg) e hidróxido de aluminio hidratado (Al(OH)₃) (0,5 mg).

Indicaciones, eficacia, seguridad e inmunogenicidad de las vacunas frente al VPH

La mejor fuente para consultar los datos de las vacunas frente al VPH es las respectivas Fichas Técnicas (FTs), ambas actualizadas en 2014^{3, 4}

Gardasil®:

Indicaciones

- Es una vacuna para uso a partir de los 9 años de edad para la prevención de:
 - Lesiones premalignas (cervicales, vulvares y vaginales) y cáncer cervical causalmente relacionados con ciertos tipos oncogénicos del VPH
 - Verrugas genitales (condilomas acuminados) relacionadas causalmente con tipos específicos de VPH.

Posología

- De 9 a 13 años:
 - Gardasil® puede ser administrado de acuerdo con un esquema de 2 dosis, 0,5 ml en los meses 0 y 6. Si la 2ª dosis es administrada antes de los 6 meses después de la 1ª dosis, una 3ª dosis debe ser administrada.
 - Alternativamente, Gardasil® puede ser administrado de acuerdo a un esquema de 3 dosis (0.5 ml en los meses 0, 2 y 6). La 2ª dosis debe ser administrada al menos 1 mes después de la 1ª dosis y la 3ª dosis debe ser administrada al menos 3 meses después de la 2ª dosis. Las tres dosis deben ser administradas en el período de 1 año.
- De 14 años o más: Gardasil® debe ser administrado de acuerdo a un esquema de 3 dosis (0.5 ml en los meses 0, 2 y 6). La 2ª dosis debe ser administrada al menos 1 mes después de la 1ª dosis y la 3ª dosis debe ser administrada al menos 3 meses después de la 2ª dosis. Las tres dosis deben ser administradas en el período de 1 año.
- Gardasil® debe ser administrada por inyección intramuscular. El lugar preferente es el área deltoidea del brazo o el área anterolateral superior del muslo. No debe ser administrada intravascular ni intradérmica ni subcutánea.

Cervarix®:

Indicaciones

- Es una vacuna para uso a partir de los 9 años de edad para la prevención de lesiones premalignas (cervicales, vulvares y vaginales) y cáncer cervical causalmente relacionadas con ciertos tipos oncogénicos del VPH

Posología

- De 9 a 14 años:
 - Dos dosis cada una de 0.5 ml en los meses 0 y 6.
 - Flexibilidad: Segunda dosis entre 5 y 7 meses después de la 1ª dosis
- De 15 años en adelante:
 - Tres dosis cada una de 0,5 ml en los meses 0, 1 y 6.
 - Flexibilidad: Segunda dosis entre 1 y 2,5 meses después de la 1ª dosis. Tercera dosis entre 5 y 12 meses después de la 1ª dosis
- Si a cualquier edad la 2ª dosis es administrada antes del 5º mes después de la 1ª dosis, la 3ª dosis debe ser siempre administrada.
- Cervarix® es para inyección intramuscular en la región deltoidea.

A DESTACAR:

- Indicación de uso a partir de los 9 años de edad, sin límite superior.
- Ninguna alusión a que ser o no sexualmente activa o haber sufrido o no infección previa por VPH condicione la administración de la vacuna:
 - Esta vacuna ha dejado de ser exclusivamente para pre-adolescentes sin relaciones sexuales.
- “Lesiones causadas por ciertos tipos oncogénicos”, alusión a la protección cruzada, protección frente a tipos de VPH no vacunales: protección frente a tipos filogenéticamente próximos a los vacunales que amplía sustancialmente el espectro protector de la vacuna.
- Protección frente a cáncer cervical, sin especificar tipo histológico, escamoso o glandular: el adenocarcinoma de cervix muestra en los registros tendencia consolidada al incremento, dada la ineficacia frente a él de la prevención secundaria basada en citología y colposcopia.
- Para Gardasil®, protección frente a verrugas genitales, sin precisar sexo, hombres y mujeres.
- La incorporación a las FTs de los esquemas de aplicación a 2 dosis.

Estos son los principales datos de **eficacia, seguridad e inmunogenicidad** que constan en las FTs de ambas vacunas:

Gardasil®²

• Eficacia

Mujeres 16 - 26 años:

- **Población por protocolo (PP):** Tres dosis, naïve a tipos relevantes de VPH, sin violaciones del protocolo.
 - Frente a CIN 2/3 y AIS por tipos 16/18: 98.2 (95%IC:93.5-98.8)
 - Frente a VIN 2/3*: 100% (95%:67.2-100)
 - Frente a ValN2/3*: 100% (95%:5.4-100)
 - Frente a VG*: 99% (95%:96.2-99.9)

* Por tipos vacunales

AIS: Adenocarcinoma in situ; VIN; Neoplasia intraepitelial de vulva; ValN; Neoplasia intraepitelial de vagina
VG: Verrugas genitales

- **Población por intención de tratar (ITT):** Al menos 1 dosis, cualquier estado VPH al reclutamiento. Esta población se aproxima en su estado a la población general con respecto a la prevalencia del VPH.
 - Frente a CIN 2/3 y AIS por tipos 16/18: 51.8 (95%IC:41.1-60.7)
 - Frente a VIN 2/3*: 73.3% (95%:40.3-89.4)
 - Frente a ValN 2/3*: 85.7% (95%:37.6-98.4)
 - Frente a VG*: 80.3% (95%:73.9-85.3)

* Por tipos vacunales

- **Protección global frente al volumen de enfermedad cervical VPH relacionada.** En mujeres naïve a los 14 tipos comunes de VPH y que presentaron una citología negativa al reclutamiento, reducción de la incidencia de:
 - CIN 2/3* o AIS*: 42.7% (95%IC:23.7-57.3)
 - VG*: 82.8% (95%IC:74.3-88.8)

* Por tipos vacunales o no vacunales de VPH

Protección Cruzada

El estudio no fue diseñado para el análisis de resultados frente a tipos individuales no vacunales de VPH.

- **Protección frente a CIN2/3 y AIS. Población VPH naïve para tipos específicos**

• Tipos 31-45	43.2%	95% IC:12.1-63.9
• Tipos 31-33-45-52-58	25.8%	95% IC:4.6-42.5
• 10 tipos no vacunales de VPH	23.0%	95% IC:5.1-37.7
• 16 tipos no vacunales de VPH	29.1%	95% IC:9.1-44.9

Mujeres 24 – 45 años

- **Eficacia combinada frente a infección persistente, verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cáncer cervical por tipos vacunales:**
 - PP: 88.7% (95%IC: 78.1-94.8)

- ITT: 47.2% (95%IC: 33.5-58.2)

Reducción de procedimientos terapéuticos cervicales

Al final del estudio, Gardasil® los redujo en las siguientes proporciones:

- **Población VPH naïve:** Naïve a los 14 tipos comunes de VPH y citología negativa al reclutamiento: 41.9% (95%IC:27.7-43.7)
- ITT: 23.9 (95%IC:15.2-31.7)

Hombres 16 – 26 años

- **Población PP.** Protección frente a Lesiones genitales externas*: 90.6% (95%IC:70.1-98.2) Verrugas genitales*: 89.3% (95%IC:65.3-97.9) PIN 2/3*: 100% (95%IC:-52.1-100)

*Por tipos vacunales
PIN: Neoplasia intraepitelial de pene

- **Población ITT.** Protección frente a Verrugas genitales*: 68.1% (95%IC: 48.8-79.3)* Por tipos vacunales

- **Sub-análisis en hombres homosexuales (MSM). Eficacia frente a AIN 2/3:**

Población PP

Por tipos vacunales: 74.9% (95%IC:8.8-95.4)

Por tipos 16-18: 86.6% (95%IC:0.0-99.7)

Población ITT

Por tipos vacunales: 54.2% (95%IC:18.0-75.3)

Por tipos 16-18: 57.5% (95%IC:-1.8-83.9)

AIN: Neoplasia intraepitelial de ano

• Seguridad

A partir de la experiencia acumulada en los ensayos clínicos y en el control de la aplicación clínica, la reacción adversa más comúnmente es la reacción local (rubor, prurito, dolor) en el sitio de inyección (77% de los vacunados durante los 5 primeros días post-vacunación) y cefalea (16.6%). Otras reacciones frecuentes (por encima del 10% de casos) son las náuseas y la fiebre. Todas fueron ligeras y de moderada intensidad.

La urticaria se presentó en escasas ocasiones (entre > 1/10.000 y < 1/1.000 casos) y el broncoespasmo en muy escasas ocasiones (< 1/10.000 casos)

Se han comunicado en registros pasivos casos de mareos, Síndrome de Guillain-Barré, síncope con movimientos tónico-clónicos o artritis. Al ser informes voluntarios procedentes de una población de volumen no conocido, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer su relación con la exposición a la vacuna.

• Inmunogenicidad

Los **porcentajes de seropositividad** medidos por un ensayo tipo-específico (cLIA) contra los 4 tipos vacuna-

les al mes 1 post primera dosis fueron:

- **Mujeres de 16 a 26 años:**

Anti-VPH 6: 99.8%

Anti-VPH 11: 99.8%

Anti-VPH 16: 99.8%

Anti-VPH 18: 99.5%

- **Mujeres de 24 a 45 años:**

Anti-VPH 6: 98.4%

Anti-VPH 11: 98.1%

Anti-VPH 16: 98.8%

Anti-VPH 18: 97.4%

Los niveles en los individuos de la cohorte placebo que habían aclarado una infección previa (seropositivos / PCR negativos) fueron sustancialmente menores que los inducidos por la vacuna.

Entre el 97.4 y el 99.9% de los hombres vacunados seroconvirtieron para los cuatro tipos vacunales al mes de recibir la vacuna.

Persistencia de la seropositividad

- **Mujeres 16 – 26 años:** Seguimiento 60 meses. Porcentajes de seropositividad:

Anti-VPH 6: 90%

Anti-VPH 11: 95%

Anti-VPH 16: 98%

Anti-VPH 18: 60%

- **Mujeres 24 – 45 años:** Seguimiento medio 4 años. Porcentajes de seropositividad:

Anti-VPH 6: 91.5%

Anti-VPH 11: 92.0%

Anti-VPH 16: 97.4%

Anti-VPH 18: 47.9%

- **Hombres 16 – 26 años:** Seguimiento medio 2,9 años. Porcentajes de seropositividad:

Anti-VPH 6: 88.9%

Anti-VPH 11: 94.0%

Anti-VPH 16: 97.9%

Anti-VPH 18: 57.1%

- **En los estudios de seguimiento a largo plazo** las mujeres de 16-45 años y los hombres de 16-26 que era negativos al cLIA estaban todavía protegidos frente a la enfermedad clínica.

Memoria Inmune

Un subgrupo de mujeres vacunadas con Gardasil® que recibieron una 4ª dosis 5 años después del final de su vacunación presentaron una rápida y potente respuesta anamnésica que provocó títulos de anticuerpos anti-VPH superiores a los que se habían obtenido en el mes 1 post-vacunación.

Cervarix®³

• Eficacia

Mujeres 15– 25 años

• Frente a CIN 2+por tipos 16/18

Población ATP: Tres dosis, DNA – / sero – mes 0 y DNA – mes 6 a tipos 16/18: 94.9 (95%IC:87.7-98.4)
Población TVC: Al menos 1 dosis, cualquier estado VPH al reclutamiento. Incluye mujeres con o sin infección VPH actual o pasada. Esta población se aproxima en su estado a la población general de mujeres entre 15 y 25 años: 60.7 (95%IC:49.6-69.5)

• Frente a CIN2+ por cualquier tipo de VPH:

Población TVC: 33.1% (95%IC:22.2-42.6)
Población TVC naïve: Al menos 1 dosis. Citología negativa y DNA – para 14 tipos oncogénicos de VPH y sero – para tipos 16/18 al reclutamiento: 64.9% (95%IC:52.7-74.82)

Protección Cruzada

• Protección frente a CIN2+. Población ATP

Tipo 31	87.5%	95% IC:68.3-96.1
Tipo 33	68.3%	95% IC:39.7-84.4
Tipo 39	74.9%	95% IC:22.3-93.9
Tipo 45	81.9%	95% IC:17.0-98.1
Tipo 51	54.4%	95% IC:22.0-74.2

Mujeres de 26 años o más

• Eficacia frente a infección persistente por VPH a 6 meses, marcador subrogado relevante para cáncer cervical:

Población ATP: 82.9% (97.7%IC: 52.8-96.1)
Población TVC: 47% (97.7%IC: 25.4-62.7)

Reducción de procedimientos terapéuticos cervicales

• Al final del estudio, Cervarix® los redujo en las siguientes proporciones:

Población TVC naïve: 70.2% (95%IC:57.8-79.3)
Población TVC: 33.2 (95%IC:20.8-43.7)

• Seguridad

La reacción adversa más frecuentemente observada después de la administración de la vacuna fue el dolor y el rubor en el sitio de la inyección, 78% de todas las dosis. Otras reacciones muy frecuentes (por encima del 10% de casos) fueron las mialgias y la cefalea. Reacciones frecuentes (entre > 1/100 y < 1/10 casos) fueron los síntomas gastrointestinales, el prurito, la artralgia y la fiebre (> 38°).La mayoría de estas reacciones fueron de severidad leve o moderada y de corta duración.

Las infecciones respiratorias y los mareos aparecieron en muy escasas ocasiones (entre > 1/1000 a <1/100 casos).

Se han comunicado en registros pasivos casos de linfadenopatías, reacciones anafilácticas, angioedema, síncope o reacciones vasovagales, a veces acompañadas de movimientos tónico-clónicos y mareos. Al ser informes espontáneos, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia.

• Inmunogenicidad

Porcentajes de seropositividad: Mujeres de 9 a 55 años

Un mes post-tercera dosis, más del 99% de las que recibieron Cervarix® fueron sero-positivas para anticuerpos (Ac) anti 16/18 (Ensayo ELISA).

Las mujeres sero – o sero + al inicio alcanzaron títulos similares de Ac post-vacunación.

Los títulos de Ac inducidos por la vacunación fueron más altos que los observados en mujeres previamente infectadas por VPH pero que habían aclarado su infección.

Persistencia de la seropositividad:

• Mujeres de 15 a 25 años

92 mujeres seguidas más de 8,9 años: 100% (95%IC:96.1-100) seguían seropositivas para Ac anti 16/18 medidos por el ensayo ELISA.

El mantenimiento de los títulos de Ac se sitúa al menos 10 veces por encima del observado en las mujeres que han aclarado la infección natural.

• Mujeres de 26 años o más

100% de seropositividad frente al VPH 16 y 99.4% frente al VPH 18 48 meses después de la 1ª dosis de Cervarix®, con niveles menores que en mujeres de menos de 25 años, pero más altos que los producidos por la infección natural.

Memoria Inmune

Un grupo de mujeres vacunadas con Cervarix® que recibieron una 4ª dosis 6,8 años después de la 1ª dosis presentaron una respuesta anamnésica para los tipos vacunales, con niveles superiores a los observados después de recibir la 3ª dosis.

Inmunogenicidad en mujeres HIV +

Una cohorte de 22 mujeres HIV – y otra de 42 HIV + recibieron vacunación con Cervarix®. Todas serocovirtieron

para los dos tipos vacunales, manteniéndose positivas al mes 12 de seguimiento. Los títulos de Ac fueron más bajos en las mujeres HIV +.

La relevancia clínica de esta observación es desconocida.

A DESTACAR:

- Todos los datos recogidos están referenciados en la Fichas Técnicas de ambas vacunas: que los Agencias Europea y Española del Medicamento las hayan aceptado y publicado representa la máxima garantía de calidad.
- Los rangos de eficacia y seguridad de ambas vacunas están en el nivel más alto si se comparan con los de las otras vacunas disponibles frente a otras enfermedades infecciosas.
- La seguridad de las vacunas VPH está bajo control permanente en su actual proceso de aplicación clínica en más de 120 países en todo el mundo mediante registros activos y pasivos controlados por los principales Agentes Sanitarios Nacionales y Supra-Nacionales.
- La última revisión⁵ para ambas vacunas confirma su alta seguridad y reasegura el positivo balance riesgo / beneficio de la vacunación VPH

Efectividad y eficiencia de las vacunas frente al VPH

• Efectividad

La medición de la efectividad – reproducción en la aplicación clínica de los resultados obtenidos en el ensayo clínico – exige dos condiciones:

- Existencia de registros previos de la patología cuya prevalencia / incidencia vamos a medir.
- Puesta en marcha de procedimientos de vigilancia epidemiológica y registro de las variables relacionadas con los objetivos preventivos de la vacuna.

El país con adecuación máxima a estas necesidades es Australia, país pionero en la introducción de la vacunación VPH en programas de Salud Pública. Además, las coberturas alcanzadas allí superan claramente el mínimo exigido para que la efectividad – y la eficiencia – sean alcanzadas, un 70%^{6, 7}

En la historia natural de la patología VPH dependiente, el marcador clínico más precoz es la VG; después, la alteración citológica, a continuación la neoplasia intraepitelial y finalmente el CC. Este ha sido el proceso de determinación progresiva de la efectividad que se ha seguido y ha sido publicada.

• Efectividad frente a verrugas genitales

Se ha demostrado en varios países (Nueva Zelanda, USA, Alemania, Suecia, Bélgica, Dinamarca, Francia) pero han sido los grupos australianos los que la han documentado y demostrado de forma más rotunda. El programa público de Australia, que ha usado Gardasil®, ha alcanzado en primera dosis una cobertura del 83% y en tercera del 70%⁶ en chicas entre 12 y 17 años. En la última publicación del grupo⁸ se comunica un descenso del 85% en las consultas y en los tratamientos de VG en las cohortes vacunadas, comparado con la tendencia estable del período pre-vacunación. Este descenso no se detectó en mujeres de más edad. Además, se registró en el mismo período un descenso del 70,6% en las consultas por VG en hombres de 15-24 años, no registrado en años anteriores: es la inmunidad de grupo, por el que en un colectivo con alta cobertura, las personas no vacunadas se benefician de la inmunidad que las vacunadas han desarrollado.

En el Reino Unido se ha detectado⁹ una reducción de los diagnósticos de verrugas genitales entre 2008 y 2011 del 13.3% en chicas de 16-19 años, con un pico del 20.8% en las de 17 años. Estos descensos se correlacionaron positivamente con las coberturas vacunales con Cervarix®. No se observaron descensos para otras infecciones genitales y en mujeres de más edad. Es probable que la explicación a este dato inesperado no esté en la protección cruzada frente a los tipos 6 y 11, sino en que en un estudio de seguimiento a 4-6 años post-vacunación con Cervarix® o Gardasil® se demostró¹⁰ que los niveles de células T/CD4 para los tipos 6 y 11 eran similares para ambas vacunas: 0.045% vs 0.045%; 0.051% vs 0.033%, respectivamente.

• Efectividad frente a resultados citológicos anómalos

También en Australia los registros del programa público de aplicación de Gardasil® aportan el siguiente dato¹¹: Tasa de lesión intraepitelial de alto grado en mujeres no vacunadas: 15.3 x 1.000 personas/año; en vacunadas, 11.9, 95%IC: 0.65-0.88, una apreciable reducción del número de estos resultados citológicos.

• Efectividad frente a diagnósticos de neoplasia intraepitelial

Nuevamente disponemos de datos al respecto del programa australiano¹¹. Las mujeres no vacunadas presentaron una tasa de CIN2+ por 1.000 personas/año del 6.4; las vacunadas con Gardasil®, del 4.8, 95%IC: 0.58-0.91, reducción significativa.

También significativa es la reducción comunicada por el programa público de Escocia¹², que usa Cervarix®, al analizar sus tasas de diagnóstico de CIN3 en las cohortes vacunadas. La reducción se detecta en las lesiones por tipos vacunales 16 y 18 y también por tipos no vacunales 31, 33 y 45.

• **Eficiencia**

Las últimas revisiones publicadas^{13, 14}, de la OMS y del grupo de Quebec, referencia mundial, confirman que en los países desarrollados los modelos más recientes confirman que vacunar a las chicas pre-adolescentes es altamente eficiente (coste-efectivo).

Una comunicación reciente¹⁵ del grupo de Quebec concluía que:

- Vacunar en programas públicos a mujeres de 19-26 años produce resultados conflictivos.
- La vacunación a chicos no es eficiente con coberturas altas en chicas, dada la inmunidad de grupo.
- El uso de 2 dosis incrementará sustancialmente la eficiencia.

A DESTACAR:

- La efectividad y la eficiencia únicamente se alcanzan con coberturas vacunales superiores al 70%.
- Si no hay registros previos y programas de seguimiento controlado de las cohortes vacunadas no puede medirse el impacto vacunal en la población.
- Disponemos de datos concluyentes procedentes de las mejores fuentes que confirman que la vacunación frente al VPH es altamente efectiva y eficiente.

Novedades más relevantes de las vacunas frente al VPH

La medición de la efectividad – reproducción en la aplicación clínica de los resultados obtenidos en el ensayo clínico – exige dos condiciones:

• **Vacunación post-tratamiento de lesiones intraepiteliales**

Una revisión presentada en EUROGIN 2013¹⁶ resumía los porcentajes de reducción de CIN2 y VG demostrados después de la vacunación post-tratamiento:

CIN2:	Cervarix®	88.2%	Gardasil®	64.9%
VG:			Gardasil®	63%

La crítica de que se trataba de un análisis retrospectivo con calidad limitada de evidencia, fue solventada en una publicación posterior¹⁷ en la que en un estudio prospectivo y aleatorizado se demostró, después de un ajuste

multivariado, que no vacunar con Gardasil® post-LEEP es un factor independiente de riesgo para recidiva:

HR: 2.8, 95%IC: 1.3-6.0, p<0.01.

• **Protección de Cervarix® frente a infecciones oral y anal**

Eficacia de Cervarix® en mujeres de 18 a 25 años:

- Frente a infecciones orales por tipos 16/18. 93% (95%IC: 63-100). Seguimiento medio, 4 años¹⁸
- Frente a infección anal por tipos 16/18: 83.6% (95%IC:66.7-92.8)¹⁹

• **Nueva indicación de Gardasil® frente a cáncer anal**

En resolución del 25 de Abril de 2014 (EMA/CHMP/253675/2014)²⁰ el Comité para Productos Medicinales para Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMeA) acordó una recomendación positiva de modificación de la autorización de venta de Gardasil®. El CHMP adoptó la siguiente nueva indicación:

Gardasil® es una vacuna para uso a partir de los 9 años de edad para la prevención de:

- Lesiones premalignas (cervicales, vulvares y vaginales), lesiones premalignas anales y cáncer cervical y anal causalmente relacionados con ciertos tipos oncogénicos del VPH
- Verrugas genitales (condilomas acuminados) relacionadas causalmente con tipos específicos de VPH.

Se espera que esta recomendación del CHMP de la EMeA sea incorporada de forma inmediata a una nueva FT de Gardasil®

• **La vacuna nonavalente**

En dos comunicaciones a EUROGIN 2013^{21, 22} se presentaron los primeros datos de inmunogenicidad, eficacia y seguridad de la vacuna nonavalente (tipos de VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) de Merck /SPMSD.

• **Eficacia**

En población PP, eficacia del 96.7% (95%IC: 80.9-99.8) frente a CIN/VaIN/VIN 2/3 y del 97.1% (95%IC: 91.8-99.2) frente a CIN/VaIN/VIN de cualquier grado, etiológicamente relacionados con los tipos 31/33/45/52/58. La eficacia frente a las lesiones por los tipos 6/11/16/18 no fue inferior a la generada por la vacuna tetravalente.

• Inmunogenicidad y seguridad

- En chicas y chicos de 9 a 15 años y en mujeres de 16 a 26 años la vacuna mantuvo un alto perfil de seguridad, sin acontecimientos adversos serios causalmente relacionados, con un 90.8% de reacciones locales (85.1% para la vacuna tetravalente).
- Más del 99% de los sujetos vacunados seroconvirtieron para los 9 tipos a niveles similares en todos los grupos incluidos, con niveles de anticuerpos comparables a los de la vacuna tetravalente.

RECORDATORIO FINAL PARA UNA BUENA PRÁCTICA

- La educación de la población en la aplicación conjunta de vacunación VPH y cribado de cáncer de cérvix rediseñado es una obligación de los ginecólogos.
- Recibir consejos adecuados relativos a las nuevas estrategias preventivas del cáncer de cérvix es un derecho de las mujeres.

Cain JM for the FIGO Working Group on Combating Cervical Cancer: Control of cervical cancer: women's options and rights. Int J Gynaecol Obstet 2009; 106: 141-3

Conflicto de Intereses: El primer autor, Javier Cortés, ha recibido becas de viaje y/o de investigación y honorarios por conferencias y/o asesorías de GSK y SPMSD.

Bibliografía

- Pagliusi SR, Aguado MT.: Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine* 2004;23:569-78.
- Disponible en: http://www.who.int/immunization/documents/HPV_PP_introd_letter_April_03.pdf. Acceso 17.05.2014
- Disponible en: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/19016/SPC/gardasil/>. Acceso: 17.05.2014
- Disponible en: <http://www.medicines.org.uk/emc/document.aspx?documentid=20204>. Acceso: 17.05.2014
- Macartney KK, Chiu C, Georgousakis M, Brotherton JM.: Safety of human papillomavirus vaccines: a review. *Drug Saf* 2013;36:393-412.
- Brotherton JM, Murray SL, Hall MA, Andrewartha LK, Banks CA, Meijer D et al.: Human papillomavirus vaccine coverage among female Australian adolescents: success of the school-based approach. *Med J Aust.* 2013;199:614-7
- Marra F, Cloutier K, Oteng B, Marra C, Ogilvie G.: Effectiveness and cost effectiveness of human papillomavirus vaccine: a systematic review. *Pharmacoeconomics* 2009;27:127-47
- Ali H, Guy RJ, Wand H, Read TR, Regan DG, Grulich AE et al.: Decline in in-patient treatments of genital warts among young Australians following the national HPV vaccination program. *BMC Infect Dis* 2013;13:140.
- Szarewski A, Skinner SR, Garland SM, Romanowski B, Schwarz TF, Apter D et al.: Efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against low-risk HPV types (PATRICIA randomized trial): an unexpected observation. *The Journal of Infectious Diseases* 2013;208:1391-6
- Hepburn HM, Schwarz TF, Perltz H, Pacher SK, Schädlich L, Kaufmann AM.: Long term ex vivo monitoring of memory CD4 T Helper Cell responses in women immunized with Gardasil® or Cervarix®. Comunicación SS 19-6. EUROGIN, Lisboa 2011.
- Gertig DM, Brotherton JM, Budd AC, Drennan K, Chappell G, Saville AM.: Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med.* 2013;11:227. Cervical abnormalities in Scotland. Comunicación OC 6-2. EUROGIN 2013, Florencia.
- Pollock K, Potts A, Love J, Cuschieri K, Cubie H, Kavanagh K et al.: Early effect of the HPV bivalent vaccine on high-risk HPV prevalence and high-grade.
- Fesenfeld M. (Initiative for Vaccine Research, World Health Organization, Genève): *Vaccine* 2013;31:3786-804
- Brisson M, Laprise JF, Drolet M, Van de Velde N, Franco EL, Kliewer EV et al. (Centre de Recherche, Québec): Comparative cost-effectiveness of the quadrivalent and bivalent human papillomavirus vaccines: a transmission-dynamic modeling study. *Vaccine* 2013;31:3863-71
- Van de Velde N.: Cost-effectiveness of HPV vaccination: New evidence. Comunicación CS 2-5 a EUROGIN 2013, Florencia.
- Joura E.: Reduction of recurrent disease after conization. Comunicación CS 5-4 a EUROGIN 2013, Florencia
- Kang WD, Choi HS, Kim SM.: Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecol Oncol* 2013;130:264-8
- Herrero R.: Comunicación a la 28 IPV Conference. Puerto Rico 2012. Abstract Book, pág. 207.
- Kreimer AR, González P, Katki HA, Porras C, Schiffman M, Rodriguez AC et al.: Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. *Lancet Oncol* 2011;12:862-70.
- Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000703/WC500165644.pdf. Acceso 19.05.2014
- Joura E.: Efficacy and immunogenicity of a novel 9-valent HPV L1 virus-like particle vaccine in 16- to 26-year-old women. Comunicación SS 8-4 a EUROGIN 2013, Florencia
- Giuliano A.: Safety and tolerability of a novel 9-valent HPV L1 virus-like particle vaccine in boys/girls age 9-15 and women age 16-26. Comunicación SS 8-7 a EUROGIN 2013, Florencia