

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

La vacuna bivalente frente a VPH reduce el riesgo de desarrollo de lesiones cervicales

Albi Rodríguez MS¹, Esparza Olcina MJ²

¹Sección de Neumología y Alergia Infantil. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

²CS Barcelona. Móstoles. Madrid. España.

Correspondencia: María Salomé Albi Rodríguez, msalbir@gmail.com

Palabras clave en español: infecciones por papilomavirus/prevención y control; vacunación; mujer; diagnóstico precoz; cribado.

Palabras clave en inglés: papillomavirus infections/prevention & control; vaccination; female; early diagnosis; screening.

Fecha de recepción: 24 de septiembre de 2019 • **Fecha de aceptación:** 4 de octubre de 2019

Fecha de publicación del artículo: 16 de octubre de 2019

Evid Pediatr. 2019;15:48.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Albi Rodríguez MS, Esparza Olcina MJ. La vacuna bivalente frente a VPH reduce el riesgo de desarrollo de lesiones cervicales. Evid Pediatr. 2019;15:48.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2019;15:48>.

©2005-19 • ISSN: 1885-7388

La vacuna bivalente frente a VPH reduce el riesgo de desarrollo de lesiones cervicales

Albi Rodríguez MS¹, Esparza Olcina MJ²

¹Sección de Neumología y Alergia Infantil. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

²CS Barcelona. Móstoles. Madrid. España.

Correspondencia: María Salomé Albi Rodríguez, msalbir@gmail.com

Artículo original: Palmer T, Wallace L, Pollock KG, Cuschieri K, Robertson C, Kavanagh K, *et al.* Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ.* 2019 Apr 3;365:l1161.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: la vacunación rutinaria a los 12-13 años con 3 dosis de vacuna bivalente para virus del papiloma humano (VPH) se asocia a una importante reducción de enfermedad cervical 7 años después, medida por citología e histología. También se observó reducción en mujeres no vacunadas, probablemente debido a inmunidad de grupo.

Comentario de los revisores: en vida real, en poblaciones donde se consigue muy buena cobertura vacunal, la eficacia alcanzada con la vacunación rutinaria de vacuna bivalente para VPH es alta. Estos buenos resultados plantean la posibilidad de la adaptación, en un futuro, de los programas de cribado en estas poblaciones.

Palabras clave: infecciones por papilomavirus/prevenición y control; vacunación; mujer; diagnóstico precoz; cribado.

Bivalent vaccination against HPV reduces the risk of cervical disease

Abstract

Authors' conclusions: routine immunization at 12-13 years with three doses of bivalent HPV vaccine is associated to an important reduction in cervical disease 7 years later, measured with cytology and histology. Reduction in non-vaccinated women was also observed, probably due to herd protection.

Reviewers' commentary: in practice, the efficacy achieved with bivalent HPV routine vaccination in populations with good vaccine coverage, is high. The results obtained from this study could lead to consider future modifications in population-based cancer screening among groups with optimum coverage.

Key words: papillomavirus infections/prevention & control; vaccination; female; early diagnosis; screening.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: valorar el efecto de la vacuna bivalente contra el virus del papiloma humano (VPH) a los 12-13 años sobre la enfermedad cervical a los 20 años.

Diseño: estudio de cohortes, poblacional, retrospectivo.

Emplazamiento: muestra poblacional en Escocia.

Población de estudio: mujeres nacidas entre el 1 de enero de 1988 y el 5 de junio de 1996 y que tuvieran el resultado

de un frotis cervical registrado a los 20 años de edad (n = 1 386 692). La muestra procede de la base de datos oficial escocesa sobre cribado de cáncer de cuello uterino (SCCRS), que incluye datos personales, sociales, situación de inmunización, resultados de frotis cervical, derivación para colposcopia y resultado histológico. El grupo de intervención (GI) lo forman las mujeres de la cohorte nacida en 1995-1996, con vacunación rutinaria con 3 dosis, establecida a los 12-13 años de edad (n = 68 480). El grupo de control (GC) (n = 64 026) lo constituyen mujeres nacidas entre 1988 y 1990 (cohorte no vacunada). El resto de la muestra corresponde a mujeres incompletamente vacunadas procedentes del periodo *catch-up*.

Intervención: vacunación con la vacuna bivalente contra el VPH. La vacunación rutinaria se inició a los 12-13 años en 1995, captando también a las mujeres de hasta 18 años.

Medición del resultado: la citología cervical fue clasificada como negativa, *borderline*, discariosis leve, moderada o grave. La histología de muestra tomada por colposcopia se clasificó como normal, neoplasia cervical intraepitelial (CIN) grado 1, CIN grado 2 y CIN grado 3 o peor. Se utilizaron modelos de regresión logística multivariada multinomial para valorar la asociación entre los resultados citológicos, la derivación para colposcopia y el resultado histológico, la inmunización y las variables demográficas. Se estimó la efectividad de la inmunización con 3 dosis de vacuna como $100 \times (1 - \text{odds ratio})$ separadamente por edad de vacunación. Se valoró la inmunidad de grupo comparando la enfermedad en mujeres no vacunadas de antes y de después de la vacunación rutinaria.

Resultados principales:

- Citología: la discariosis grave pasó de 0,75%, (intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 0,63 a 0,89) a 0,06% (IC 95: 0,004 a 0,011) en el GC respecto al GI. La discariosis moderada pasó de 1,18% (IC 95: 1,04 a 1,36) a 0,27% (IC 95: 0,21 a 0,35). La efectividad de la vacuna completa (3 dosis) a los 12-13 años comparada con no vacunadas para discariosis grave fue del 93% (IC 95: 86 a 97) y para discariosis moderada fue del 80% (IC 95: 72 a 86).
- Histología: CIN 3 o peor pasó de 0,59% (IC 95: 0,48 a 0,71) a 0,06% (IC 95: 0,04 a 0,11); CIN 2 o peor pasó de 1,44% (IC 95: 1,28 a 1,63) a 0,17% (IC 95: 0,12 a 0,24). En mujeres con vacunación completa a los 12-13 años la efectividad de la vacuna para CIN 3 fue del 86% (IC 95: 75 a 92) y para CIN 2 del 89% (IC 95: 81 a 94) comparado con no vacunadas. La efectividad fue menor en vacunadas a los 17 años (45 y 56% respectivamente para CIN 3 y CIN 2).

La inmunidad de grupo se observó en mujeres no vacunadas de la cohorte de 1995-1996, con una reducción del 63% para CIN 1, del 67% para CIN 2 y del 100% para CIN 3 comparando con no vacunadas de la cohorte de 1988-1990. Se observó similar resultado para discariosis moderada y grave.

Conclusión: la vacunación rutinaria a los 12-13 años con 3 dosis de vacuna bivalente para VPH se asocia a una importante reducción de enfermedad cervical 7 años después, medida por citología e histología. También se observó reducción en mujeres no vacunadas, probablemente debido a inmunidad de grupo.

Conflicto de intereses: los autores han recibido financiación de la industria para asistencia a congresos, la institución ha recibido financiación de la industria para docencia.

Fuente de financiación: Scottish National Health Service.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la vacunación frente a la infección del VPH ha demostrado una seguridad y eficacia adecuada, tanto en ensayos clínicos¹ como poscomercialización, reduciendo el riesgo de desarrollo de lesiones cervicales de forma global. Se han implantado programas de vacunación “universal”; la edad óptima de vacunación es antes del debut sexual². En España la cobertura media de vacunación frente al VPH en mujeres adolescentes fue del 77,8% en el año 2016 y, aunque la inmunidad de grupo podría proteger a no vacunados, el objetivo es conseguir la mayor cobertura posible. Una de las tres vacunas que tenemos disponibles es la bivalente, que incluye VPH 16 y 18 (los grupos de alto riesgo más prevalentes), responsables de aproximadamente el 70% de todos los cánceres cervicales. Este estudio amplía la información sobre el efecto de programas de vacunación respecto a anomalías citológicas e histológicas.

Validez o rigor científico: el diseño es adecuado. Aunque la recogida de datos es retrospectiva, se obtienen de un programa nacional de cribado de lesiones cervicales asociadas a la infección por VPH y de vacunación escolar con amplia cobertura. Aunque no sabemos si los patólogos sabían el estado vacunal de los pacientes, se podría considerar que ello no modificaría los resultados.

Hay un adecuado control de la relación temporal, los datos de cada individuo están vinculados y la información de todos los sujetos seleccionados es completa, sin pérdidas; las pacientes se siguen desde el momento en que son vacunadas. Al ser poblacional, la muestra sería representativa, aunque podría haber un riesgo de selección: el GI está compuesto por mujeres que participan en un programa de cribado, el GC está formado por mujeres nacidas 7 años antes que el GI (lo que podría condicionar diferencias a nivel de hábitos sexuales y riesgo de primoinfección por VPH), solo hay datos de cribado del 51% del GI y del 23% del GC. Se intentaron controlar todos estos factores ajustando según el índice de privación social y el tipo de lugar de residencia. El cribado de lesiones cervicales se realiza a los 20 años de edad, aunque suficiente, sería preferible un mayor tiempo de seguimiento para evaluar adecuadamente la aparición y persistencia de las lesiones.

Importancia clínica: la eficacia de la vacuna a nivel de toda la cohorte es buena, hay una reducción absoluta del riesgo del 1% para desarrollo de CIN, una reducción relativa de riesgo del 79,88 y 89% (CIN 1/2/3 o peor), con gran precisión en las medidas, y una magnitud del efecto importante, el número de impacto en los sujetos expuestos (el equivalente al número necesario a tratar en los estudios de cohortes) serían 184, 79, 194 para (CIN 1/2/3 o peor respectivamente)*. En este estudio con amplia cobertura vacunal se encontró también reducción de riesgo en población no vacunada, probablemente por inmunidad de grupo.

* Datos calculados por los revisores con los datos del estudio original.

Estos resultados corroboran datos de estudios previos, mostrando también un adecuado perfil de seguridad. De forma global, en los ensayos clínicos se ha encontrado una eficacia de alrededor del 95% para prevenir lesiones CIN 2 o peores en población sin contacto previo, y alrededor del 50-60% a nivel poblacional. Un programa poblacional de vacunación frente a VPH (vacuna tetravalente) en Australia³, tras 10 años de su implantación, muestra un descenso en la enfermedad cervical de alto grado con mayor impacto en mujeres jóvenes: del 46% (IC 95: 33 a 57) en mujeres que acuden a cribado por primera vez. Estudios similares en lugares con alta cobertura y vacunación de rescate han encontrado también reducción de hasta del 57% en CIN 2+ y del 80% en CIN 3+⁴, muestran también inmunidad de grupo, y una mayor eficacia en mujeres jóvenes.

Aplicabilidad en la práctica clínica: en España la vacunación frente a VPH (incluida en el calendario vacunal) tiene una cobertura aceptable, aunque este estudio, que muestra la eficacia de implantar programas de vacunación frente a VPH con amplia cobertura, nos anima a mejorarla, y así obtener resultados óptimos, minimizar el impacto de la enfermedad e incluso en un futuro valorar ajustar los protocolos de cribado.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arbyn M, Xu L. Efficacy and safety of prophylactic HPV vaccines. A Cochrane review of randomized trials. *Expert Rev Vaccines*. 2018;17:1085-91.
2. Lehtinen M, Baussano I, Paavonen J, Vänskä S, Dillner J. Eradication of human papillomavirus and elimination of HPV-related diseases scientific basis for global public health policies. *Expert Rev Vaccines*. 2019;18:153-60.
3. Patel C, Brotherton JM, Pillsbury A, Jayasinghe S, Donovan B, Macartney K, *et al.* The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Euro Surveill*. 2018;23:1700737.
4. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, Block SL, Brown DR, DiNubile MJ, *et al.* Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. *Clin Infect Dis*. 2016;63:519-27.