



Artículo Valorado Críticamente

## **Una vacuna cuatrivalente contra el virus del papiloma humano, previene las lesiones cervicales de alto grado de malignidad asociadas a los serotipos 16 y 18, en mujeres jóvenes sin infección previa**

Gloria Orejón de Luna. Centro de Salud General Ricardos. Madrid. (España).

Correo electrónico: gloriaglo04@hotmail.com

Carlos Ochoa Sangrador. Hospital Virgen de la Concha. Zamora. (España).

Correo electrónico: cochoas@meditex.es

Términos clave en inglés: human papillomavirus 16; human papillomavirus 18; papillomavirus vaccines; uterine cervical dysplasia; cervical intraepithelial neoplasia

Términos clave en español: virus del papiloma humano 16 y 18; vacunas frente al virus del papiloma humano; displasia cervical uterina; neoplasia cervical intraepitelial

Fecha de recepción: 8 de agosto de 2007

Fecha de aceptación: 18 de agosto de 2007

Fecha de publicación: 1 de septiembre de 2007

Evid Pediatr. 2007; 3: 77 doi: vol3/2007\_numero\_3/2007\_vol3\_numero3.19.htm

### Cómo citar este artículo

Orejón de Luna G, Ochoa Sangrador C. Una vacuna cuatrivalente contra el virus del papiloma humano, previene las lesiones cervicales de alto grado de malignidad asociadas a los serotipos 16 y 18, en mujeres jóvenes sin infección previa. Evid Pediatr. 2007; 3: 77.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC <http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: [http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol3/2007\\_numero\\_3/2007\\_vol3\\_numero3.19.htm](http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol3/2007_numero_3/2007_vol3_numero3.19.htm)  
EVIDENCIAS EN PEDIATRIA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-07. Todos los derechos reservados

## Una vacuna cuativalente contra el virus del papiloma humano, previene las lesiones cervicales de alto grado de malignidad asociadas a los serotipos 16 y 18, en mujeres jóvenes sin infección previa

Gloria Orejón de Luna. Centro de Salud General Ricardos. Madrid. (España).

Correo electrónico: gloriaglo04@hotmail.com

Carlos Ochoa Sangrador. Hospital Virgen de la Concha. Zamora. (España). Correo electrónico: cochoas@meditex.es

**Referencia bibliográfica:** The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 2007;356:1915-27

### Resumen estructurado:

**Objetivo:** evaluar la eficacia de una vacuna cuativalente frente a los serotipos 6, 11, 16 y 18 del virus del papiloma humano (VPH), para prevenir las lesiones intraepiteliales cervicales de alto grado de malignidad.

**Diseño:** ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego.

**Emplazamiento:** noventa centros hospitalarios, oncológicos y de salud pública de 13 países.

**Población de estudio:** se reclutaron entre junio de 2002 y mayo de 2003 12.167 mujeres de 15 a 26 años, no embarazadas, sin el antecedente de un Papanicolay patológico y que hubieran tenido como máximo cuatro parejas sexuales a lo largo de su vida.

**Intervención:** las participantes en el estudio recibieron de forma aleatoria 3 dosis de una vacuna cuativalente frente al VPH (serotipos 6, 11, 16 y 18) o un placebo que visualmente era indistinguible de la vacuna, en el primer día y a los dos y seis meses, formándose dos grupos de estudio de características similares, con 6.087 mujeres en el grupo de intervención y 6.080 en el grupo control. Se hizo una primera visita tras la asignación aleatoria, en la que se realizaba un examen ginecológico, con la toma de muestras de citología/biopsia cervical, así como muestras anogenitales para valorar la presencia de VPH. La aparición de efectos adversos importantes se controló observando a las participantes durante los primeros 30 minutos y entre los días uno y 15, tras la administración de las dosis vacunales. Posteriormente el seguimiento consistió en visitas al mes, a los 6, 24, 36 y 48 meses tras la tercera dosis de vacuna. Los principales motivos para excluir a las participantes del estudio fueron el no cumplimiento del protocolo de estudio o la aparición de infección por VPH en la primera visita o antes de los 7 meses de seguimiento.

**Medición del resultado:** la variable principal del estudio estaba compuesta por el hallazgo de neoplasia intraepitelial cervical, adenocarcinoma in situ o carcinoma invasivo de cérvix, junto con la detección de DNA viral para VPH 16, VPH 18, o ambos en uno o más cortes histológicos de la misma lesión. En la colposcopia se seleccionaron y biopsiaron todas las áreas sospechosas del cuello uterino. Las biopsias cervicales, fueron valoradas consecutivamente por dos equipos de patólogos desconocedores de la asignación, la clínica, la presencia de infección por VPH y del diagnóstico hecho por el otro equipo. El diagnóstico definitivo se basó en el

consenso de al menos dos patólogos. Se valoró la eficacia vacunal en un primer grupo de participantes que no tuvieron infección por VPH 16 o 18 al inicio del estudio ni al mes después de la tercera dosis vacunal y en el que no hubo ninguna violación del protocolo (análisis por protocolo: N grupo vacuna = 5.305, N grupo control = 5.260), y en un segundo grupo que no tenían infección al inicio del estudio (análisis en población susceptible: N grupo vacuna = 5.865, N grupo control = 5.863). Se realizó un análisis por intención de tratar con toda la muestra (N grupo vacuna = 6.087, N grupo control = 6.080) tanto para lesiones asociadas a los serotipos 16 y 18, como a cualquier serotipo de VPH.

**Resultados principales:** la eficacia vacunal para prevenir las lesiones asociadas con los serotipos 16 y 18 del VPH en el grupo de análisis por protocolo fue del 98% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 86-100), en el segundo grupo fue de 95% (IC 95%: 85-99) y en el grupo de análisis por intención de tratar fue del 44% (IC 95%: 26-58), llegando a ser del 100% (IC 95%: <0-100) en la prevención del adenocarcinoma in situ en los dos primeros grupos y del 28% (IC 95%: <0-82) en el tercero. La eficacia frente a cualquier tipo de lesión cervical relacionada con cualquier serotipo de VPH fue del 17% (IC 95%: 1-31).

**Conclusión:** en mujeres jóvenes, sin infección previa por el VPH 16 y VPH 18, una vacuna cuativalente frente al VPH fue efectiva para prevenir lesiones intraepiteliales cervicales de alto grado de malignidad asociadas con los VPH 16 y 18.

**Conflicto de intereses:** el estudio fue diseñado y analizado por el Laboratorio Farmacéutico Merck, junto con investigadores externos. Los autores tuvieron acceso completo a todos los datos del estudio.

**Fuente de financiación:** Laboratorio Farmacéutico Merck.

### Comentario crítico:

**Justificación:** el 70% de las mujeres sexualmente activas presentan infección por el VPH a lo largo de su vida<sup>1</sup>. Aunque la mayoría de estas infecciones son benignas, la infección persistente, sobre todo durante más de 15 años, se ha relacionado con el desarrollo de cáncer cervical. Así, los serotipos 16 y 18 del VPH son responsables del 70% de los cánceres genitales y de las neoplasias intraepiteliales cervicales de alto grado. El cáncer cervical es el segundo cáncer más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer en las mujeres. En los países desarrollados

la implantación de los programas de detección precoz ha sido muy eficaz para reducir el riesgo de cáncer de cérvix, pero es difícil establecer estos programas en países subdesarrollados donde la infección por VPH es muy prevalente<sup>2</sup>. Por todo ello resulta de gran interés estudiar la eficacia y utilidad de las vacunas frente al VPH.

**Validez o rigor científico:** es un estudio correctamente aleatorizado, el doble enmascaramiento realizado fue adecuado, los grupos de estudio fueron similares al inicio del estudio y todos los participantes se mantuvieron dentro del grupo que se les asignó aleatoriamente en un principio. El número de pérdidas y/o exclusiones no fue importante, siendo similar en ambos grupos de tratamiento. Puede resultar cuestionable la elección del criterio principal de eficacia, restringido a la población no infectada y a las lesiones relacionadas con los serotipos 16 y 18, ya que se propone el uso de la vacuna en población general y el objetivo debería ser la reducción de cualquier tipo de lesión cervical asociada a VPH. Por otra parte, el seguimiento del estudio puede resultar corto, lo que plantea dudas sobre su eficacia a largo plazo.

**Interés o pertinencia clínica:** la vacuna permite evitar lesiones cervicales por serotipos 16 o 18 a los tres años en una de cada 128 mujeres (NNT) sin infección al inicio o durante el período de vacunación (IC 95%: 98-186). Esta proporción es similar a la observada en el análisis por intención de tratar, la vacuna evita una lesión asociada con cualquier serotipo de VPH en una de cada 129 mujeres, independientemente de que tengan o no infección previa (IC95%: 68-1219). Estudios similares al analizado<sup>1,3,4</sup>, aunque con unas muestras poblacionales más pequeñas, obtuvieron resultados similares en cuanto a la eficacia de las vacunas frente a VPH. Sin embargo la cobertura de esta vacuna no alcanza a un importante porcentaje de lesiones neoplásicas: sólo el 55% de las lesiones neoplásicas detectadas en el grupo control estaban asociadas a los serotipos 16 y 18.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** considerando la alta eficacia de la vacuna, principalmente en mujeres jóvenes y sin infección previa por el VPH, se podría recomendar la vacunación sistemática en niñas prepúberes. Pero la vacuna no previene todas las lesiones neoplásicas y además, serían necesarios estudios para valorar la duración de la protección vacunal, ya que como reconocen los propios autores, ésta se desconoce más allá de los 5 años de la vacunación. Asimismo, al no cubrir todos los serotipos y no ser eficaz frente a lesiones previamente existentes se debe seguir realizando los programas de cribado de cáncer de cérvix, por lo que también sería aconsejable la realización de estudios de coste-efectividad, de ambas medidas preventivas. Habría que valorar en cada país la epidemiología de la infección por VPH, la incidencia del cáncer de cérvix y de lesiones intraepiteliales cervicales, así como el desarrollo y cumplimiento de los programas de cribado, para poder estimar el coste-efectividad de la vacunación sistemática. En este sentido, como comentan otros autores<sup>2</sup>, la vacuna sería muy recomendable en países en vías de desarrollo,

donde la infección por VPH es muy prevalente y la implantación de programas de cribado para la detección de cáncer de cérvix es complicada.

#### **Bibliografía:**

- 1.- Villa L, Costa R, Petta C, Andrade R, Ault K, Giuliano A, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (Type 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.
- 2.- Ruiz Contreras J. Las nuevas vacunas frente al papilomavirus humano en la prevención del cáncer de cérvix. *Evid Pediatr.* 2007;3:32.
- 3.- Koutsky LA, Ault K, Wheeler C, Brown D, Barr E, Alvarez F, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med.* 2002;347:1645-51.
- 4.- Hampf M, Sayajuuri H, Wentzensen N, Bender H, Kueppers V. Effect of human papillomavirus vaccines on vulvar, vaginal and anal intraepithelial lesion and vulvar cancer. *Obstet Gynecol.* 2006;108:1361-8.