



**PERÚ**

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Salud

# **EFICACIA DE LAS VACUNAS BIVALENTE Y QUADRIVALENTE DEL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO (VPH) PARA PREVENIR LESIONES CERVICO-UTERINAS PRE-MALIGNAS O MALIGNAS**

**NOTA TÉCNICA N° 01**

**Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública.**

**MARZO 2013**

### **Institución participante**

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública - UNAGESP del Centro Nacional de Salud Pública - Instituto Nacional de Salud del Perú

### **Equipo Redactor.**

**Rafael Bolaños Díaz.** Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública, Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

**Edward Mezones-Holguín.** Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública, Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

**Fabián Fiestas Saldarriaga.** Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública, Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

**Víctor J. Suárez Moreno.** Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública, Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

### **Financiación**

Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud del Perú.

### **Conflicto de interés**

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## ÍNDICE DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVES .....	4
RESUMEN EJECUTIVO .....	6
INTRODUCCIÓN .....	10
OBJETIVO .....	11
METODOLOGÍA .....	12
RESULTADOS .....	17
DISCUSIÓN .....	29
CONCLUSIONES .....	32
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	33
ANEXOS.....	36

## MENSAJES CLAVES

En el Perú, el cáncer de cuello uterino (CCU) es la causa más frecuente de cáncer en las mujeres.

Se ha estimado que más del 90% de los casos de CCU son causados por la infección con el virus del papiloma humano (VPH).

De los 40 genotipos de VPH que pueden infectar la mucosa genital, se sabe que 15 causan cáncer. Mundialmente, se ha estimado que el 70% de los CCU son debidos a los genotipos 16 y 18, aunque este porcentaje podría variar según la población estudiada.

En la actualidad existen dos vacunas para prevenir la infección por VPH: la bivalente (Cervarix®, GlaxoSmithKline) que protege de la infección por los genotipos 16 y 18; y la cuadrivalente (Gardasil®, Merck) que protege adicionalmente frente a la infección por los genotipos 6 y 11. Estos dos últimos genotipos, no causan cáncer, pero generan el 90% de los casos de verrugas ano-genitales, así como, papilomatosis laríngea.

Se realizó una búsqueda sistemática, donde se evidenció que ambas vacunas podrían prevenir lesiones cervicales pre-malignas y malignas con una eficacia similar. En ese sentido, en mujeres sin conocer su estado de infección previo, se encontró una eficacia relativa superior al contra placebo para Neoplasia Intracervical 2 o superior (NIC2+) en ambas vacunas. No obstante, todavía no se tienen resultados concluyentes sobre carcinoma in situ y cáncer invasivo debido fundamentalmente a que los periodos de seguimiento aún son cortos (cinco a seis años).

Asimismo, los estudios sugieren que ambas vacunas no tendrían efecto terapéutico en mujeres previamente infectadas por VPH.

No obstante, las investigaciones analizadas incluyeron mujeres en rango de edad entre 15 y 26 años, siendo una limitante para inferir la eficacia de la vacuna en edades inferiores. Por otro lado, existen sesgos de selección en los estudios que no permiten establecer conclusiones robustas.

Por otro lado, la información disponible evalúa la eficacia de ambas vacunas por un lapso de 5 a 6 años, siendo necesario esperar los resultados de períodos de seguimiento mayores a fin estimar la eficacia preventiva en el largo plazo y evaluar la necesidad de una dosis de refuerzo.

Además, no existen estudios primarios ni secundarios que comparen de forma directa la eficacia entre ambas alternativas de vacunación.

Finalmente, para la inclusión de alguna de las vacunas deben considerarse elementos de costo-efectividad, los cuales incluyan el costo de las vacunas, su beneficio comparado y en conjunto con las estrategias de tamizaje para CCU (Papanicolau, inspección con ácido acético, y DNA-test) y el impacto correspondiente a las lesiones oncológicas y no oncológicas producidas por VPH. Dado que en dichos elementos subyace la diferencia entre las dos vacunas.

## RESUMEN EJECUTIVO

### ANTECEDENTES:

El cáncer de cuello uterino (CCU) es la causa más frecuente de cáncer en mujeres en el Perú. Se ha descrito que la infección con los tipos oncogénicos del virus del papiloma humano (VPH) son causa del CCU, siendo los genotipos 16 y 18 los más frecuentes.

Actualmente se dispone a nivel comercial de dos vacunas contra el VPH: la bivalente (Cervarix®, GlaxoSmithKline) con cobertura frente a los genotipos 16 y 18, y la cuadrivalente (Gardasil®, Merck) que incluye adicionalmente los genotipos 6 y 11, los cuales se asocian a verrugas anogenitales y papilomatosis respiratoria recurrente.

### OBJETIVO:

Evaluar la eficacia de las vacunas contra el VPH bivalente y cuadrivalente en la reducción de lesiones cervicales pre-malignas o malignas en mujeres.

### METODOLOGÍA:

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática incluyendo ensayos clínicos aleatorizados controlados (ECA) y revisiones sistemáticas de la literatura (RS) de ECAs, publicados durante enero del año 2000 a diciembre del año 2012. Las bases de datos consultadas fueron MEDLINE, EMBASE, SCIENCE DIRECT, COCHRANE y LILACS, adicionalmente, se utilizó TRIPDATABASE. Además, se realizó una búsqueda secundaria, en la cual se revisó los listados de referencias de las publicaciones encontradas.

Si bien se incluyó RS en la estrategia de búsqueda, la evaluación principal se realizó directamente sobre los ECA encontrados de modo directo y dentro de las RS. En ese sentido, se utilizó los criterios de JADAD. No obstante, las RS fueron evaluadas con la Escala SURE.

---

**RESULTADOS:**

De un total de 172 referencias, 132 fueron provenientes de la búsqueda primaria y 40 de la búsqueda secundaria, se seleccionaron 17 artículos, de los cuales tres eran revisiones sistemáticas (donde se incluían a los estudios primarios seleccionados), por lo que finalmente se eligieron 14 ECAs, los cuales tenían buena calidad metodológica. Asimismo, las RS seleccionadas tuvieron bajo riesgo de sesgos.

Se encontraron dos ensayos clínicos que evaluaban la vacuna univalente (VPH16): *Koutsky et al.* (2002) y *Mao et al.* (2006). En el primero se encontró que la eficacia para infección persistente fue de 100% (IC 95%: 90.0% a 100.0%). En el segundo estudio se observó una eficacia relativa de 93,7% (IC95%: 86,6 a 97,1%).

Asimismo, cuatro ensayos clínicos en el caso de para el caso de la vacuna bivalente VPH16/18 (Cervarix ® GSK): *Harper et al.* (2007 y 2009) y *Paavonen et al.* (2007 y 2009). Se obtuvo una eficacia relativa de 94,3% (IC95%: 77,9% a 99,3%) para infección persistente en el análisis por ITT. Las dos últimas publicaciones corresponden al estudio Papiloma Trial Against Cancer in Young Adults (PATRICIA), en el cual se reporta en primera instancia una eficacia relativa para NIC2+ asociada a VPH16/18 de 90,4% (IC95%:53,4% a 99,3%) en mujeres previamente seronegativas, aunque las cohortes asignadas por la aleatorización se realizaron sin considerar dicho estado. En la segunda publicación se diferencian tres cohortes: 1) para quienes concluyeron la vacunación 2) para todas las mujeres que recibieron una dosis y 3) para las mujeres sin evidencia de infección oncogénica al inicio del estudio. Para NIC2+ la eficacia relativa fue de 92,9% (IC95%:79,9% a 98,3%), 30,4% (IC95%: 16,4% a 42,1%) y 70,2% (IC95%: 54,7% a 80,9%), para las cohortes 1,2 y 3; respectivamente.

También para la vacuna bivalente, se encontró un estudio desarrollado por *Hildesheim et al.* , en el cual se mide el aclaramiento viral en mujeres con infección por VPH. No se encontró que la vacuna fuera eficaz estimándose un RR de 0,972, (IC95%: 0,795 a 1,188).

Por otro lado, en el caso de la vacuna cuadrivalente VPH 6/11/16/18 (Gardasil ® MSD) se encontraron siete ensayos clínicos: *Villa et al.* (2005 y 2007), *Garland et al.* (2007), *Koustsky et al.* (2007), *Brown et al.* (2009), *Wheeler et al.* (2009) y *Muñoz et al.* (2009).

En los primeros dos estudios se reportó que la eficacia relativa para enfermedad asociada a VPH6/11/16/18 fue de 87,6% (IC95%:71,6% a 94,6%) a los 36 meses y de 93,4% (IC95%: 83,0% a 98,3%) a los 60 meses. Las cuatro siguientes publicaciones corresponden a los resultados de los estudios: Females United to Unilaterally Reduce Endo/ectocervical Disease I y II (FUTURE). Además, se reportó una eficacia sobre enfermedad cervical global de 72,5% (IC95%: 58,3% a 81,8%) a los 36 meses de seguimiento. En el caso de NIC2+ se encontró una eficacia en el análisis ITT de 44,0% (IC95%: 26,9% a 57,1%). En los siguientes dos estudios se evaluó la reacción cruzada de esta vacuna para genotipos no contenidos en la vacuna, viéndose que el efecto sobre NIC1+ para dichos genotipos fue de 32,5% (IC95%: 12,9% a 64,1%) en el análisis por ITT. El último estudio se desarrolló el análisis sobre mujeres sin historia de verrugas y enfermedad cervical previa, donde se encontró una eficacia de la vacuna para la enfermedad cervical por VPH 6, 11, 16 y 18 de 30,9% (IC95%:11,1% a 46,5%).

Adicionalmente, se evaluaron las RS con meta-análisis de *Medeiros et al.* (2009) y *Lu et al.* (2011). En ambas revisiones se incluyen los estudios para vacuna univalente, bivalente y quadrivalente. En el primer estudio se realizan comparaciones frente a placebo de la vacuna bivalente por un lado, y por el otro de la combinación de la vacuna quadrivalente conjuntamente con la univalente. En el primer caso se encontró un OR=0,07 (IC95%: 0,04 a 0,14) para la reducción de lesiones cervicales asociadas a VPH16/18; en el segundo caso se encontró una reducción de las lesiones de cérvix, vulva, vagina y región anogenital asociadas a VPH 6/11/16/18 de OR=0,38 (IC95%:0,26 a 0,57); en ambos casos por análisis ITT. En el segundo estudio, *Lu et al.*, evidenciaron una reducción de las lesiones de cérvix, vulva, vagina y región anogenital con eficacia de 62% (IC95%: 27% a 70%) en el análisis ITT; no obstante, en este estudio se midió la eficacia de la vacunación frente a placebo, pero sin discriminar por tipo de vacuna.

Además, se analizó la RS con meta-análisis desarrollada por *Ault et al.* (2009), en la cual se incluyen solamente a las vacunas desarrolladas por MSD: la univalente y quadrivalente. En esta se reporta una eficacia en el análisis por ITT para NIC2+ asociado a VPH 16/18 de 44% (IC95%:31% a 55%).

Es importante mencionar que la edad mínima de aplicación en las mujeres reclutadas en los ensayos fue de 15 años. Asimismo, los esquemas utilizados incluyen tres dosis en el transcurso de seis meses.



---

## CONCLUSIONES

De acuerdo a evidencia encontrada, la eficacia de ambas vacunas es similar en la reducción de la incidencia de infección persistente por VPH, lesiones cervicales pre-malignas o malignas en mujeres sin infección previa por VPH. Sin embargo, aún no se cuenta con resultados concluyentes sobre carcinoma in situ y cáncer invasivo.

Los estudios desarrollados sobre mujeres previamente infectadas por VPH apuntan a que ambas vacunas no tendrían efecto terapéutico. Ambas vacunas demostraron un nivel de seguridad comparable al placebo.

Las investigaciones analizadas no incluyen a mujeres menores de 15 años, además, pueden estar afectados a sesgos de selección al analizar por sub-grupo tras la aleatorización inicial. Adicionalmente, hasta ahora, la información disponible evalúa la eficacia de ambas vacunas por un lapso de 5 a 6 años, subsecuentemente es necesario esperar los resultados de periodos de seguimiento mayores para estimar la eficacia preventiva en el largo plazo y evaluar la necesidad de una dosis de refuerzo.

Además, no existen estudios primarios que comparen de forma directa la eficacia entre ambas alternativas de vacunación.

Para decidir por alguna de las alternativas dentro del Calendario Nacional de Inmunizaciones, deben evaluarse elementos de costo efectividad, los cuales consideren el costo del programa de vacunación, su beneficio comparado y en conjunto con las estrategias de tamizaje (Papanicolau, inspección con ácido acético, y DNA-test), así como, el impacto en la prevención de las lesiones oncológicas y no oncológicas producidas por VPH. Puesto que en estos dos elementos subyace la diferencia entre las dos alternativas de vacunación.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino (CCU) es la segunda neoplasia más común en las mujeres a nivel mundial y la causa más frecuente de cáncer en este género en Perú. La infección con los tipos oncogénicos del virus del papiloma humano (VPH) es una causa conocida del CCU. Es así, que de los 40 genotipos de VPH que infectan la mucosa genital, se sabe que 15 son oncogénicas (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, y 82).

El VPH se transmite típicamente mediante microabrasiones propias de las relaciones sexuales. Se sabe que la infección persistente con una cepa oncogénica es causa de CCU. En ese sentido, se ha reportado que la fuerza de la asociación entre VPH y CCU es al menos diez veces más fuerte que la existente entre fumar y cáncer de pulmón.

En la actualidad, se encuentran en el mercado dos vacunas contra el VPH: la bivalente (Cervarix®, GlaxoSmithKline) con cobertura frente a los genotipos 16 y 18, y la cuadrivalente (Gardasil®, Merck) que incluye los genotipos 6, 11, 16 y 18. En ese sentido, los genotipos 16 y 18 dan cuenta del 70% de todos los casos de CCU en el mundo.

Consecuentemente, estas vacunas podrían ser estrategias importantes de prevención primaria al prevenir la infección por virus oncogénicos. Además, los genotipos 6 y 11, son cepas causantes de lesiones papilomatosas no oncológicas. Sin embargo, considerando que las vacunas actualmente disponibles no protegen frente al total de las 15 cepas oncogénicas del VPH; las estrategias de tamizaje cervical son necesarias como herramientas de prevención secundaria.

En dicho contexto, la Estrategia Nacional de Inmunizaciones (ESNI), en el marco de una serie de requerimientos referidos a la incorporación de la vacuna contra VPH, solicitó al Instituto Nacional de Salud (INS) un informe que evalúe la eficacia de ambas alternativas de vacunación, en lo que respecta a lesiones oncológicas.



---

En ese sentido, la Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) del Centro Nacional de Salud Pública del Instituto Nacional de Salud, ha puesto en marcha un importante número de actividades e investigaciones que conlleven a la toma de decisiones informadas en la evidencia en lo que respecta a estas vacunas, dentro de ellas, el desarrollo de una búsqueda sistemática que evalúe su eficacia.

---

## OBJETIVO

Evaluar la eficacia de las vacunas contra el VPH bivalente y cuadrivalente en la reducción de lesiones cervicales pre-malignas o malignas en mujeres.

## METODOLOGÍA

- **Pregunta contestable:**

¿Cuál es la eficacia de la vacunación contra el VPH en comparación a no vacunar o placebo, en la reducción de lesiones pre-amalganas o malignas del cérvix uterino?

- **Identificación de los componentes de la pregunta de investigación bajo la metodología PICO**

POBLACION: Mujeres.

INTERVENCION: Vacuna contra el VPH.

COMPARADOR: No vacuna o Placebo.

OUTCOME: Incidencia de lesiones pre-malignas y malignas en cérvix uterino.

- **Bases de datos y buscadores consultados**

MEDLINE, EMBASE, Science Direct, COCHRANE, LILACS, TRIPDATABASE (2000-2012).

- **Marco Temporal de búsqueda**

Enero del 2000 a Diciembre del 2012

- **Idiomas de búsqueda**

Inglés y Español.

- **Términos de búsqueda y estrategia base utilizada**

Inglés:

#1: Human Papillomavirus vaccin\*

#2: HPV vaccin\*

#3: Human Papilloma Virus Vaccines

#4: Vaccines, Papillomavirus

#5: (#1 OR #2 OR #3 OR #4)

#6: Uterine cervical neoplasm

- #7: Cervical cancer
- #8: Cervical neoplasia
- #9: Cervical adenocarcinoma
- #10: Cervical lesion
- #11: Cervical dysplasia
- #12: Uterine cervical dysplasia
- #13: Cervical Intraepithelial Neoplasia
- #14: (#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13)
- #15: (#4 AND #14)

Español: (LILACS)

Vacunas contra papillomavirus  
Vacunas contra HPV  
Vacunas contra el papillomavirus humano  
Neoplasias de cuello uterino  
Vacuna de papillomavirus humano  
Cáncer de Cuello Uterino  
Cáncer del Cuello Uterino  
Neoplasias Cérvico-Uterinos  
Neoplasias Cérvicouterinos  
Displasia del Cuello del Útero  
Displasia del Cuello Uterino  
Displasia Cervical Uterina  
Displasia Cervical  
Displasia Cérvico-Uterina  
Displasia Cérvicouterina

- **Criterios de selección de estudios**

Inclusión:

- ✓ Estudios en humanos.

- ✓ Ensayos clínicos aleatorizados controlados.
- ✓ Revisiones Sistemáticas con y sin meta-análisis.

Exclusión:

- ✓ Estudios de inmunogenicidad
- ✓ Estudios sin reporte del diagnóstico histopatológico en el estudio.

- **Búsqueda secundaria**

Se revisó prolijamente en los listados de referencias de las publicaciones encontradas, considerando los criterios de selección propuestos.

- **Evaluación de la calidad**

Dado que finalmente se incluyen los ensayos clínicos, se utilizó la Escala de Jadad. No obstante, las revisiones sistemáticas incluidas fueron evaluadas con la Escala SURE.

- **Plan de trabajo** (Ver Anexo 1)

- 1) IDENTIFICACIÓN:

A partir de las estrategias de búsqueda realizadas se identificó las referencias a incluir en el estudio. Adicionalmente, se realizó una verificación de otras fuentes de referencias.

- 2) TAMIZAJE:

Se realizó la verificación y filtrado de referencias duplicadas. A este nivel se efectuó la selección basado en los resúmenes.

- 3) ELEGIBILIDAD\*:

Se llevó a cabo una selección basada en una lectura del texto completo de las referencias filtradas previamente. Asimismo, en esta etapa se desarrolló una búsqueda en el listado de referencias de cada artículo. En el caso de encontrarse nuevas referencias, se determinó la elegibilidad con la lectura por resumen y luego por texto completo.

- 4) INCLUSIÓN:

---

Con los artículos a texto completo, se realizó la valoración de la calidad. Como se mencionó previamente, para los ensayos clínicos finalmente incluidos, utilizando los criterios de JADAD y en el caso de las RS se utilizó la escala SURE.



## RESULTADOS

- **Selección de artículos**

Se identificaron 132 referencias a partir de la búsqueda primaria desde las bases de datos y buscadores. Además, se encontraron 40 referencias producto de la búsqueda secundaria. Tras la revisión de duplicación y artículos relacionados, se obtuvieron 91 referencias. Posteriormente, tras la evaluación del resumen se seleccionaron 17 artículos, de los cuales tres eran revisiones sistemáticas que incluían los ensayos clínicos encontrados. Consecuentemente, se incluyeron 14 estudios primarios para su evaluación (Figura 1).

- **Evaluación de la calidad**

Los 14 ECAs incluidos tuvieron buena calidad. En el caso de las tres RS tuvieron bajo riesgo de sesgo.

- **Hallazgos de estudios primarios**

En la Tabla 1 se presentan las características de las 14 publicaciones encontradas, las cuales han sido agrupadas en siete estudios, puesto que algunas pertenecían al mismo ensayo clínico pero con un análisis diferenciado fundamentalmente por los tiempos de seguimiento.

En ese sentido, *Koutsky et al.*, publicaron sus resultados iniciales en el 2002 y, posteriormente – *Mao et al.*- lo realizaron el 2006. Por otro lado, *Harper et al.*, publicaron sus resultados iniciales en el 2004 y luego en el 2006. Asimismo, *Villa et al.*, reportan en el 2006 a un grupo de su primer estudio 2005 que siguió una fase de extensión; *Paavonen et al.*, analizaron sus resultados en el 2009 luego de una publicación previa en el 2007.

La variable de desenlace fueron definidas de acuerdo al tipo de análisis final ejecutado: por protocolo (PP) y por intención a tratar (ITT), así como por los genotipos de VPH asociado.

---

Vacuna univalente para VPH 16 (Merck Sharp a Dohme ®)1) *Koutsky et al. (2002)*

Publicaron el análisis inicial de su ensayo clínico aleatorizado, doble-ciego y controlado en mujeres de 16-13 años, donde asignaron 2 393 mujeres a recibir placebo o la vacuna VPH-16 en un esquema de 0, 2 y 6 meses.

El objetivo primario fue evaluar la infección persistente por VPH-16, definida como la detección de DNA-VP16 en muestras obtenidas en dos o más visitas ( $\geq 4$  meses). El análisis primario se limitó a mujeres que fueron negativas al DNA-VP16 y sin anticuerpos VP16 al momento del enrolamiento y negativas al DNA-VP16 en el mes 7. El seguimiento promedio fue de 17,4 meses luego de completar el régimen de vacunación.

En el análisis PP, la incidencia de infección persistente fue de 3,8 por 100 mujeres-año en riesgo para el grupo placebo, y de 0 por 100 mujeres-año en riesgo para el grupo vacunado, estimándose una eficacia del 100,0% (IC95%: 90,0% a 100,0%,  $p < 0,001$ ). Sin embargo, no se reporta análisis por ITT.

2) *Mao et al. (2006)*

Se trata de un análisis posterior al estudio inicial de Koutsky et al. (2002). Entre las 750 mujeres del grupo placebo, 12 mujeres desarrollaron NIC2/3 asociadas al VPH-16; y entre las 755 mujeres vacunadas con VPH-16 no se registró ningún caso, obteniéndose una eficacia por protocolo del 100% (IC95%: 65,0% a 100,0%). Para lesiones NIC3, no se registró ningún caso en el grupo vacunado y se registraron 6 casos en el grupo placebo, es decir, una eficacia de 100% (IC95%: 18,0% a 100,0%).

Se definieron 2 grupos ITT, según la positividad del DNA-HPV al inicio del estudio. En la población ITT-1 (DNA-HPV negativas) para casos NIC2+, no se registraron casos en el grupo vacunado y se registraron 16 casos en el grupo placebo, con una eficacia de 100% (IC95%: 74,0% a 100,0%). En la población ITT-2 (DNA-HPV negativas y positivas), se registraron 5 casos en el grupo vacunado y 23 casos en el grupo placebo, con una eficacia vacunal de 77,6% (IC95%: 41,2% a 91,4%). Para

casos NIC3 de esta última población, se registró 1 caso en el grupo vacunado y 11 casos en el grupo placebo, con una eficacia vacunal de 90,6% (IC95%: 27,4% a 98,8%).

Asimismo, se reportaron 111 casos de infección persistente por VPH-16 en el grupo placebo y 7 casos en el grupo intervenido con la vacuna  $RR=0,063$ , (IC95%: 0,029 a 0,134,  $p<0,0001$ ), con una eficacia por protocolo de 93,7% (IC95%: 86,6% a 97,1%,  $p<0,001$ ).

### Vacuna bivalente para VPH 16/18 AS04 (Cervarix® - Glaxo Smith Kline)

#### 3) *Harper et al. (2004 y 2006)*

Se incluyeron 776 mujeres las cuales habían recibido un esquema completo con la vacuna VPH16/18 AS04 ( $n=393$ ) o un placebo ( $n=383$ ). Se evaluó la presencia de VPH-DNA en las muestras cervicales, con evaluaciones citológicas anuales.

En el primer estudio (2004), el análisis PP con la vacuna VPH16/18 mostró una eficacia vacunal de 91,6% (IC95%: 64,5% a 98,0%,  $p<0,001$ ) contra la infección incidental y de 100% contra la infección persistente (IC95%: 47,0% a 100,0%,  $p<0,007$ ). En el análisis ITT, la eficacia vacunal fue 83,5% (IC95%: 63,7% a 92,5%) contra la infección incidental por PVH16/18, 95,1% (IC95%: 63,5% a 99,3%,  $p<0,001$ ) contra la infección cervical persistente por PVH16/18, y 92,9% (IC95%: 70,0% a 98,3%,  $p<0,001$ ) contra las anormalidades citológicas asociadas a la infección por PVH16/18.

En el segundo estudio (2006), con un período de seguimiento de 4,5 años, el análisis ITT reportó una incidencia de infección por VPH16/18 de 2/352 para el grupo vacunado y de 31/313 para el grupo placebo. Se obtuvo un  $RR=0,057$  (IC95%: 0,014 a 0,238,  $p<0,0001$ ), con una eficacia vacunal de 94,3% (IC95%: 76,2% a 98,6%,  $p<0,0001$ ).

#### 4) *Paavonen et al. (2007 y 2009) (Estudio PATRICIA, PApilloma TRIal against Cancer In Young Adults)*

En la publicación del 2007, 18 644 mujeres de 15 a 25 años fueron asignadas aleatoriamente a recibir la vacuna HPV16/18 ( $n=9 319$ ) o la vacuna para hepatitis A ( $n=9 325$ ) en los meses 0, 1 y 6. De estas mujeres, 88 fueron excluidas debido a su citología de alto grado y 31 por el extravío de sus resultados citológicos. Así, 9 258 mujeres recibieron vacuna HPV16/18 y 9 267 recibieron la vacuna

control, conformando la cohorte total para valoración de eficacia (ITT), que incluyó mujeres que tenían infecciones prevalentes por HPV oncogénico, a menudo con varios tipos de HPV, así como anomalías citológicas de bajo grado al momento de ingresar al estudio y que recibieron al menos 1 dosis de vacuna. El objetivo primario fue evaluar la eficacia vacunal frente a la NIC2+ por HPV 16 o 18 en mujeres que eran seronegativas y HPV-DNA negativas para el tipo vacunal correspondiente en el momento basal (mes 0).

A los 14,8 meses de seguimiento, se observó una incidencia de NIC2+ asociada a VPH16/18 de 2/7788 en el grupo vacunado y de 21/7838 en el grupo control (vacuna hepatitis A), con un RR=0,096 (IC95%: 0,022-0.409, p=0,002) y una RRR de 90,4% (IC95%: 53,4%-99,3%, p<0,0001). Sin embargo, debe precisarse que fue un análisis por subgrupo, no de los grupos aleatorizados al inicio del estudio.

En su segunda publicación (2009), *Paavonen et al.*, desarrollaron un análisis en distintas cohortes del estudio pre-especificadas en la publicación del 2007:

- Cohorte 1: Es la cohorte según protocolo para el análisis de eficacia (vacuna = 8093; control = 8069).
- Cohorte 2: Incluye a todas las mujeres que recibieron al menos una dosis, sin tener en cuenta su estado basal para el VPH (vacuna = 9319; control = 9325). Tratándose de los grupos aleatorizados al inicio del estudio.
- Cohorte 3: Incluye solo a las mujeres tipo *naive*, es decir, sin evidencia de infección oncogénica por VPH en el momento basal, representando a las mujeres sin debut sexual (vacuna = 5822; control = 5819). Tratándose de este modo de un subgrupo de los grupos inicialmente aleatorizados.

El seguimiento fue de 34,9 meses después de la primera dosis. La eficacia de la vacuna contra la NIC2+ asociada a VPH 16/18 fue de 92,9% (IC95%: 79,9% a 98,3%) con un RR de 0,071 (IC95%: 0,026 a 0,196, p>0,0001) en la cohorte 1 (PP). No obstante, la eficacia vacunal fue de 94,5% (IC95%: 86,4% a 97,8%) para la cohorte 2 (ITT). Cuando se trató de lesiones cervicales por VPH independientes del genotipo fue de 30,4% (IC95%: 16,4% a 42,1%).

En la cohorte 1, el RR de infección persistente (>6 meses) asociada a VPH16/18 en el grupo vacunado fue de 0,059 (IC95%: 0,041-0,086,  $p<0,0001$ ), con una eficacia vacunal de 94,3% (IC95%: 91,5% a 96,3%,  $p<0,0001$ ). No se reportan datos respectivos para la cohorte 2 (ITT).

En la cohorte 2 (ITT), el RR para NIC3+ asociada a VPH16/18 en el grupo vacunado fue de 0,091 (IC95%: 0,021-0,388,  $p=0,001$ ), con una eficacia vacunal de 90,9% (IC95%: 60,8% a 99,1%,  $p<0,0001$ ); y en la cohorte 1, el RR para NIC3 asociada a VPH16/18 en el grupo vacunado fue de 0,199 (IC95%: 0,044 a 0,909,  $p=0,001$ ), con una eficacia vacunal de 80,1% (IC95%: 9,1% a 95,6%,  $p=0,001$ ).

En la cohorte 1, la eficacia vacunal contra NIC2+ asociada a 5 tipos oncogénicos que no están en la vacuna fue de 31,5% (IC95%: 9,1% a 48,5%,  $p=0,0046$ ) con un RR=0,458 (IC95%: 0,328 a 0,639,  $p<0,0001$ ).

5) *Hildesheim et al. (2007)*

Este estudio si bien no mide directamente la incidencia de lesiones cervicales, es importante de resaltar, puesto que su objetivo fue estimar si la vacuna contra el VPH16/18 incrementa la tasa de aclaramiento viral en mujeres infectadas previamente por el VPH.

El estudio fue realizado en dos provincias de Costa Rica, donde las participantes eran positivas al VPH-DNA al momento del enrolamiento. Las mujeres fueron asignadas aleatoriamente a recibir tres dosis de la vacuna VPH 16/18 AS04 ( $n=1\ 088$ ) o la vacuna para hepatitis A como control ( $n=1\ 101$ ). Las mujeres fueron seguidas por un mínimo de seis meses.

Las tasas de aclaramiento viral para la infección a los 6 meses por VPH16/18 fueron de 33,4% (82/248) en el grupo vacunado y de 31,6% (95/298) en el grupo control, con un RR para el aclaramiento viral de 1,037, (IC95%: 0,814 a 1,322). Las tasas de aclaramiento para la infección a los 12 meses por VPH16/18 fueron de 48,8% (86/177) en el grupo vacunado y de 49,8% (110/220) en el grupo control, estimándose un RR para la eficacia del aclaramiento viral de 0,972, (IC95%: 0,795 a 1,188). Tampoco se observó efecto terapéutico para otras cepas de VPH oncogénicas o no-oncogénicas entre las mujeres que recibían el esquema completo de 3 dosis, ni en las que tenían infección única.

El estudio concluye que la vacuna VPH16/18 no acelera la depuración del virus en mujeres positivas para el VPH-DNA específico, por lo que esta vacuna no debería indicarse para el tratamiento de las infecciones por VPH 16 o 18.

Vacuna quadrivalente para VPH 6/11/16/18 AS04 (Merck Sharp & Dohme ®)

6) *Villa et al. (2005 y 2006)*

En el artículo publicado el año 2005 reportaron los resultados de su ensayo clínico aleatorizado, doble-ciego, y controlado con placebo, donde 277 mujeres, sin PAP anormal previo y con una historia de vida con menos de cinco parejas sexuales (edad promedio: 20,2 años) fueron asignadas aleatoriamente a la vacuna quadrivalente, y 275 mujeres (edad promedio: 20,0 años) a recibir placebo (vacuna para hepatitis A).

Se completó un esquema de vacunación de 3 dosis, al mes 0, 2 y 6 del estudio. El seguimiento se realizó por 36 meses mediante exámenes ginecológicos regulares, muestreos cervico-vaginales para tipificar VPH-DNA, titulación de anticuerpos para VPH, y estudios de PAP. El objetivo primario fue estimar la incidencia combinada de infecciones con VPH6, 11, 16 o 18, o de enfermedad genital cervical o externa.

En el análisis por intención a tratar ITT, la incidencia de infección o enfermedad asociada al VPH6/11/16/18 fue de 6/266 en el grupo vacunado y de 48/263 en el grupo placebo, con un RR=0,124 (IC95%: 0,054 a 0,284,  $p<0,0001$ ) y una reducción el riesgo de 87,6% (IC95%: 71,6% a 94,6%,  $p<0,0001$ ).

En la publicación del año 2006, presentaron los resultados de 241 mujeres que siguieron en una fase de extensión de dos años - enroladas en Brasil, Finlandia, Suiza, y Noruega - y completaron un total de cinco años de seguimiento.

En la población ITT, la incidencia de infección o enfermedad (NIC1-3/condiloma) asociada al VPH16/11/16/18 fue de 4/266 en el grupo vacunado y de 59/263 en el grupo placebo, con un RR=0,067 (IC95%: 0,025 a 0,182,  $p<0,0001$ ) y una eficacia relativa de 93,3% (IC95%: 81,8% a 97,5%).

Concluyeron que la vacuna quadrivalente aplicada profilácticamente fue eficaz a través de los 5 años de seguimiento para la prevención de la infección persistente y de la enfermedad causada por el VPH de los genotipos 6, 11, 16 y 18. Esta duración sostenida del efecto profiláctico de la vacuna reduciría las tasas de cáncer cervical y genital, displasia pre-cancerosa y de verrugas genitales.

7) *Garland et al. (2007)* (FUTURE I, **Females United To Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease**)

Un total de 5455 mujeres entre 16 y 24 años fueron asignadas a recibir la vacuna (n=2 723) o el placebo (n=2 732) en el día 1, el mes 2, y el mes 6. Los resultados primarios compuestos fueron: incidencia de verrugas genitales, neoplasia intraepitelial vaginal o vulvar, o cáncer; y la incidencia de NIC, adenocarcinoma in situ, o cáncer, asociado al VPH tipo 6, 11, 16 o 18.

Los datos para el análisis primario fueron obtenidos a partir de la población por protocolo integrada por mujeres que no mostraron evidencia virológica de VPH 6, 11, 16, o 18 hasta 1 mes después de la administración de la tercera dosis. El seguimiento fue por un lapso promedio de 3 años después de la administración de la primera dosis.

En la población PP, aquellas mujeres seguidas por enfermedad vulvar, vaginal, o perianal incluyó 2261 mujeres (83%) en el grupo de la vacuna, y 2 279 (83%) en el grupo placebo. El RR fue de 0.00 con 100% de eficacia vacunal.

Aquellas seguidas por enfermedad cervical incluyeron 2 241 mujeres (82%) en el grupo de la vacuna, y 2258 (83%) en el grupo placebo. El RR fue de 0.00 con 100% de eficacia vacunal. No obstante, en la población ITT la eficacia vacunal fue de 72,5% (IC95%: 58,3% a 81,8,  $p < 0,001$ ), con un RR de 0,275 (IC95%: 0,182 a 0,417,  $p < 0,0001$ ). En un análisis ITT, en aquellas mujeres con infección prevalente o enfermedad causada por cepas vacunales o no-vacunales del VPH, el RR fue de 0,66 (IC95%: 0,52 a 0,85,  $p = 0,001$ ).

La vacunación produjo una reducción relativa del riesgo de lesiones vulvares, vaginales o perianales sin tener en cuenta la cepa causal de VPH en 33,5% (IC95%: 15,3% a 47,8%), así como las

lesiones cervicales por cualquier cepa de VPH en 18,0% (IC95%: 6,4% a 28,2%) con un RR=0,820 (IC95%: 0,718 a 0,936, p=0,003).

8) *Koustsky et al. (2007)* (FUTURE II, **Females United To Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease**)

Presentaron los resultados observados en 12 167 mujeres, entre 15 y 26 años, quienes fueron asignadas a recibir las tres dosis de la vacuna quadrivalente o un placebo, administradas en el día 1, el mes 2 y el mes 6. El análisis primario se realizó en los grupos PP e ITT.

Ambos grupos no tenían evidencia virológica de infección por VPH-16 o VPH-18 durante el primer mes después de la tercera dosis (mes 7). El resultado primario a evaluar fue la NIC2/3, el adenocarcinoma in situ, o el cáncer cervical, todos relacionados al VPH-16 o al VPH-18. El seguimiento fue de tres años después de recibir la primera dosis de vacuna o placebo.

Para lesiones tipo NIC2+, la eficacia vacunal para el objetivo primario fue de 97,6% (IC95%: 82,9% a 99,7%, con RR=0,024 (IC95%: 0,003 a 0,171, p=0,0002)) en el análisis por protocolo; y de 44,0% (IC95%: 26,9% a 57,1%), con RR=0,560, (IC95%: 0,429 a 0,731, p<0,0001) en el análisis por ITT.

9) *Brown et al. (2009)*

Evaluaron la protección cruzada de la vacuna quadrivalente sobre NIC1-3/adenocarcinoma in situ (AIS) en base a la muestra de mujeres enroladas en los estudios FUTURE I y II (n=17,622) correspondiente a mujeres 16-26 años que fueron negativas a 14 tipos de VPH en el primer día de estudio ("naive cohort"). Observaron que la vacunación redujo la incidencia de VPH 31/45 en 39,7% (IC95%: 15,0% a 57,3%) y de NIC1-3/AIS en 43,5% (IC95%: 14,2% a 62,8%), respectivamente.

La reducción de la infección por VPH 31/33/45/52/58 y de NIC1-3/AIS fue de 24,2% (IC95%: 6,2% a 38,8%) y de 29,0% (IC95%: 8,9% a 44,6%), respectivamente. La eficacia para NIC2-3/AIS asociada con 10 tipos de VPH no incluidos en la vacuna fue 34,5% (IC95%: 10,1% a 52,3%). Las reducciones fueron más notorias para VPH 31.



10) *Wheeler et al. (2009)*

Analizaron la protección cruzada de la vacuna quadrivalente sobre NIC1-3/adenocarcinoma in situ (AIS) en base a la muestra de mujeres enroladas en los estudios FUTURE I y II (n=17,622) correspondientes a mujeres 16-26 años que eran sexualmente activas, negativas o positivas al VPH. El análisis incluyó a toda mujer que había recibido  $\geq 1$  dosis de vacuna VPH.

Los autores observaron que la vacuna redujo la tasa de infección por VPH 31/33/45/52/58 en 15,6% (IC95%: 4,5% a 25,4%) y de NIC1-3/AIS en 18,4% (IC95%: 7,4% a 28,1%), respectivamente. La vacuna también redujo la tasa de NIC1-3/AIS por VPH 31/58/59 en 25,7% (IC95%: 7,0% a 40,6%), 27,8% (IC95%: 5,8% a 44,7%) y 37,2% (IC95%: 6,9% a 57,7%), respectivamente. Aunque se observó una modesta reducción en la NIC2+ asociada a VPH 31/33/45/52/58, la reducción estimada no era estadísticamente significativa.

11) *Muñoz et al. (2009)*

Enrolaron a mujeres entre 24 y 25 años sin historia de verrugas genitales o enfermedad cervical a partir de centros de salud comunitarios y de atención primaria. Las participantes fueron asignadas a recibir vacuna quadrivalente para el VPH (n=1911) o placebo (n=1908) en el día 1, mes 2 y mes 6. En este estudio, 1910 mujeres recibieron por lo menos una dosis de vacuna y 1907 por lo menos una dosis de placebo

Los objetivos primarios fueron: 1) la infección persistente (>6 meses), y 2) la enfermedad genital externa y cervical debida a VPH 6, 11, 16 y 18.

El análisis de eficacia primaria fue ejecutado en la población PP, aunque también se hizo el análisis por ITT. En la población PP la eficacia fue de 90,3% (IC95%: 73,0% a 96,5%) con un RR de 0,097 (IC95%: 0,035 a 0,270,  $p < 0,0001$ ) para el primer resultado primario, y de 82,8% (IC95%: 50,5% a 94,1%), con  $RR=0,172$ , (IC95%: 0,059 a 0,495,  $p=0,001$ ) para el segundo resultado primario. En la población ITT la eficacia fue de 30,0% (IC95%: 11,2% a 44,8%), con un RR de 0,70 (IC95%: 0,552 a 0,888,  $p=0,003$ ) para el primer resultado primario y para el segundo resultado primario se estimó un RR de 0,781 (IC95%: 0,597 a 1,022,  $p=0,071$ ). No se registraron eventos adversos serios.

- **Hallazgos de estudios secundarios**

Si bien no se trata de estudios primarios, hemos considerado pertinente detallar lo realizado por tres revisiones sistemáticas llevadas a cabo por *Ault et al. (2007)*, *Lu et al. (2011)* y *Medeiros et al (2009)*; la cuales incluyen estudios coincidentes con la búsqueda desarrollada por nosotros. En el primer caso se trata de una combinación de estudios para la quadrivalente y univalente, y en los dos últimos se incluyó las vacunas univalente, bivalente y quadrivalente. En todos los casos se comparó frente a placebo, sin realizarse comparación directa entre ellas.

12) *Ault et al. (2009)*

Presentaron el análisis combinado de cuatro ensayos clínicos aleatorizados para las vacunas desarrolladas por MSD: Villa et al. (2005), y Mao et al. (2006), Garland et al (2007, estudio FUTURE I), y Koutsky et al. (2007, estudio FUTURE II). Dicho análisis sumó un total de 20,583 mujeres de 16-26 años, las cuales recibieron VPH 6/11/16/18 (n=9087), VPH 16 (n=1204), o placebo (n=10292). Se realizaron pruebas de Papanicolaou, con colposcopia o biopsia para las anormalidades detectadas.

El objetivo primario compuesto fue la incidencia combinada de lesiones tipo NIC2/3 relacionadas a VPH 16/18, de adenocarcinoma in situ (AIS), o de cáncer cervical. El seguimiento medio fue de 3,0 años después de la primera dosis.

En el análisis PP, la eficacia vacunal en mujeres negativas al VPH16/18 fue de 98,8% (IC95%: 91,6% a 99,8%, con RR=0,012, (IC95%: 0,002 a 0,084, p<0,0001). En el análisis ITT de todas las mujeres aleatorizadas (aquellas sin y con infección previa por VPH 16/18) la eficacia vacunal fue de 44,3% (IC95%: 31,7% a 54,6%), con RR=0,557 (IC95%: 0,454 a 0,683, p<0,0001). En un segundo análisis ITT se observó una reducción del RR de 18,4% (IC95%: 7,1% a 28,4%) con RR=0,816 (IC95%: 0,716 a 0,929; p=0,0021) en la tasa global de NIC2/3 o AIS debida a VPH.

13) *Lu et al. (2011)*

Combinaron los resultados de acuerdo a los estudios por tipo de análisis (PP e ITT) y al tipo de virus aislado en las lesiones cervicales. Los datos de eficacia fueron sintetizados utilizando un

modelo de efectos fijos, y la heterogeneidad fue evaluada mediante el estadístico  $I^2$ . Incluyeron siete ensayos clínicos, consolidando un total de 44,142 mujeres.

En la población PP, el RR para la vacunación (incluyó tanto las vacunas univalente, bivalente y quadrivalente) fue de 0,04 (IC95%: 0,01 a 0,11) y de 0,10 (IC95%: 0,03 a 0,38) para la NIC2+ asociada al VPH-16 y el VPH-18, respectivamente. En la población ITT el RR correspondiente a NIC2+ fue de 0,47 (IC95%: 0,36 a 0,61) para VPH16 y de 0,16 (IC95%: 0,08 a 0,34) para VPH18.

La eficacia contra la NIC1+ fue favorable a la vacunación. De igual modo, la vacunación resultó eficaz frente a la infección persistente de 6 meses con VPH16, tanto en la cohorte PP como en la cohorte ITT, RR=0,06, (IC95%: 0,04 a 0,09,  $p<0,0001$ ) y RR=0,15 (IC95%: 0,10 a 0,23,  $p<0,0001$ ), respectivamente. Se observó un efecto profiláctico marginal con los tipos de VPH oncogénicos no contenidos en la vacuna. El riesgo de efectos adversos serios no difirió significativamente del grupo control.

La revisión concluye que, en mujeres jóvenes, las vacunas profilácticas VPH son seguras, bien toleradas y eficaces en prevenir las infecciones persistentes y las enfermedades cervicales asociadas a las cepas de VPH contenidas en la vacuna.

#### 14) *Medeiros et al. (2009)*

En esta revisión de ECA compararon las vacunas VPH frente a placebo en lo que se refiere a eficacia, seguridad e inmunogenicidad. Seis estudios cumplieron los criterios de inclusión, los cuales sumaron un total de 47236 mujeres.

El objetivo principal de esta RS fue valorar la eficacia vacunal en la prevención de lesiones demostradas citológica y/o histopatológicamente. Como objetivo secundario se evaluó la seguridad y la inmunogenicidad de las mismas.

Se generaron dos subgrupos: 1) para la vacuna bivalente y 2) Para la vacuna quadrivalente y univalente. En el primer caso se encontró un OR=0,07 (IC95%: 0,04 a 0,14) para la reducción de lesiones cervicales asociadas a VPH16/18; y en el segundo caso se encontró una reducción de las

---

lesiones de cérvix, vulva, vagina y región anogenital asociadas a VPH 6/11/16/18 de OR=0,38 (IC95%:0,26 a 0,57); en ambos casos por análisis ITT.

---

## DISCUSIÓN

Los estudios analizados muestran la eficacia de la vacunación en reducir los casos incidentes de infección aguda y persistente por VPH. Además, de manera independiente, ambas vacunas demuestran superioridad significativa frente al placebo para la reducción de lesiones cervicales de alto grado (NIC2, fundamentalmente) si se administran antes de la primera exposición al VPH16 o al VPH18; sin embargo, falta evidencia comparativa directa para determinar si alguna de las vacunas tendría una eficacia significativamente superior a la otra sobre dichas lesiones u otros variables de respuesta predefinidas.

A pesar que existen diferencias entre ambas vacunas frente a los genotipos de VPH que protegen (quadivalente: VPH 6/11/16/18 y bivalente: VPH 16/18) y que el tipo de coadyuvante de cada una pudiera relacionarse con el nivel de respuesta inmune; no se han publicado estudios clínicos para definir diferencias significativas en la eficacia entre ambas alternativas, por lo que sólo puede asumirse una eficacia similar cuando se analiza la evidencia en su conjunto. Por lo que emerge la necesidad, de llevar a cabo una comparación indirecta por un meta-análisis, más aun, cuando los meta-análisis publicados no presenta dicho análisis.

**No obstante, los seguimientos que se han hecho a las mujeres vacunadas en ambos casos no sobrepasan los 6 años y, por tanto, la eficacia a largo plazo aún queda por evaluar.**

Sobre la protección cruzada que ofrecerían las vacunas se ha especulado mucho y se ha adjudicado tal efecto al tipo de adyuvante vacunal. Sin embargo, si bien la vacuna bivalente documentó que la producción de anticuerpos confería inmunidad frente a la infección incidental también para VPH45, VPH31 y VPH52 (que en conjunto darían cuenta de un 10% adicional de neoplasias malignas cervicales) y la vacuna cuadrivalente documentó eficacia cruzada frente a VPH31; esta protección cruzada no alcanza el 100% y, más aún, no hay evidencia de que dicho efecto perdure en el tiempo limitándose a mediciones a nivel de inmunogenicidad.

Sobre el límite de edad para la aplicación de la vacuna existe una importante discusión. Al respecto, si bien la vacunación ha sido recomendada para mujeres entre 9 y 26 años, el límite superior estaría determinado finalmente por algunos aspectos culturales propios de cada región en el mundo; esto último considerando que existen culturas donde la vida sexual inicia o termina mucho más tempranamente, lo

que podría respectivamente incrementar o reducir el riesgo de infección por VPH en determinados rangos de edad. No obstante, es preciso mencionar que los ensayos clínicos revisados incluyen mujeres mayores de 15 años, por lo que no podrá realizarse una inferencia directa para mujeres en edades inferiores.

Además, algunos estudios han demostrado eficacia de ambas vacunas más allá de los 26 años. La vacuna cuadrivalente ha mostrado eficacia en prevenir NIC2+ en edades limítrofes como 24 a 25 años. En contraste, la vacuna bivalente, cuando evalúa su eficacia a edades mayores de 26 años, sólo ha publicado datos de inmunogenicidad, principalmente producción de anticuerpos. Sin embargo, debido a que el mismo nivel de anticuerpos induce efectividad contra el desarrollo de NIC2+ en mujeres de 15 a 26 años, podría inferirse que ambas vacunas podrían ser igualmente eficaces a edades mayores.

Si bien los fabricantes han proclamado efectividad en relación al nivel de anticuerpos, concepto conocido como “inmuno-relación” o “immunobridging”, es necesario demostrar la incidencia de enfermedad como variable final para garantizar la efectividad clínica. De tal manera, queda aún por investigar los efectos profilácticos vacunales en edades que escapan al rango de 15 y 26 años.

El seguimiento hecho a los estudios con ambas vacunas demuestra altos niveles de inmunogenicidad por más de 5 años; sin embargo, aún no está claro si habrá necesidad de aumentar una dosis de refuerzo (“*booster*”) para garantizar la eficacia o efectividad clínica en el largo plazo. Si bien el fabricante de la vacuna bivalente demanda que el uso del adyuvante ASO4 determinaría en estudios *in vitro* una memoria inmune de largo plazo más prolongada de la que tendría el adyuvante de la vacuna cuadrivalente, aún no hay pruebas clínicas suficientes para aceptar dicha diferenciación.

Por otro lado, si bien se ha propuesto algún efecto en el aclaramiento viral del VPH cuando se administra la vacuna dentro de los 6 a 12 meses de iniciada la infección, considerando la rápida respuesta inmune celular que también despierta la vacuna, los resultados no respaldan ningún efecto terapéutico sobre las cepas oncogénicas 16 y 18 del VPH.

Adicionalmente, hay que remarcar que si bien los ensayos clínicos evaluados fueron de buena calidad al medirse con la escala Jadad, estos presentan algunos vicios en el análisis que podrían afectar la validez interna de los mismos generando fundamentalmente sesgo de selección puesto que los análisis se centran en subgrupos y no necesariamente en la población inicialmente aleatorizada, esto conlleva a que la asignación aleatoria como proceso para reducir el sesgo de selección al distribuir las variables

homogéneamente entre los grupos de comparación se ponga en riesgo. Además, se ha notado que algunos ensayos presenten fundamentalmente los análisis PP, lo cual supone un efecto negativo sobre la aleatorización inicial y por ende a la validez interna del estudio. En ese sentido, en este informe se ha tratado de documentar los análisis por ITT.

Asimismo, en los meta-análisis publicados la información presentada no realiza una comparación directa entre ambas vacunas. Presentando en un caso datos combinados para las vacunas univalente, tetravalente y bivalente como una sola intervención y las compara frente a placebo; en otro caso realizan una división por subgrupos incluyendo a la univalente en el cálculo combinado de la eficacia de la quadrivalente; y finalmente en otra de ellas solo se incluyen los estudios de la univalente y la quadrivalente. Estos análisis han conllevado a una heterogeneidad importante, por lo que es prudente valorar este aspecto con el advenimiento de próximos estudios que tengan diseños similares. No obstante, hay que remarcar que a pesar de contar estudios de inmunogenicidad de comparación directa (head to head), se adolece de falta de este tipo de estudios que evalúen eficacia clínica, por lo que la evidencia actualmente existe no permite realizar un meta-análisis directo en ese sentido. No obstante, la puesta en marcha de un meta-análisis indirecto podría ser una alternativa válida para efectuar comparaciones más cuantitativas entre ambas vacunas.

Finalmente, considerando que la NIC3+ y carcinoma in situ son los desenlaces de mayor relevancia clínica, la omisión de esta variable de resultado en la mayoría de publicaciones revisadas afecta al impacto que pudiera tener el presente análisis. No obstante, será necesario esperar nuevos estudios con mayor énfasis en tales resultados para robustecer las observaciones preliminares que se anotan en este manuscrito.

## CONCLUSIONES

De acuerdo a evidencia encontrada, la eficacia de ambas vacunas es similar en la reducción de la incidencia de infección persistente por VPH, lesiones cervicales pre-malignas o malignas en mujeres sin infección previa por VPH. Sin embargo, aún no se cuenta con resultados concluyentes sobre carcinoma in situ y cáncer invasivo.

Los estudios desarrollados sobre mujeres previamente infectadas por VPH apuntan a que ambas vacunas no tendrían efecto terapéutico.

Las investigaciones analizadas no incluyen a mujeres menores de 15 años, asimismo, pueden estar afectos a sesgos de selección al analizar por sub-grupo tras la aleatorización inicial. Además, hasta ahora, la información disponible evalúa la eficacia de ambas vacunas por un lapso de 5 a 6 años, subsecuentemente es necesario esperar los resultados de períodos de seguimiento mayores para robustecer la eficacia preventiva en el largo plazo y evaluar la necesidad de una dosis de refuerzo.

Asimismo, no existen estudios primarios que comparen de forma directa la eficacia entre ambas alternativas de vacunación.

Para decidir por alguna de las alternativas dentro del Calendario Nacional de Inmunizaciones, deben evaluarse elementos de costo efectividad, los cuales consideren el costo del programa de vacunación y de las estrategias de tamizaje (Papanicolau, inspección con ácido acético, y DNA-test), así como, el impacto de la carga de enfermedad de las lesiones oncológicas y no oncológicas producidas por VPH. Puesto que en estos dos elementos subyace la diferencia entre las dos vacunas.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Koutsky L, Ault K, Wheeler C, Brown D, Barr E, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; 347: 1645-51.

Mao C, Koutsky L, Ault K, Wheeler C, Brown D, et al. Efficacy of Human Papillomavirus-16 Vaccine to Prevent Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 18–27.

Harper D, Franco E, Wheeler C, Ferris D, Jenkins D, 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

Harper D, Franco E, Wheeler C, Moscicki A, Romanowski B, et al. Sustained efficacy up to 4·5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367: 1247–55.

Villa L, Costa R, Petta C, Andrade R, Ault K, 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: 271–78.

Villa L, Costa R, Petta C, Andrade R, Paavonen J, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *British Journal of Cancer* 2006; 95: 1459–1466.

Paavonen J, Jenkins D, Bosch F, Naud P, Salmerón J, 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, randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 2161–70.

Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler C, Chow S, et al. Efficacy of human papillomavirus (VPH)-16/18 AS04- adjuvanted vaccine against cervical infection and pre-cancer caused by oncogenic VPH types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009; 374: 301–14.

Garland S, Hernandez M, Wheeler C, Perez G, Harper D, et al. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent Anogenital Diseases. *N Engl J Med* 2007; 356: 1928-43.

Koutsky L, et al. (FUTURE II Study Group). Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915-27.

Muñoz N, Monalastas Jr R, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonego J, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24–45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009; 373: 1949–57.

Wheeler C, Kjaer S, Sigurdsson K, Iversen O-E, Hernandez-Avila M, Pérez G, et al. The Impact of Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV; Types 6, 11, 16, and 18) L1 Virus-Like Particle Vaccine on Infection and Disease Due to Oncogenic Nonvaccine HPV Types in Sexually Active Women Aged 16–26 Years. *The Journal of Infectious Diseases* 2009; 199: 936–44.

Brown D, Kjaer S, Sigurdsson K, Iversen O-E, Hernandez-Avila M, et al. The Impact of Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV; Types 6, 11, 16, and 18) L1 Virus-Like Particle Vaccine on Infection and Disease Due to Oncogenic Nonvaccine HPV Types in Generally HPV-Naive Women Aged 16–26 Years. *The Journal of Infectious Diseases* 2009; 199: 926-35.

Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodríguez A, Solomon D, et al. Effect of Human Papillomavirus 16/18 L1 Viruslike Particle Vaccine Among Young Women With Preexisting Infection: A Randomized Trial. *JAMA*. 2007; 298: 743-753.

Lu B, Kumar A, Castellsagué X, Giuliano A. Efficacy and Safety of Prophylactic Vaccines against Cervical VPH Infection and Diseases among Women: A Systematic Review & Meta-Analysis. BMC Infectious Diseases 2011, 11: 13. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/11/13>

Medeiros L, Rosa D, da Rosa M, Bozzetti M, Zanini R. Efficacy of Human Papillomavirus Vaccines: A Systematic Quantitative Review. Int J Gynecol Cancer 2009; 19: 1166-1176.

Ault K et al. (FUTURE II Study Group). Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: A combined analysis of four randomised clinical trials. Lancet 2007; 369: 1861–68.

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? Control Clin Trials 1996;17:1-12.

Pantoja T. “Evaluando la calidad de las revisiones sistemáticas: SURE checklist”. En: Taller de Elaboración de Policy Brief y preparación de diálogos deliberativos. Santiago de Chile, 7 -10 de Marzo del 2011. Washington DC: EvidenceInformed Policy Network (EVIPNET); 2011.



## ANEXOS



**Tabla 1.** Características de los estudios incluidos

	UNIVALENTE	BIVALENTE		CUADRIVALENTE			
<b>Característica</b>	<b>Koutsky et al. (2002)/ Mao et al. (2006)</b>	<b>Harper et al. (2006)/ Harper et al. 2004</b>	<b>Paavonen (2007)/ Paavonen (2009) (PATRICIA)</b>	<b>Villa (2005)/ Villa (2006)</b>	<b>Garland (2007) / Brown (2009)/ Wheeler (2009) (FUTURE I)*</b>	<b>Koutsky (2007)/ Brown (2009) / Wheeler (2009) (FUTURE II)</b>	<b>Muñoz et al. (2009)</b>
N° de sites	16	32	135	5	62	90	38
Países incluidos	1	3	14	5	16	13	7
Período de enrolamiento	10/1998 – 11/1999	11/2003 – 07/2004	05/2004 – 06/2005	No se reporta	01/2002 – 03/2003	06/2002 – 05/2003	06/2004 – 04/2005
Financiamiento	Merck	Glaxo Smith Kline	Glaxo Smith Kline	Merck	Merck	Merck	Merck
Edad de las participantes (años)	16-25	15-25	15-25	16-23	16-24	15-26	24-45
N° de parejas sexuales	≤ 5	≤ 6	≤ 6	≤ 4	≤ 4	≤ 4	Sin restricción
Componente de la vacuna	VPH-16 VLPs	VPH-16/18 VLPs	VPH-16/18 VLPs	VPH-6/11/16/18 VLPs	VPH-6/11/16/18 VLPs	VPH-6/11/16/18 VLPs	VPH-6/11/16/18 VLPs
Cantidad VLP (ug)	40	20/20	20/20	20/40/40/20	20/40/40/20	20/40/40/20	20/40/40/20
Adyuvante vacunal	225 ug AAHS	AS04 (500ug/50ug)	AS04 (500ug/50ug)	225 ug AAHS	225 ug AAHS	225 ug AAHS	225 ug AAHS



Comparador	Placebo	Placebo	Vacuna Hepatitis A	Placebo	Placebo/Placebo + vacuna Hepatitis B	Placebo	Placebo
Adyuvante del comparador	225 ug AAHS	500 ug Al(OH) <sub>3</sub>	500 ug Al(OH) <sub>3</sub>	225 o 450 ug AAHS	225 ug AAHS	225 ug AAHS	225 ug AAHS
Esquema vacunal	Mes 0, 2 y 6	Mes 0, 1 y 6	Mes 0, 1 y 6	Mes 0, 2 y 6	Mes 0, 2 y 6	Mes 0, 2 y 6	Mes 0, 2 y 6
Frecuencia de la prueba VPH-DNA	Intervalo de 6 meses	Intervalo de 6 meses	Intervalo de 6 meses	Intervalo de 6 meses	Intervalo de 6 meses	Intervalo de 6 meses	Intervalo de 6 meses
Frecuencia del test citológico	Intervalo de 6 meses	Intervalo de 6 meses	Intervalo de 12 meses	Intervalo de 6 meses	Intervalo de 6 meses	Intervalo de 12 meses	Intervalo de 6 meses
Duración (meses)	41	Harper1: 27 Harper2: 53	39.4	Villa1: 36 Villa2: 60	36.0	36.0	26.4
End-point primario	Infección persistente por VPH16	Infección incidental de VPH16 y/o 18	NIC2+ asociado a VPH 16/18	Incidencia combinada de infección persistente de 6m, NIC1-3, AIS, verrugas genitales externas y cáncer cervical, vulvar o vaginal asociada a VPH 6,11,16 y/o 18	Incidencia de verrugas genitales, NIC1-3, AIS, y cáncer cervical vulvar o vaginal asociada a VPH 6, 11, 16 y/o 18	NIC2-3, AIS y cáncer cervical asociado a VPH 16 y/o 18	Incidencia combinada de infección persistente de 6m, NIC1-3, AIS, cáncer cervical, vulvar o vaginal, y verrugas genitales asociado con VPH 6, 11, 16 o 18 o con VPH 16 o 18 únicamente
End-point secundario	Infección por VPH16 transitoria o	Infección persistente con	Infección persistente con		Incidencia combinada de	Infección persistente, NIC1-3	Incidencia combinada



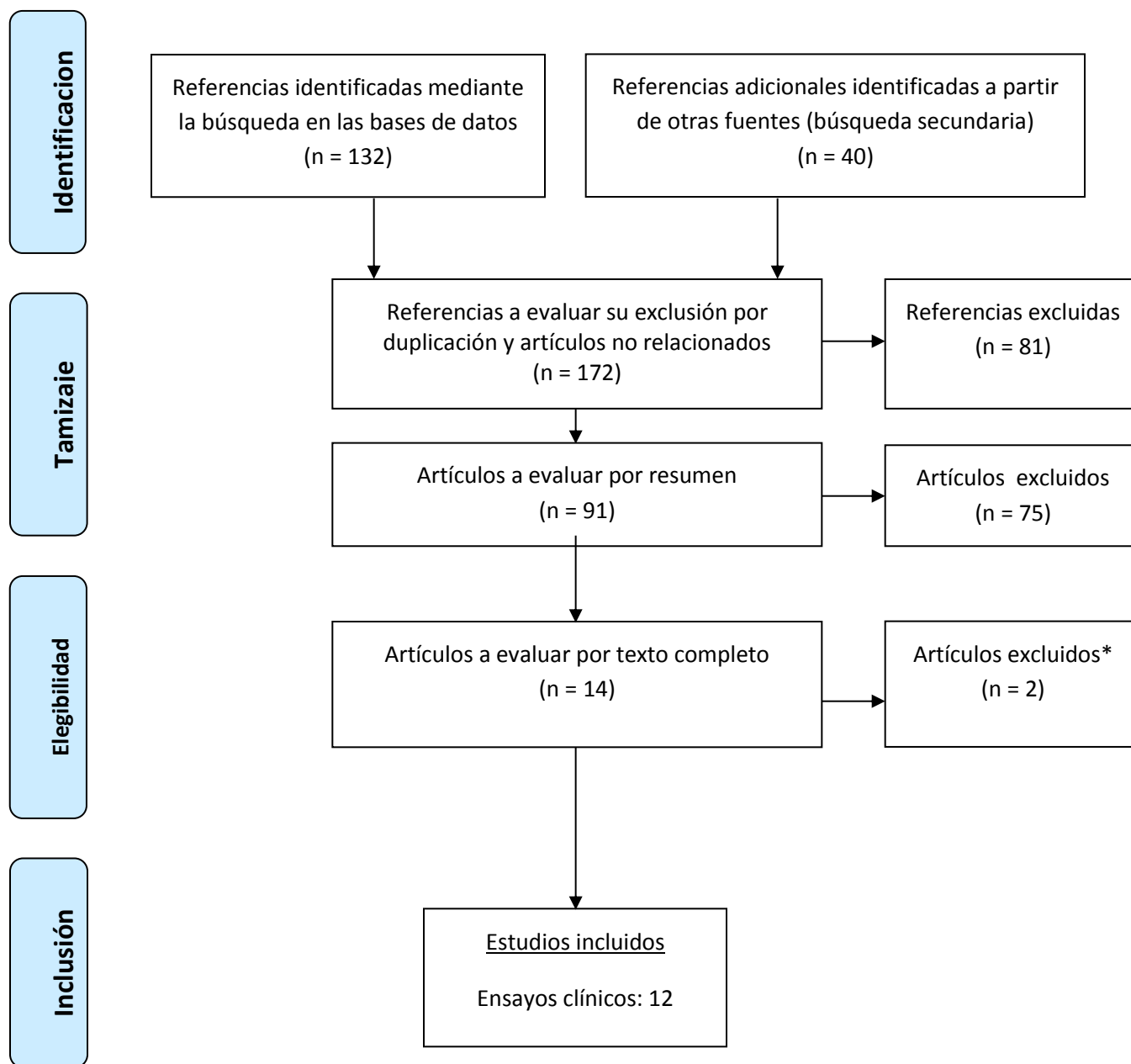
	persistente	VPH16, 18 o 16/18; LSIL, HSIL, NIC1-3 y cáncer asociado a VPH16/18	VPH 16, 18 u otros tipos oncogénicos; NIC1+ asociado a VPH16/18; inmunogenicidad y seguridad		NIC1-3, AIS y cáncer asociado a VPH 16, 11, 16 y/o 18; infección persistente, NIC1-3 y AIS asociado con VPH 31, 33, 45, 52, 58	y AIS asociado con VPH 31, 33, 45, 52, 58	deinfección persistente de 6m, NIC1-3, AIS, cáncer cervical, vulvar o vaginal, o verrugas genitales asociado con VPH 6 u 11
Población PP	Todos los sujetos que recibieron 3 dosis de vacuna/placebo; DNA-negativos para VPH16 en frotis cervical y en biopsia del día 1 al mes 7; seronegativos para VPH16 en el día 1; no violación al protocolo; fueron visitados en el mes 7 dentro de 14-72 días después de 3ra vacuna	Todos los sujetos que recibieron 3 dosis de vacuna/placebo; DNA-negativos para 14 tipos de VPH de alto riesgo en el día 1; citológicamente negativos y seronegativos para VPH16 y 18 en el día 1; no violación al protocolo	Todos los sujetos que recibieron 3 dosis de vacuna/placebo; seronegativos al VPH 16 o 18 en el día 1; DNA-negativos para VPH 16 o 18 en el día 1 y en el mes 6; tuvieron citología normal o de bajo grado en el momento basal; no violaron protocolo	Todos los sujetos que recibieron 3 dosis de vacuna/placebo dentro de 1 año; seronegativos y DNA-negativos para VPH 6, 11, 16 o 18 en el día 1; permanecieron DNA-negativos para el(los) mismo(s) tipo(s) de VPH durante el mes 7; no violaron protocolo	Todos los sujetos que recibieron 3 dosis de vacuna/placebo dentro de 1 año; seronegativos y DNA-negativos para VPH 6, 11, 16 o 18 en el día 1; permanecieron DNA-negativos para el(los) mismo(s) tipo(s) de VPH durante el mes 7; no violaron protocolo	Todos los sujetos que recibieron 3 dosis de vacuna/placebo dentro de 1 año; seronegativos y DNA-negativos para VPH 16 o 18 en el día 1; permanecieron DNA-negativos para el(los) mismo(s) tipo(s) de VPH durante el mes 7; no violaron protocolo	Todos los sujetos que recibieron 3 dosis de vacuna/placebo dentro de 1 año; seronegativos y DNA-negativos en frotis cervicovaginal y/o biopsia para VPH 6, 11, 16 o 18 en el día 1; permanecieron DNA-negativos para el(los) mismo(s) tipo(s) de VPH durante el mes 7; no violaron protocolo; tuvieron 1 o más visitas de seguimiento luego del mes 7
Población ITT / población ITT modificado (ITTM)	ITTM: todos los sujetos que recibieron $\geq 1$ dosis de vacuna/placebo	ITT: todos los sujetos que recibieron $\geq 1$ dosis de vacuna/placebo; DNA-negativo para	ITT: todos los sujetos que recibieron $\geq 1$ dosis de vacuna/placebo; DNA negativos	ITTM: todos los sujetos que recibieron $\geq 1$ dosis de vacuna/placebo; seronegativos y	ITT: todos los sujetos que fueron randomizados, prescindiendo de su status de VPH	ITT: todos los sujetos que fueron randomizados, prescindiendo de su status basal de	ITT: todos los sujetos que recibieron $\geq 1$ dosis de vacuna/placebo;



		14 VPH de alto riesgo en el día 1, tuvieron datos disponibles para medir el outcome	para el VPH 16 o 18 en el día 1; tuvieron datos disponibles para medir el outcome	DNA negativo al VPH 6, 11, 16 o 18 en el día 1.	basal o de evidencia de enfermedad anogenital asociada a VPH.	VPH o de evidencia de neoplasia cervical	tuvieron una o más visitas de seguimiento después del día 1
Asignación	Adecuado	Adecuado	Adecuado	Adecuado	Adecuado	Adecuado	Adecuado
Cegamiento	Adecuado	Adecuado	Adecuado	Adecuado	Adecuado	Adecuado	Adecuado
Se reportó seguimiento de las pérdidas o abandonos	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Eficacia esperada (1-RR)	0.75	0.70	0.85	0.80	0.80	0.80-0.90	0.80
Se realizó cálculo muestral	SI $\alpha = 0.05$ (1-cola) $\beta = 0.10$	SI $\alpha = 0.05$ (2-colas) $\beta = 0.20$	SI $\alpha = 0.05$ (2-colas) $\beta = 0.06$	SI $\alpha = 0.05$ (2-colas) $\beta = 0.10$	SI $\alpha = 0.0125$ (1-cola) $\beta = 0.09$	SI $\alpha = 0.02055$ (1-cola) $\beta = 0.10$	SI $\alpha = --$ $\beta = 0.13$

\* Brown et al. y Wheeler et al., desarrollan un análisis tanto para FUTURE I y FUTURE II.





\* Fueron revisiones sistemáticas las cuales incluían varios ensayos clínicos presentados, por lo que fueron analizadas de forma separada.

Figura 1. Diagrama de flujo para el tamizaje de las referencias