

## **INFORME ULTRARRÁPIDO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA**

# **VACUNA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO: SEGURIDAD Y EFICACIA**

### **PROGRAMA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA- ANMAT**

**Fecha de realización: 11/12/2017**

**Fecha de última actualización: 30/07/2017**

**Código interno: IURETS 0016\_20171128\_ANMAT**

## ÍNDICE

RESUMEN PARA LA COMUNIDAD	3
RESUMEN EJECUTIVO	8
CONTEXTO	11
INTRODUCCIÓN	12
INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA	13
TECNOLOGÍA	14
OBJETIVO	16
BÚSQUEDA Y ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA	16
RESULTADOS Y CONCLUSIONES	18
DISCUSIÓN	51
CONCLUSIONES	57
RECOMENDACIÓN	59
CONFLICTO DE INTERESES	60
BIBLIOGRAFÍA	61

## RESUMEN PARA LA COMUNIDAD

La infección por los virus del papiloma humano (HPV) es la infección viral más frecuente del aparato genital que pueden causar lesiones en hombres y mujeres, que se transmiten por contacto sexual directo de la piel y de las mucosas de personas infectadas a la piel y mucosas de sus compañeras sexuales ya sea por sexo vaginal, oral y anal.

La familia del HPV cuenta con más de 120 tipos de virus que, en función de su potencial de generar algún tipo de cáncer, se clasifican en tipos de alto y bajo riesgo oncogénico. El paradigma de los primeros lo constituyen los tipos de HPV 16 y 18 y el de los segundos los tipos 6 y 11.

Los de bajo riesgo están comúnmente presentes en las lesiones benignas que causan verrugas en mujeres y hombres, en la piel alrededor de los genitales y el ano con mínimo riesgo de progresión maligna. Los de alto riesgo pueden producir cáncer.

Aunque la mayoría de las infecciones no producen síntomas ni enfermedad y se resuelven espontáneamente, la infección persistente por genotipos de HPV de alto riesgo, si no se detecta y se trata adecuadamente, puede progresar hasta convertirse en un carcinoma invasor en el lugar de la infección, principalmente en carcinoma del cuello uterino. También están implicados en los cánceres de ano, orofaringe, vulva, vagina y el pene.

En nuestro país, se producen unos 5.000 casos por año de neoplasias cervicales invasoras que se relacionan con la muerte de unas 1.700 mujeres por año, mientras que a nivel mundial se producen aproximadamente 475.000 casos nuevos por año con 230.000 muertes anuales.

Los riesgos de contraer una infección por el HPV se incrementan en forma significativa cuando se mantienen relaciones sexuales con múltiples parejas sin utilizar preservativos. Otros factores de riesgos son la utilización de anticonceptivos sin barrera ya que no evitan el contacto entre las mucosas, las infecciones del aparato genital de transmisión sexual que pueden afectar la inmunidad local y además el tabaquismo aumenta el riesgo de cáncer de cuello uterino.

El preservativo masculino reduce en forma significativa y eficaz la probabilidad de transmisión del HPV pero a veces no son totalmente efectivos para evitar el contagio, entre otras razones porque no cubren todas las áreas corporales que pueden estar infectadas.

Las vacunas incorporadas al calendario oficial en nuestro país para prevenir la infección y las lesiones producidas por el HPV fueron: la bivalente, que cubre contra los tipos que tienen potencialidad para producir cáncer como el 16 y el 18 y luego la tetravalente, que también cubre los tipos 6 y 11, responsables de las verrugas genitales y en otras localizaciones. Las vacunas administradas por vía intramuscular producen una fuerte respuesta inmunitaria, que generan anticuerpos neutralizantes contra los tipos incluidos en la vacuna.

Estas vacunas para la prevención del HPV son avaladas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Ministerio de Salud Pública de la Nación Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) y sociedades científicas nacionales e internacionales, con elevada evidencia científica de ser muy segura y eficaz.

El riesgo de exposición al HPV persiste durante toda la vida sexual, y las enfermedades relacionadas con el HPV siguen siendo una fuente importante de morbilidad y mortalidad, sobre todo en mujeres y tanto en las naciones en desarrollo como en las desarrolladas.

La vacuna contra el HPV fue incorporada al calendario nacional de vacunación en el año 2011, destinada a las niñas de 11 años nacidas a partir del año 2000, con el propósito de disminuir la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino. Posteriormente, fue incluida para los varones a los 11 años de edad nacidos a partir del año 2006.

Se estableció continuar con la estrategia de vacunación de varones y mujeres de 11 a 26 años que vivan con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y quienes hayan sido trasplantados (órganos sólidos o células hematopoyéticas) con esquema de 3 dosis (0, 2 y 6 meses).

En el año 2014, se definió la transición de vacuna bivalente a cuadrivalente, con el beneficio adicional de prevención de verrugas genitales. En el año 2015, considerando la evidencia científica disponible con respecto a inmunogenicidad y eficacia del esquema de dos dosis, las coberturas nacionales, las recomendaciones internacionales y las nacionales, se decidió simplificar el esquema a dos dosis con intervalo de 6 meses entre la primera y segunda dosis (0-6 meses).

Si la segunda dosis fue administrada antes de los 6 meses, deberá aplicarse una tercera dosis respetando los intervalos mínimos (4 semanas entre 1ª y 2ª dosis, 12 semanas entre 2ª y 3ª dosis).

Este esquema está indicado si se inicia la vacunación antes de los 14 años. En caso de iniciar un esquema atrasado en niñas mayores de 14 años, deberán recibir tres dosis (0-2-6 meses)

El efecto de la vacuna es profiláctico o preventivo, y no tienen efectos terapéuticos sobre las infecciones por HPV activas o lesiones preexistentes.

Por los tipos de HPV contenidos en las vacunas, éstas logran su mayor eficacia para prevenir la infección cuando se administran antes del inicio de la actividad sexual. Además, tienen cierta eficacia de protección sobre algunos tipos oncogénicos no incluidos en la vacuna. Es importante lograr que reciban la vacuna la mayor cantidad de personas posible, ya que de esta manera se puede reducir la cantidad de individuos infectados por estos virus y genera además una protección de los individuos que no han recibido la vacuna.

El primer impacto de la vacuna se observa en las infecciones del tracto genital y en las verrugas genitales que tienen periodos más cortos de incubación para manifestarse, mientras que los efectos sobre lesiones cervicales tardan más tiempo en desarrollarse.

Los estudios han informado de una elevada eficacia en la prevención de la infección a los 6 y a los 12 meses de recibida la primera dosis de la vacuna, con cifras que oscilaron entre el 67 al 100%. La eficacia en la prevención de la neoplasia cervical intraepitelial (CIN1+ y CIN2+) fue elevada, con cifras que fluctuaron entre el 78,2% y el 100%

El impacto de la eficacia se ve reflejado en la disminución de la prevalencia (índice de individuos que padecen cierta enfermedad dentro del total de un determinado grupo de personas) de estas lesiones, siendo mayor en los países cuanto mayor sea la aceptación y adherencia a la vacuna.

El mayor impacto de la aplicación de la vacuna se observó cuando la misma fue administrada antes de la exposición al virus del papiloma humano.

En Australia se observó una disminución de las verrugas genitales en hombres jóvenes no vacunados, lo cual también demuestra el impacto de la implementación de la vacuna.

Las vacunas han sido recibidas por millones de personas. Hasta diciembre de 2015 se administraron más de 205 millones de dosis de la vacuna cuadrivalente y hasta ahora no se han registrados efectos secundarios graves causados por las mismas. El evento adverso más común es una pequeña dolencia en el sitio de la inyección, similar al que se experimenta con otras vacunas.

Las vacunas tienen un alto perfil de seguridad, con un balance riesgo/beneficio muy positivo a favor del beneficio.

## **Conclusiones**

La vacuna contra el HPV es un instrumento de prevención primaria, pero no elimina la necesidad de realizar controles para la detección de cambios precancerosos en las células del cuello uterino.

La vacuna es gratuita, obligatoria, eficaz y segura. Protege contra las lesiones benignas como las verrugas genitales y la mayor parte de los tipos de virus del HPV que producen lesiones premalignas, que de no ser diagnosticadas y tratadas oportunamente pueden progresar hasta convertirse en un cáncer invasor de cuello uterino.

## **RESUMEN EJECUTIVO**

### **INTRODUCCIÓN**

Las infecciones del virus del papiloma humano (HPV) se transmiten principalmente por vía sexual, siendo su transmisión elevada; la mayor parte las infecciones son transitorias y benignas. Los tipos 6 y 11 son responsables de las lesiones de bajo grado y del 80% de las verrugas genitales, mientras que la infección persistente en las mujeres por los tipos oncogénicos de HPV (casi siempre los 16 y 18) pueden provocar lesiones precancerosas que si no se tratan son susceptibles de progresar a cáncer de cuello uterino<sup>1</sup>.

También la infección por el HPV puede ser responsable del 90% de los cánceres de ano, 70% de los de vagina, 50% de pene, 40% de vulva y del 13 al 72% de los cánceres orofaríngeos.

Con respecto a generaciones anteriores, cada vez es más precoz el inicio de las relaciones sexuales, con un número más elevado de compañeros sexuales. Estas nuevas conductas pueden contribuir al aumento de la prevalencia de la infección por el HPV<sup>2</sup>.

La familia del HPV cuenta con más de 120 tipos víricos que, en función de su patogenia oncológica, se clasifican en tipos de alto y bajo riesgo oncogénico. El paradigma de los primeros lo constituyen los tipos 16 y 18 y el de los segundos los tipos 6 y 11<sup>3</sup>.

Se estima que 527.624 nuevos casos de cáncer cervical se diagnostican anualmente en el mundo, y aproximadamente ocurren 265.672 muertes por año, siendo la segunda causa de muerte a nivel mundial entre los 15 a 44 años<sup>4</sup>.

En la Argentina se diagnostican 5.000 casos nuevos por año de neoplasias cervicales invasoras y 1.800 mueren por año por cáncer cervicouterino<sup>5</sup>.

En este contexto, se han introducidos las vacunas contra el HPV, con el propósito de disminuir la incidencia y mortalidad por cáncer cérvico-uterino.

En la Argentina, la vacuna contra el virus del papiloma humano fue incorporada al calendario nacional de vacunación en el año 2011, destinada a las niñas de 11 años nacidas a partir del año 2000. Posteriormente, fue incluida también para los varones de 11 años de edad<sup>10</sup>.

## **Objetivo**

Evaluar la eficacia y seguridad de las vacunas bivalente y cuadrivalente del HPV en la prevención de las infecciones y verrugas anogenitales, de la neoplasia epitelial cervical y del cáncer de cuello uterino.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica utilizando las siguientes palabras claves:

Efficacy and safety of the human papillomavirus (HPV) vaccine

Se exploraron las siguientes bases de datos: Cochrane library, Pub Med, Trip Database y se realizaron búsquedas secundarias. Se seleccionaron revisiones sistemáticas, meta-análisis e investigaciones clínicas controladas aleatorizadas publicadas en los últimos 5 años.

Se incluyeron 14 estudios: 1 meta-análisis, 1 revisión sistemática, 7 ensayos clínicos controlados y 5 estudios de seguimiento de 5 ensayos controlados previos publicados entre los años 2012 y 2017, que evaluaran eficacia y seguridad de las vacunas bivalente y/o cuadrivalente para el virus del papiloma humano.

## RESULTADOS

Cortés<sup>7</sup> refiere que la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda utilizar al CIN2+ y a la persistencia de la infección por HPV como variables subrogadas de eficacia ante la imposibilidad ética y metodológica de establecer el cáncer de cuello uterino como variable final de la eficacia en los ensayos.

La medida del efecto utilizada para evaluar la eficacia de la vacuna fue la reducción del riesgo relativo (RRR)

El concepto de infección persistente se basa en el momento del seguimiento, en el cual aparece el incremento significativo de riesgo de desarrollar CIN2+, que informaciones recientes lo sitúan por arriba de los 12 meses de infección.

De acuerdo a estas recomendaciones, comentaremos fundamentalmente dichos puntos finales que evalúan la eficacia de los estudios incluidos en esta evaluación.

La eficacia en la prevención de la infección, a los 12 meses de la dosis inicial de la vacuna, fue elevada con cifras que oscilaron entre el 83% en el estudio de Zhu<sup>12</sup> y del 100% en el estudio de Naud<sup>17</sup>.

La eficacia en la prevención del CIN2+ fue elevada con 78,2% en el estudio de wheler<sup>13</sup> como la más baja, y alcanzando el 100% en varios de los estudios incluidos<sup>14, 15, 17, 22</sup>.

Con respecto al rango etario en el cual los participantes recibieron la vacuna fue amplio: desde los 14 a 25 años en el estudio de Naud<sup>17</sup>, hasta el estudio de Skinner<sup>15</sup>, donde los autores administraban las vacunas a mujeres mayores de 25 años, alcanzando incluso a mujeres con edades iguales o mayores de 46 años de edad.

También existieron diferencias en los períodos de seguimiento de los participantes: oscilaron en la mayoría de ellos alrededor de los 4 años, mientras que en el de Roteli-Martins<sup>22</sup> el seguimiento fue de 8,4 años y en el de Naud<sup>17</sup> llegó a los 9,4 años.

Estos estudios mostraron una elevada eficacia con respecto a los puntos finales propuestos por la OMS.

También fueron evaluados otros puntos finales que informaron elevada eficacia en la prevención del CIN1+, LSIL, Y HSIL, todos con cifras que oscilaron entre el 80<sup>13</sup> al 100%<sup>11, 12, 15, 17</sup>. Además, se observaron cierto tipo de protección cruzada contra otros tipos oncogénicos de HPV no contenidos en la vacuna<sup>18</sup>



Posteriormente a la introducción de la vacuna cuadrivalente, se ha observado una disminución de la prevalencia de infecciones vaginales, cervicales, verrugas genitales, anomalías citológicas de bajo y alto grado, anormalidades histológicas como CIN2, CIN3 y adenocarcinoma in situ (AIS) por los tipos de HPV-6/11/16/18<sup>2</sup>.

Naud<sup>17</sup> pronostica la persistencia a largo plazo de los anticuerpos, utilizando los datos de seguimiento de hasta 113 meses, a través de un modelo de piezas que tiene en cuenta la disminución de los anticuerpos a lo largo del tiempo. Predice que los mismos se mantendrán por arriba de los niveles alcanzados durante la infección natural, con una duración de 32,3 años y 20,5 años para los anticuerpos anti-HPV-16 y anti-HPV-18, respectivamente

A pesar del perfil de seguridad demostrado durante la última década, algunas experiencias adversas han causado dificultad en la implementación de los programas de vacunación en algunos países.

Los eventos adversos graves (como anafilaxia, síndrome de Guillain-Barre, convulsiones o tromboembolismo) crearon preocupación y alarma y fueron estudiados detalladamente, y no se ha demostrado ninguna asociación con la vacuna o que tengan una aparición con mayor frecuencia que las tasas esperadas. Con respecto al síndrome de dolor regional complejo (CRPS) y el síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS) el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC) ha concluido que los datos disponibles no apoyan que la vacuna del HPV pueda ser la responsable de la ocurrencia de estos síndromes<sup>27</sup>.

Los estudios evaluados incluyen revisiones sistemáticas, meta-análisis, investigaciones clínicas controladas y estudios de seguimiento de ensayos clínicos realizados previamente, que representan los niveles más altos en la escala de las evidencias científicas y cuyos resultados informan una elevada protección contra las lesiones producidas por el HPV. Sus conclusiones concuerdan con las recomendaciones de la OMS<sup>6</sup>, del Ministerio de Salud Pública de la República Argentina<sup>10</sup>, y con diversas agencias de evaluación de tecnologías sanitarias de las más reconocidas mundialmente como la EMA<sup>29</sup>, FDA<sup>28</sup>, AETNA<sup>30</sup> Australiana<sup>31</sup> y Canadiense<sup>32</sup>.

## CONCLUSIÓN

Los resultados de los estudios incluidos fueron notablemente consistentes entre ellos, mostrando una elevada eficacia en la prevención de lesiones asociadas a la infección por los tipos de HPV-6/11/16/18 y también una elevada inmunogenicidad, con tasas de seroconversión próximas al 100% y con títulos de anticuerpos superiores a los logrados a través de la infección natural<sup>27</sup>. Las vacunas demuestran un alto perfil de seguridad, con un balance riesgo beneficio positivo<sup>27</sup>. Estos resultados se traducen en la prevención de la infección, de lesiones precancerosas, de lesiones neoplásicas cervicales, vaginales, vulvares y de las verrugas anogenitales.

Confiere además, cierta protección cruzada contra otros serotipos no incluidos en la vacuna.



## RECOMENDACIÓN

Fuerte para el uso de la vacuna del HPV cuadrivalente para la prevención de las lesiones producidas por estos tipos de HPV.

Seguir el calendario oficial de vacunación del Ministerio de Salud.

## CONTEXTO

Las infecciones producidas por el virus del papiloma humano (HPV), acrónimo del inglés de human papilloma virus, se transmiten principalmente por vía sexual; su transmisión es elevada, y la mayor parte de las infecciones son transitorias y benignas. Los tipos 6 y 11 son responsables de las lesiones de bajo grado y de cerca del 80% de las verrugas genitales, mientras que la infección persistente en las mujeres por los tipos oncogénicos de HPV, casi siempre por los tipos 16 y 18, pueden provocar lesiones precancerosas, que si no se tratan son susceptibles de progresar a cáncer de cuello uterino<sup>1</sup>.

También la infección por el HPV puede ser responsable del 90% de los cánceres de ano, 70% de los de vagina, 50% de pene, 40% de vulva y del 13 al 72% de los cánceres orofaríngeos<sup>2</sup>.

Con respecto a generaciones anteriores, cada vez es más precoz el inicio de las relaciones sexuales, con un número más elevado de compañeros sexuales, y estas nuevas conductas pueden contribuir al aumento de la prevalencia de la infección por el HPV.

La familia del HPV cuenta con más de 120 tipos víricos; de ellos, 40 genotipos infectan el tracto anogenital humano y 12 genotipos han sido identificados como carcinógenos (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59), en particular los genotipos 16 y 18, que son responsables de la mayoría de la enfermedad del tracto genital<sup>3</sup>.

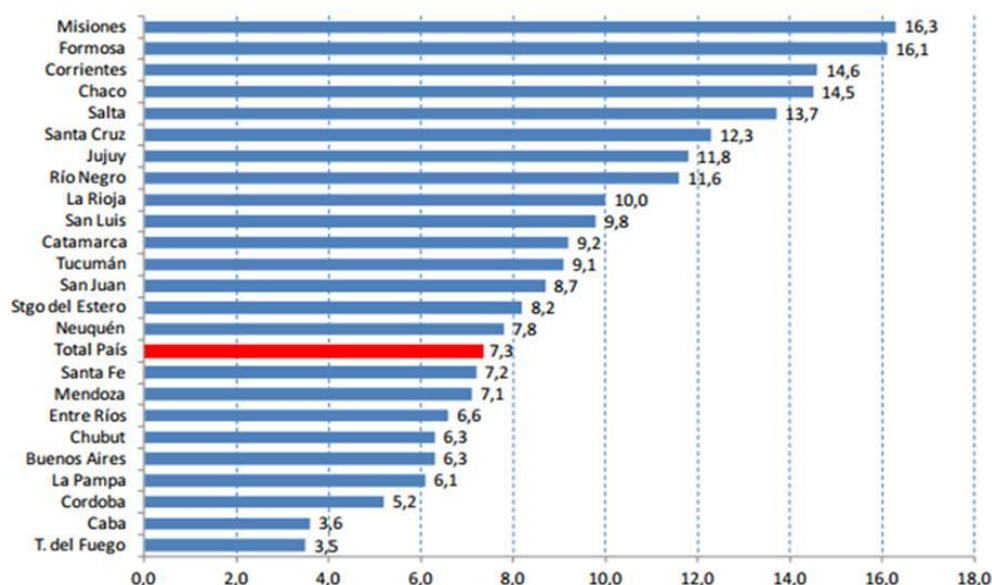
Se estima que 527.624 nuevos casos de cáncer cervical se diagnostican anualmente en el mundo y aproximadamente ocurren 265.672 muertes por año, siendo la segunda causa de muerte a nivel mundial entre los 15 y los 44 años de edad<sup>4</sup>.

En la Argentina se producen 5.000 casos nuevos por año de neoplasias cervicales invasoras y mueren 1.700 mujeres por año<sup>5</sup>.

El mundo tiene una población de 2.784 millones de mujeres mayores de 15 años que están en riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino<sup>4</sup>.

Las tasas de mortalidad pueden llegar a ser 18 veces mayores en diferentes regiones del mundo, desde menos de 2 por 100.000 mujeres en los países industrializados hasta más de 28 por cada 100.000 mujeres en algunos países en desarrollo<sup>6</sup>.

Figura 1: Mortalidad por cáncer de cuello uterino, cada 100.000 mujeres. Argentina, 2008-2010.



Fuente: Datos de mortalidad de la DEIS. SIVER- Instituto Nacional del Cáncer, Ministerio de Salud de la Nación.

## INTRODUCCIÓN

La infección por los virus del papiloma humano es la infección vírica más frecuente del aparato genital, y causa una serie de enfermedades en mujeres y varones entre las que se encuentran lesiones precancerosas que pueden progresar hasta volverse cancerosas. Aunque la mayoría de las infecciones no producen síntomas ni enfermedad y se resuelven espontáneamente, la infección persistente por genotipos de HPV de alto riesgo, si no se detecta y se trata adecuadamente, puede progresar hasta convertirse en un carcinoma invasor en el lugar de la infección, principalmente en carcinoma del aparato genital<sup>1</sup>.

El concepto de infección persistente se caracteriza por la presencia de ADN de un tipo específico de HPV en muestras clínico-biológicas repetidas a lo largo de un cierto periodo que suele ser de 6 meses. Éstas pueden progresar hasta transformarse en lesiones intraepiteliales escamosas premalignas, clasificadas histológicamente como "neoplasias intraepiteliales cervicales" (CIN) que se subdividen en 3 categorías CIN1: displasia leve, CIN 2 displasia de moderadas a marcadas y CIN 3, que comprende a las displasias intensas hasta el adenocarcinoma in situ (AIS)<sup>1</sup>.

Cortés<sup>7</sup> refiere que el momento del seguimiento en el cual aparece el incremento significativo del riesgo de desarrollar CIN2+ se sitúa por arriba de los 12 meses de infección.

El intervalo de tiempo transcurrido entre una infección por HPV de alto riesgo hasta progresar a carcinoma suele ser de unos 10 años o más.

Las infecciones provocadas por los tipos de HPV de bajo riesgo producen verrugas anogenitales en las mujeres y en los varones. La mediana de tiempo transcurrido desde la infección por los serotipos de HPV-6/11 y el desarrollo de verrugas anogenitales son de 11 a 12 meses en los varones y de 5 a 6 meses en las mujeres. Estos tipos pueden causar una rara enfermedad conocida como papilomatosis respiratoria recurrente, en las que se forman verrugas en la laringe u otras partes de las vías respiratorias, y afecta sobre todo a los menores de 5 años (papilomatosis recurrente de inicio juvenil) o a personas que están en la tercera década de la vida (papilomatosis recurrente de inicio en la edad adulta)<sup>1</sup>.

La mediana de tiempo transcurrido desde la infección hasta la seroconversión es de unos 8 a 12 meses, aunque la respuesta varía según la persona y el tipo del HPV<sup>1</sup>.

La infección por HPV es considerada como la enfermedad de transmisión sexual más frecuente en el mundo<sup>8</sup>.

### **INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA**

La familia del HPV, en función de su patogenia oncológica, se clasifica en genotipos de alto y bajo riesgo oncogénico. El paradigma de los primeros lo constituyen los genotipos de HPV 16 y 18, y el de los segundos los genotipos 6 y 11<sup>9</sup>.

La prevalencia a nivel mundial en mujeres con citología normal se estima en el 11,7%. La mayor prevalencia ajustada se encuentran en las regiones de África subsahariana -24%- (IC95% 23,1-25,0%), América Latina y el Caribe -16,1%- (IC95% 15,8-16,4%), Europa del Este -14,2%- (IC95% 14,1-14,4%) y Asia sudoriental -14%- (IC95% 13,0-15,0)<sup>1</sup>.

La prevalencia del HPV alcanzó su punto máximo a edades más jóvenes (<25 años) con una prevalencia de 21,8% (IC95% 21,3-22,3% crudo) y 24,0% (IC95% 23,5-24,5%, ajustado) con una meseta de prevalencia más baja en edades medias. En América Central y del Sur se registró una mayor prevalencia en edades más avanzadas (≥45 años)<sup>1</sup>.

En algunos países de bajos ingresos de Asia y África, la prevalencia del HPV es muy similar en las mujeres de todos los grupos etarios.

Los tipos de HPV 16/18 eran los más frecuentes en el mundo. El tipo 16 era el más frecuente en todas las regiones, y el tipo 18 y otros tipos oncogénicos como los 31,39,51,52,56,58 y 59 tenían una prevalencia similar y formaban parte de los HPV más comunes después del HPV-16<sup>1</sup>.

Las mujeres infectadas por un tipo de HPV pueden estar coinfectadas o ser posteriormente infectadas por varios tipos capaces de provocar lesiones cervicouterinas<sup>1</sup>.

La prevalencia del HPV en varones del África subsahariana, cualquiera fuera su tipo, varía entre el 19,1 y el 100%. La prevalencia conjunta estimada de HPV de cualquier tipo era del 78,2% (IC95% 54,2 a 91,6) en varones seropositivos para el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y del 49,4% (IC95% 30,4 a 68,6) entre los HIV negativos<sup>1</sup>.

La prevalencia en los varones, en un ensayo realizado en 18 países de África, la región de Asia y el Pacífico, Europa, América Latina y América del Norte, por cualquier tipo de HPV era del 18,7% en el pene, 13,1% en el escroto 7,9% en el periné o la región perianal y del 20,1% de cualquier localización. La prevalencia era mayor en varones africanos y menor en varones de la región de Asia y el Pacífico<sup>1</sup>.

El riesgo de desarrollar un carcinoma escamoso del cuello uterino es 400 veces mayor después de una infección por HPV-16, y cerca del 250 veces mayor tras una infección por HPV-18, en comparación con las que presentan las mujeres no infectadas<sup>1</sup>. La gran mayoría de estos cánceres (más del 80%) se presentan en regiones menos desarrolladas<sup>1</sup>.

Las infecciones anogenitales por HPV pueden provocar neoplasias malignas o tumores benignos de la piel o mucosas en varones y mujeres, como por ejemplo condilomas anogenitales. Aunque una gran cantidad de tipos de HPV pueden provocarlos, los tipos 6 y 11 son los responsables del 90% de los casos<sup>1</sup>.

La infección por tipos específicos de HPV es causa de una proporción de cánceres de ano, orofaringe, vulva, vagina y pene. Las tasas de incidencia de estos cánceres son muy inferiores a las del cáncer de cuello<sup>1</sup>.

## TECNOLOGÍA

Existen 3 vacunas para la profilaxis del HPV dirigidas contra los genotipos de alto riesgo, las cuales están disponibles en muchos países para la prevención de la enfermedad relacionada con el HPV. La primera vacuna aprobada fue la cuadrivalente en el año 2006, en México, y la bivalente en el año 2007, en Australia.

En marzo del año 2017, 71 países (37%) introdujeron la vacuna del HPV en su programa nacional de inmunización para niñas de 11 años y 11 países (6%) también para los niños<sup>6</sup>.

En la Argentina la vacuna contra el HPV fue incorporada al calendario nacional de vacunación en el año 2011, destinada a las niñas de 11 años nacidas a partir del año 2000, con el propósito de disminuir la incidencia y mortalidad por cáncer cérvico-uterino. Posteriormente, fue incluida para los varones a los 11 años de edad<sup>10</sup>.

Se continuará con la estrategia de vacunación de varones y mujeres de 11 a 26 años que sean seropositivos para el HIV y quienes hayan sido trasplantados (órganos sólidos o células hematopoyéticas) con esquema de 3 dosis (0, 2 y 6 meses)<sup>10</sup>.

En el año 2014, en la Argentina se definió la transición de vacuna bivalente a cuadrivalente, con el beneficio adicional de prevención de verrugas genitales. En el año 2015, considerando la evidencia científica disponible con respecto a inmunogenicidad y eficacia del esquema de dos dosis, las coberturas nacionales y las recomendaciones internacionales, se decidió simplificar el esquema a dos dosis, con intervalo de 6 meses entre la primera y la segunda dosis (0-6 meses)<sup>10</sup>.

Si la segunda dosis fue administrada antes de los 6 meses, deberá aplicarse una tercera dosis respetando los intervalos mínimos (4 semanas entre 1ª y 2ª dosis, 12 semanas entre 2ª y 3ª dosis)<sup>10</sup>.

Este esquema se indicará si se inicia antes de los 14 años. En caso de iniciar un esquema atrasado en niñas mayores de 14 años, deberán recibir tres dosis (0-2-6 meses)<sup>10</sup>.

La vacuna cuadrivalente se prepara a partir de partículas similares al virus (VLP) altamente purificadas de la proteína L1 de la cápside mayor del HPV para cada uno de los tipos (6, 11, 16 y 18) obtenidos a partir de cultivos de fermentación en células de levaduras (*Saccharomyces cerevisiae*) por tecnología de ADN recombinante<sup>10</sup>.

Las VLP son morfológicamente idénticas a los viriones del HPV nativos, siendo la única diferencia la falta de material genético del virus. Las VLP purificadas se las utiliza como antígenos y resultan ser altamente inmunogénicas cuando son presentadas al sistema inmunitario<sup>11</sup>.

Las VLP carecen de capacidad infectiva, replicativa y oncogénica al no poseer ADN viral<sup>7</sup>.

### Composición de la vacuna tetraivalente<sup>10</sup>

Proteína L1 del papiloma humano tipo 6	20 mcg
Proteína L1 del papiloma humano tipo 11	40 mcg
Proteína L1 del papiloma humano tipo 16	40 mcg
Proteína L1 del papiloma humano tipo 18	20 mcg
Aluminio (como adyuvante sulfato de hidrosfofato de aluminio amorfo)	225 mcg
Cloruro de sodio	9,56 mcg
L-histidina	0,78 mcg
Polisorbato 80	50 mcg
Borato de sodio	35 mcg

### Composición de la vacuna bivalente<sup>7</sup>

Proteína L1 del papiloma humano tipo 16	20 mcg
Proteína L1 del papiloma humano tipo 18	20 mcg
Adyuvada con AS04 que contiene: Hidróxido de aluminio $Al(OH_3)$ Monofosforil lipídico A (MLP)	500 mcg 50 mcg

Vía de administración: Intramuscular en el deltoides.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable por vía intramuscular.

Presentaciones: Vial monodosis de 0,5 ml<sup>9</sup>.

## OBJETIVO Y PREGUNTA

Evaluar la eficacia y seguridad de las vacunas bivalente y cuádrivalente del HPV en la prevención de las infecciones y verrugas anogenitales, de la neoplasia epitelial cervical y del cáncer de cuello uterino.

## METODOLOGÍA

### Búsqueda y análisis de la evidencia científica

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica utilizando las siguientes palabras claves:

(Efficacy [All Fields] AND ("safety"[MeSH Terms] OR "safety"[All Fields]) AND ("papillomaviridae"[MeSH Terms] OR "papillomaviridae"[All Fields] OR ("human"[All Fields] AND "papillomavirus"[All Fields]) OR "human papillomavirus"[All Fields])) AND HPV[All Fields] AND ("vaccines"[MeSH Terms] OR "vaccines"[All Fields] OR "vaccine"[All Fields]) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND "loattrfree full text"[sb] AND "2012/03/18"[PDat] : "2017/03/16"[PDat])

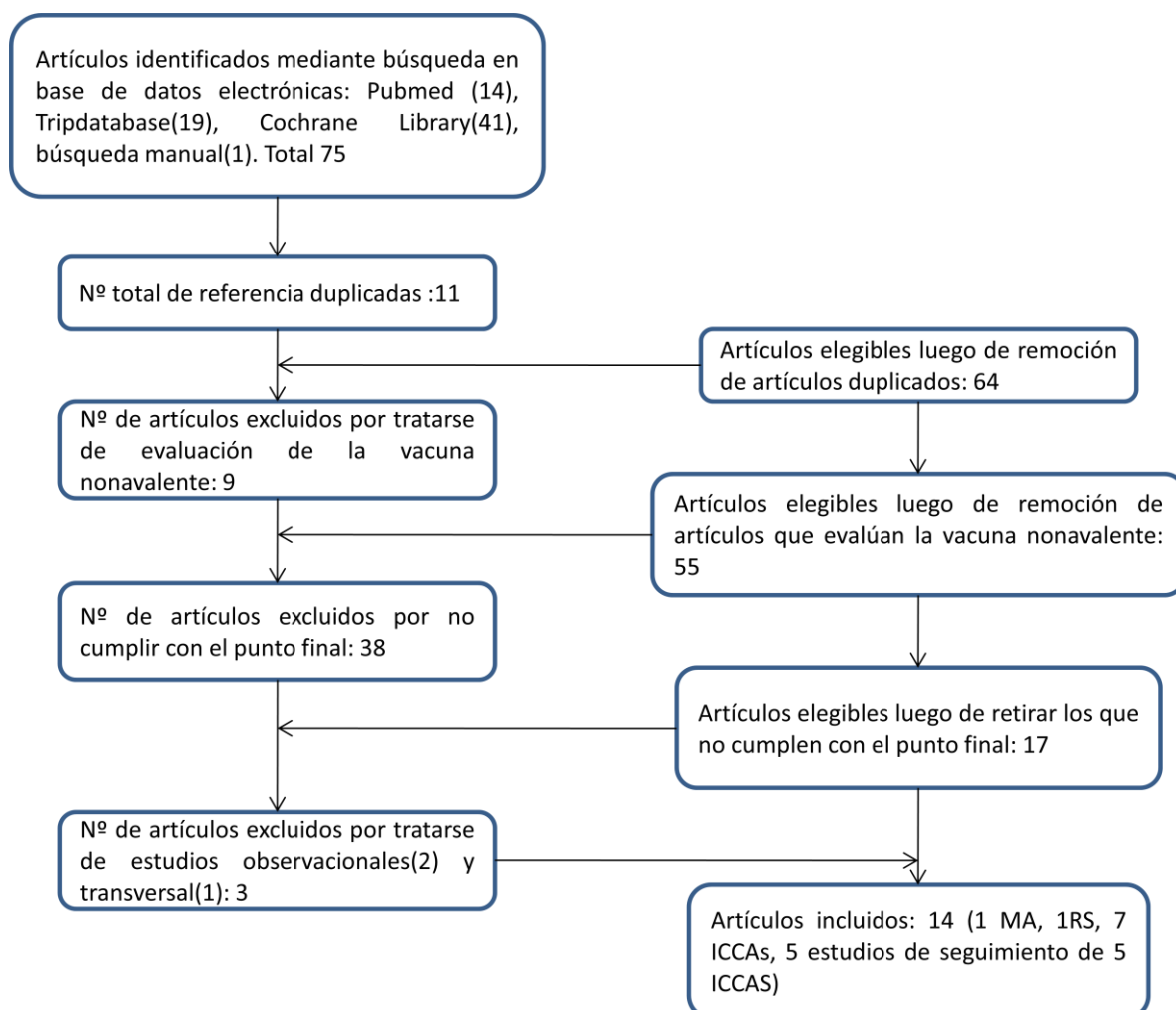
Filters activated: Clinical Trial, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Free full text, published in the last 5 years

### Criterios de elegibilidad de los estudios

Se seleccionaron revisiones sistemáticas, meta-análisis e investigaciones clínicas controladas aleatorizadas que evaluaran eficacia y seguridad de las vacunas del HPV bivalente y cuádrivalente en la prevención de las neoplasias intraepiteliales, carcinoma in situ, carcinoma invasor del cuello uterino y las verrugas anogenitales.

### Flujograma de búsqueda bibliográfica realizada





### Estudios excluidos

Se excluyeron 11 estudios por ser duplicados, 9 por tratarse de la vacuna nonavalente, 38 por no cumplir con el punto final del estudio, 2 por tratarse de estudios observacionales y 1 por ser un estudio transversal.

### Estudios incluidos

Se incluyeron 14 estudios: 1 meta-análisis, 1 revisión sistemática, 7 ensayos clínicos controlados y 5 estudios de seguimiento de 5 ensayos controlados previos publicados entre los años 2012 y 2017. Evaluaron eficacia y seguridad de las vacunas bivalente y/o cuádrivalente para el virus del papiloma humano en la prevención de las neoplasias intraepiteliales, carcinoma in situ, carcinoma invasor del cuello uterino y las verrugas anogenitales.

### RESULTADOS GENERALES



Se incluyeron 1 metanálisis, 1 revisión sistemática 7 investigaciones clínicas controladas aleatorizadas (ICCA) y 5 estudios de seguimiento de 5 ICCAs previas.

Cortés<sup>7</sup> refiere que la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda utilizar al CIN2+ y a la persistencia de la infección por HPV como variables subrogadas de eficacia, ante la imposibilidad ética y metodológica de establecer el cáncer de cuello uterino como variable final de la eficacia en los ensayos.

El concepto de infección persistente se basa en el momento del seguimiento en el cual aparece el incremento significativo de riesgo de desarrollar CIN2+, que informaciones recientes lo sitúan por arriba de los 12 meses de infección<sup>7</sup>.

1. *Zhu et al (2017)*<sup>12</sup>: realizaron un seguimiento extendido de un estudio primario de una investigación clínica controlada aleatorizada doble ciego (ICCA, NTC00779766) para evaluar la eficacia de la vacuna HPV-16/18 AS04 vs. hidróxido de aluminio hidratado (AL (OH)<sub>3</sub>) como grupo control, frente a la neoplasia intraepitelial cervical (CIN), CIN2+, CIN1+, persistencia de la infección (PI), inmunogenicidad, y también la incidencia y persistencia de la infección contra otros tipos de HPV oncogénicos no incluidos en la vacuna y seguridad de la misma.

Abreviaturas y definiciones de los puntos finales considerados

CIN: neoplasia intraepitelial cervical.

CIN2+ se definió como CIN2, CIN3, neoplasia intraepitelial glandular cervical de bajo grado (LCGIN), neoplasia intraepitelial glandular cervical de alto grado (HCGIN), adenocarcinoma in situ (AIS) o cáncer cervical invasivo.

CIN1+ se definió como CIN1, CIN2, CIN3, LCGIN, HCGIN, AIS o cáncer cervical invasivo.

Persistencia de la infección (PI) a los 6 meses asociada al HPV-16/18 se definió como al menos dos ensayos positivos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de ADN del HPV para el mismo genotipo viral sin muestra de ADN negativa entre las dos muestras positivas de ADN durante al menos 150 días.

- **Eficacia**

La eficacia de la vacuna se evaluó por la reducción del riesgo relativo (RRR) con su intervalo de confianza del 95% (IC95%).

El período de seguimiento del estudio fue de aproximadamente 57 meses posteriores a la primera dosis de la vacuna.

Punto final primario: fue la eficacia en la prevención del CIN2+ asociado al HPV-16/18.

Puntos finales secundarios: incluyeron la evaluación de la inmunogenicidad de la vacuna y la seguridad de la misma.

Eficacia de la vacuna HPV-16/18 AS04 contra el CIN1+, y la persistencia de la infección asociada con HPV-16/18, en mujeres que fueron negativas al ADN del HPV y seronegativas al inicio para el tipo de HPV correspondiente, de acuerdo al protocolo.

Se incluyeron en el grupo vacunado 2889 participantes, y en el grupo control 2893.

La eficacia en la prevención frente al CIN2+ fue del 87,3% (5,3 a 99,7) y el CIN1+ fue de 93,2% (56,1 a 99,8). La eficacia en la prevención de los puntos finales considerados fue elevada y estadísticamente significativa.

La eficacia en el estudio combinado en la prevención del CIN1+/6M PI fue de 96,7% (87,4 a 99,6). La infección persistente a los 6 meses fue de 96,3% (85,9 a 99,6), y la infección persistente a los 12 meses fue de 96,9% (81,1 a 99,9).

Eficacia de la vacuna HPV-16/18 AS04 contra el CIN1+ y la persistencia de la infección asociada con HPV-16/18 en mujeres que fueron negativas al ADN del HPV y seronegativas al inicio para el tipo de HPV correspondiente a la cohorte total vacunada.

Se incluyeron en el grupo vacunado 2987 participantes, y en el grupo control 2985.

La eficacia de la vacuna en la prevención del CIN2+ fue de 88,7% (18,4 a 99,7) y del CIN1+ fue de 88,0% (49,6 a 98,7). También la eficacia fue elevada y todos los resultados fueron estadísticamente significativos.

La eficacia de la vacuna en la prevención CIN1+/6M PI fue de 93,6% (84,4 a 98,0), en el estudio combinado. Frente a la infección persistente a los 6 meses fue de 94,4% (84,9 a 98,5) y frente a la infección persistente a los 12 meses fue de 92,6% (76,9 a 98,5). La eficacia fue elevada, y todos los resultados fueron estadísticamente significativos.

Eficacia de la vacuna HPV-16/18 AS04 frente a la incidencia y persistencia de la infección a los 6 y 12 meses en el análisis de la cohorte total vacunada, considerando en forma individual los tipos 16 y 18 de HPV.

La eficacia en la prevención de la vacuna de la incidencia de la infección por HPV-16 fue de 74,0% (62,9 a 82,2), en la incidencia de la infección por HPV-18 fue de 69,6% (53,2 a 80,8).

En la persistencia de la infección a los 6 meses por HPV-16 fue de 95,1% (84,9 a 99,0); en la persistencia de la infección a los 6 meses por HPV-18 fue de 93,7% (75,5 a 99,3).

En la persistencia de la infección a los 12 meses por HPV-16 fue de 94,4% (78,3 a 99,4) y en la persistencia de la infección a los 12 meses por HPV-18 fue de 87,5% (37,5 a 98,4).

La eficacia en la prevención de las lesiones de los puntos finales considerados fue elevada y estadísticamente significativos.

Eficacia de la vacuna HPV-16/18 AS04 frente a la incidencia y persistencia de la infección a los 6 y 12 meses en el análisis por protocolo contra los virus oncogénicos 31/33/45 ADN negativos independientemente de su estado serológico inicial no incluidos en la vacuna.

La eficacia en la prevención de la incidencia de la asociada a los HPV-31/35/45 fue de 50,1% (34,5 a 62,4).

En la prevención de la persistencia de la infección a los 6 meses fue de 52,6% (24,5 a 70,9) y la prevención de la persistencia de la infección a los 12 meses fue de 44,2% (-8,6 a 72,4).

La eficacia en la prevención de las lesiones de los puntos finales considerados fue elevada y estadísticamente significativa, a excepción en la prevención de la persistencia de la infección a los 12 meses.

Eficacia de la vacuna HPV-16/18 AS04 frente a la incidencia y persistencia de la infección a los 6 y 12 meses en la cohorte total vacunada contra los virus oncogénicos 31/33/45 ADN negativos independientemente de su estado serológico inicial no incluidos en la vacuna. La eficacia en la prevención de la incidencia de la infección fue de 46,8% (32,4 a 58,3).

En la prevención de la persistencia de la infección a los 6 meses fue de 41,9% (15,8 a 60,4) y en la prevención de la persistencia de la infección a los 12 meses fue de 43,1% (0,2 a 68,3).

La eficacia en la prevención de las lesiones de los puntos finales considerados fue elevada y estadísticamente significativa.

Puntos finales secundarios:

- **Inmunogenicidad**

Inmunogenicidad de la vacuna HPV-16/18 AS04

Se incluyeron en el grupo vacunado 348 participantes, y en el grupo control 357, ya que los autores no planearon realizar el estudio en todas las muestras de sangre obtenidas en el estudio.

Al inicio del estudio no existían diferencias en el estado basal de la inmunidad, ya que en el grupo vacunado el 63,3% de las mujeres eran seronegativas y 63% en el grupo control.

A los 24 meses de la vacunación, en el grupo vacunado el 100% fueron seropositivas para el HPV-16 y 99,6% para el HPV-18, mientras que en grupo control el 17,3% eran seropositivas para el HPV-16 y 26,0% para el HPV-18.

Los títulos medios geométricos de los anticuerpos fueron medidos por el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas conocido como el método ELISA (acrónimo del inglés (enzyme-linked immunosorbent assay) el punto de corte para el HPV-16 fue de 8 UE/ml y de 7 para el HPV-18.

A los 24 meses, en mujeres seronegativas al inicio los títulos fueron para el HPV-16: 1271,1 (IC95% 1135,8-1422,6) y para el HPV-18: 710,0 (IC95% 628,6-801,9).

Los autores refieren que estos resultados demuestran la alta inmunogenicidad de la vacuna.

- **Seguridad**

Seguridad de la vacuna HPV-16/18 AS04

La evaluación en la cohorte total vacunada fue realizada a los 57 meses posteriores a la primera dosis de la vacuna.

**Eventos adversos**

De los 126 eventos adversos serios registrados durante el seguimiento, que incluyeron 50 (1,7%) participantes del grupo vacunado y 76 (2,5%) del grupo control, sólo uno fue considerado por el investigador como relacionado con la vacunación, y fue un participante que presentó dolor epigástrico. El evento adverso serio más común fue apendicitis, con 16 casos. Ocurrió un evento fatal (suicidio) durante el estudio, pero no fue relacionado con la vacunación por los investigadores.

De los 361 eventos (180 en el grupo vacunado y 181 en el grupo control) los participantes que presentaron al menos un evento médico significativo, entre los cuales el más frecuente fue enfermedad inflamatoria pélvica, fueron 22 participantes.

El total de participantes que presentaron una nueva enfermedad crónica fueron 20 en el grupo vacunado y 12 en el grupo control. El evento adverso más común, en el comienzo de una nueva enfermedad crónica, fue dermatitis alérgica, con 3 casos en el grupo vacunado y 1 caso en el grupo control.

El total de participantes que presentaron el comienzo de una nueva enfermedad autoinmune fueron 4, dos en cada grupo. El evento adverso más frecuente del comienzo de una nueva enfermedad autoinmune fue la psoriasis, con 2 participantes en cada grupo, 1 caso de hipertiroidismo y un caso de parálisis del nervio del séptimo par craneal (estos datos estaban cegados). Ninguno de estos eventos fue considerado por los investigadores como relacionados con la vacuna.

### **Resultado en embarazadas**

Informaron un total de 1595 embarazos, pero no cuántos se produjeron en cada grupo para evitar el desenmascaramiento de la investigación. La mayoría de los embarazos (74%) finalizaron con niños vivos sin anomalías congénitas, mientras que el 17,6% de los mismos fueron finalizados en forma electiva sin anomalías congénitas. Hubo 2 mortinatos sin aparentes malformaciones congénitas, y 9 embarazadas tuvieron recién nacidos con anomalías congénitas que los investigadores consideraron que no estaban relacionadas con la vacunación. Un total de 25 embarazadas recibieron la vacuna alrededor del momento que quedaron embarazadas, y no se registraron anomalías congénitas en los hijos de estas embarazadas.

2. *Wheeler (2016)*<sup>13</sup> et al realizaron una ICCA fase III con un seguimiento de 7 años.

Se incluyeron mujeres de cuatro regiones: Asia del Pacífico (Australia, Filipinas, Singapur y Tailandia), Europa (Países Bajos, Portugal, Rusia y el Reino Unido), América del Norte (Canadá y Estados Unidos) y América Latina (México y Perú) estratificadas por edad. Aleatorizaron a 5778 mujeres sanas mayores de 25 años (estratificadas por edades de 25 a 36, 36 a 45  $\geq$  de 46 años) para recibir la vacuna HPV 16/18 o hidróxido de aluminio como grupo control.

Para el análisis de la eficacia según protocolo, a los 84 meses incluyeron 4407 participantes: 2209 formaron parte del grupo vacunado y 2198 del grupo control. Para el análisis de inmunogenicidad 1039 participantes, de los cuales 529 formaron parte del grupo vacunado y 510 del grupo control.

Aunque el riesgo de infección por el virus del papiloma humano (HPV) es mayor en las mujeres jóvenes, las mujeres mayores de 25 años siguen en riesgo, por lo cual presentan los datos del estudio VIVIANE de la vacuna bivalente del VPH 16/18 AS04, con un seguimiento de 7 años.

- **Eficacia**

La eficacia fue evaluada a través de la RRR con IC 96,2%. También evaluaron la cantidad de casos prevenidos cada 100.000 mujeres años de seguimiento.

Punto final primario en el análisis por protocolo:

La eficacia en la prevención de la persistencia de la infección a los 6 meses o CIN1+ asociada al HPV-16/18, en análisis por protocolo en el total de la población, fue del 90,5% (78,6 a 96,5) con 636 (471 a 836) casos prevenidos por 100.000 mujeres años de seguimiento. La eficacia fue elevada y estadísticamente significativa.

La eficacia en la prevención de la persistencia de la infección a los 6 meses fue de 91,4% (76,1 a 94,7) con 607 (447-802) casos prevenidos cada 100.000 mujeres años de seguimiento.

Puntos finales secundarios en el análisis por protocolo:

La eficacia en la prevención del ASC-US fue de 93,8% (79,9 a 98,9) con 438 (308 a 604) casos prevenidos cada 100.000 mujeres años de seguimiento.

La eficacia en la prevención del LSIL fue 96,4 % (76,7 a 99,9) con 257 (165 a 387) casos prevenidos cada 100.000 mujeres años de seguimiento.

La eficacia en la prevención del HSIL fue de 100% (-4965 a 100) con 10 (-32 a 60) casos prevenidos cada 100.000 mujeres años de seguimiento.

La eficacia en la prevención del CIN1+ fue del 83,7% (-21,9 a 98,5) con 99 (28 a 195) casos prevenidos cada 100.000 mujeres años de seguimiento.

La eficacia en la prevención del CIN2+ fue del 83,7 (-46,5 a 99,7) con 49 (-6 a 125) casos prevenidos cada 100.000 mujeres años de seguimiento.

Punto final primario en el análisis de la cohorte total vacunada:

La eficacia en la prevención de la persistencia de la infección a los 6 meses o CIN1+ asociada al HPV-16/18 en análisis por protocolo en el total de la población fue del 86,5% (74,5 a 93,6) con 632 (471 a 821) casos prevenidos por 100.000 mujeres años de seguimiento. Elevada eficacia con diferencias estadísticamente significativas.

La eficacia en la prevención de la persistencia de la infección a los 6 meses fue de 88,1% (76,1 a 94,7) con 606 (451-690) casos prevenidos cada 100.000 mujeres años de seguimiento.

Puntos finales secundarios en el análisis de la cohorte total vacunada:

La eficacia en la prevención en la prevención del ASC-US fue de 89,2% (73,9 a 96,4) con 410 (285 a 562) casos prevenidos cada 100.000 mujeres años de seguimiento cada 100.000 mujeres años de seguimiento.

La eficacia en la prevención del LSIL fue 88,2% (65,1 a 97,2) con 246 (150-378) casos prevenidos cada 100.000 mujeres años de seguimiento.

La eficacia en la prevención del HSIL fue de 50,8% (-1003 a 99,4) con 9 (-35 a 58) casos prevenidos cada 100.000 mujeres años de seguimiento.

La eficacia en la prevención del CIN1+ fue del 75,5% (19,8 a 94,5) con 102 (27 a 195) casos prevenidos cada 100.000 mujeres años de seguimiento cada 100.000 mujeres años de seguimiento.

La eficacia en la prevención del CIN2+ fue del 78,2 (-13,1 a 98,0) con 59 (2-144) casos prevenidos cada 100.000 mujeres años de seguimiento.



Eficacia en la prevención de la incidencia y persistencia de la infección contra los virus 31/33/45 ADN negativos independientemente de su estado serológico inicial.

En la prevención de la incidencia de la infección en el análisis por protocolo fue del 50,1%(34,3 a 62,3) y en la cohorte total vacunada fue de 46,8% (32,4 a 58,3).

En la prevención de la infección a los 6 meses en el análisis por protocolo fue del 52,6% (24,5 a 70,9) y en la cohorte total vacunada fue del 41,9% (15,8 a 60,4)

En la prevención de la infección a los 12 meses fue en el análisis por protocolo del 44,2% (-8,6 a 72,4) y en la cohorte total vacunada fue de 43,1% (0,2 a 68,3).

- **Inmunogenicidad**

Los títulos medios geométricos medidos por ELISA alcanzaron un pico aproximadamente al séptimo mes y luego se estabilizaron. El 95% de las mujeres inicialmente seronegativas estuvieron seropositivas para HPV 16 y HPV 18 a los 84 meses. Persiste elevada la inmunogenicidad a los 84 meses del inicio de la vacunación.

- **Seguridad**

Informaron que en 5 (0,2%) de 2887 mujeres del grupo vacunado presentaron eventos adversos serios probablemente relacionados con la vacuna y 8 (0,3%) de 2870 mujeres del grupo control.

3. *Garland (2016)<sup>2</sup> et al* realizaron una revisión sistemática donde evaluaron el impacto y la eficacia de la vacuna cuadrivalente en el mundo real en su primera década de existencia.

- **Eficacia**

La reducción de la prevalencia de la infección por los tipos de HPV-6/11/16/18 en Australia, a los 6 años de disponibilidad de la vacuna en mujeres de 18 a 24 años, que recibieron 3 dosis, comparadas con mujeres contemporáneas no vacunadas, fue del 86%, mientras que en las que recibieron  $\geq 1$  dosis la reducción fue del 76%.

La reducción de la prevalencia de infección por los tipos HPV-16/18 en Australia, en mujeres  $\leq$  25 años de edad, fue de aproximadamente del 75 al 80%.

La reducción de la prevalencia de la infección en EE.UU, a los 6 años de disponibilidad de la vacuna, en mujeres sexualmente activas entre 14 a 24 años que recibieron  $\geq 1$  dosis de la vacuna, frente a mujeres no vacunadas, fue del 89%.

Australia y los Estados Unidos registraron una disminución en la prevalencia de la infección entre las mujeres no vacunadas, comparadas con la era pre-vacuna, lo que refleja potencialmente una protección que puede llegar del 17 al 49%.

La reducción de la prevalencia de infección por HPV-16/18, comparada con la era pre vacuna, fue: en Australia del 75 a 80% entre mujeres  $\leq 25$  años; en EE.UU. del 26 a 56% en mujeres de 20 años, en Suecia del 35 al 45% en mujeres de 20 a 25 años, en Alemania del 35 al 45% en mujeres de 15 a 19 años, en Bélgica en mujeres de 15 a 19 años fue del 35 a 45% y en el mismo país en mujeres de 20 a 24 años fue del 14%.

La reducción de la prevalencia de la infección por los tipos de HPV-6/11, comparada con la era pre vacuna, fue: en Australia de 75 a 88% en mujeres  $\leq 25$  años, en EE.UU de 70% al 80% en adolescentes y en Suecia de 40% a 72% en mujeres de 13 a 22 años.

La reducción en la incidencia y prevalencia de verrugas genitales por HPV-6/11. en países con altos porcentajes de vacunación como Australia y Dinamarca, fue de alrededor del 50%, alcanzando una reducción del 92% cuatro años después de la aplicación del programa de vacunación en Australia. Además se registró una disminución de la frecuencia en hombres jóvenes no vacunados, lo que refleja una potencial protección de la vacuna.

En países con moderada a baja aplicación de las vacunas en el momento del estudio (incluyendo Francia, Estados Unidos, Canadá, Suecia, Bélgica, Alemania y Nueva Zelanda), la reducción de las verrugas fue menor (del 5,5% al 72,1%), variando ampliamente según, grupo de edad, tiempo y periodo considerado.

Generalmente, se observó una alta eficacia contra las verrugas genitales con 3 dosis de vacuna (76-93%).

Descenso de las anomalías citológicas: las anomalías de bajo grado descendieron un 34% en la cohorte de mujeres vacunadas entre los 12 a 26 años en el inicio del programa de vacunación, frente a mujeres no vacunadas, mientras que en las de alto grado el descenso fue del 47%. En Queensland (Australia) el descenso de anomalías citológicas de bajo grado en la cohorte de mujeres vacunadas frente a las no vacunadas entre los 12 a 26 años, al inicio del programa de vacunación fue del 20 a 40%.

El descenso de anomalías citológicas de bajo grado en la cohorte de mujeres vacunadas frente a no vacunadas entre los 14 a 27 años al inicio del programa en Canadá fue del 20 a 45%.

En Dinamarca informaron 13 a 33% de declinación en la incidencia de atipias citológicas.

Un solo estudio informó un descenso de anomalías histológicas de bajo grado (CIN1) en la cohorte de mujeres vacunadas, frente a las no vacunadas entre los 12 a 17 años en Australia, y fue del 17%.

El descenso de anomalías histológicas de alto grado en la cohorte de mujeres vacunadas < de 17 años de edad, frente a no vacunadas, con una media de seguimiento de 2,6 a 5,1 años fue en Suecia de CIN2 del 75% y del 84% para el CIN3.

El descenso de anomalías histológicas de alto grado en la cohorte de mujeres vacunadas entre los 20 a 29 años de edad, frente a las no vacunadas, con una media de seguimiento de 2,6 a 5,1 años fue en Suecia de CIN2 del 22% y un 25% del CIN3.

El descenso de anomalías histológicas de alto grado en la cohorte de mujeres vacunadas entre las nacidas entre los años 1993 y 1994 frente a las no vacunadas fue en Dinamarca del 75% para el CIN2 y del 84% para el CIN3.



El descenso de anomalías histológicas de alto grado en la cohorte de mujeres vacunadas entre las nacidas entre los años 1989 y 1990 vs no vacunadas fue en Dinamarca del 12% para el CIN2 y del 22% para el CIN3.

El descenso de anomalías histológicas de alto grado (CIN2, CIN3, AIS) en la cohorte de mujeres vacunadas  $\leq 16$  años frente a las no vacunadas, con un seguimiento  $< 3$  años, fue en Victoria (Australia) del 39%.

El descenso de anomalías histológicas de alto grado (CIN2, AIS) en la cohorte de mujeres vacunadas entre los 15 a 18 años frente a las no vacunadas con un seguimiento de aproximadamente 2 años fue en Queensland (Australia) del 57%.

El descenso de anomalías histológicas de alto grado en cohorte de mujeres vacunadas entre los 23 a 27 años, frente a no vacunadas, con un seguimiento de aproximadamente 2 años, fue en Queensland (Australia) de CIN2/ AIS 5%.

El descenso de anomalías histológicas de alto grado por el tipo de HPV-16/18, en la cohorte de mujeres vacunadas con una media de edad de 22 años, frente a las no vacunadas que recibieron  $\geq 1$  dosis en un estudio, fue en los EE.UU del 72% para el CIN2 y del 45% para el CIN3/AIS.

El descenso de anomalías histológicas de alto grado a la edad de 15 a 17 años, en las mujeres vacunadas luego de la implementación del programa de vacunación frente a la era pre vacuna, en Canadá fue para el CIN2 del 69%.

Los resultados de esta revisión marcan el impacto generado en el descenso de la prevalencia de las lesiones por los tipos evaluados, luego de la implementación de los programas de vacunación en estos países, con marcada disminución cuando la vacuna se administró antes de la exposición al virus del papiloma humano.

Los autores consideran que, durante la última década, el impacto de la vacuna en el mundo real se ha ido documentando cada vez más y es atribuible a la alta eficacia de la vacuna en la población con alta cobertura.

4. *Zhu et al (2014)*<sup>14</sup>: realizaron una investigación clínica controlada aleatorizada doble ciego (ICCA) (NCT00779766) para evaluar eficacia, inmunogenicidad y seguridad de la vacuna del HPV-16/18 AS04 en mujeres chinas de 18 a 25 años, frente al AL(OH<sub>3</sub>) como grupo control. El período de seguimiento del estudio fue de aproximadamente 48 meses posteriores a la primera dosis de la vacuna.

- **Eficacia**

Punto final primario: evaluar la eficacia de la vacuna contra la infección persistente a los 6 meses y/o CIN1 + asociado con HPV-16/18 AS04, confirmado por histopatología.

Puntos finales secundarios: evaluar inmunogenicidad y seguridad.

La eficacia de la vacuna se evaluó por la reducción del riesgo relativo (RRR), con su intervalo de confianza del 95% (IC95%).

Eficacia de la vacuna HPV-16/18 AS04 contra la incidencia y persistencia de la infección, anomalías citológicas y CIN1+, asociada con HPV-16/18, en mujeres que fueron negativas al ADN del HPV y seronegativas al inicio del estudio para el tipo de HPV correspondiente, de acuerdo al análisis por protocolo.

Se incluyeron en el grupo vacunado 2889 participantes, y en el grupo control 2894.

La eficacia en la prevención de la infección y de CIN1+/6mPI fue de 94,2% (% 62,7 a 99). La incidencia de la infección disminuyó de 69,6 (44,8 a 84,2).

La eficacia en la prevención de la persistencia de la infección a los 6 meses fue de 93,4% (57,1 a 99,8), Y a los 12 meses fue de 100% (-421 a 100).

La eficacia en la prevención de las anomalías citológicas ASC-US+ fue de 93,8% (60,2 a 99,9).

La eficacia en la prevención de las anomalías histológicas, CIN1+ fue de 100% (-50,4 a 100) y del CIN2+ fue de 100% (-140 a 100).

A pesar de tener una eficacia del 100% en la prevención del CIN1+ y del CIN2+ y de la persistencia de la infección, a los 12 meses no alcanzaron significación estadística por los pocos casos que ocurrieron en el grupo control.

Eficacia de la vacuna HPV-16/18 AS04 contra la incidencia y persistencia de la infección, anomalías citológicas y CIN asociada con HPV-16/18, en mujeres que fueron negativas al ADN del HPV y seronegativas al inicio del estudio, para el tipo de HPV en la cohorte total vacunada. Se incluyeron en el grupo vacunado 2987 participantes y en el grupo control 2985.

La eficacia en la prevención de la persistencia de la infección y CIN1+ a los 6 meses fue de 88,9% (69,1 a 97,1).

La eficacia en la prevención de la incidencia de la infección fue de 61,6 (40,9 a 75,5).

La eficacia en la prevención de la infección a los 6 meses fue de 91,0% (71,2 a 98,2), de la persistencia de la infección a los 12 meses fue de 83,3% (24,9 a 98,2).

La eficacia en la prevención de las anomalías citológicas, ASC-US+ fue de 88,5% (62,5 a 97,8).

La eficacia en la prevención de las anomalías histológicas, CIN1+ fue del 83,3% (-37,3 a 99,6), del CIN2+ fue de 100% (-51,4 a 100) pero no alcanzó significación estadística porque solamente ocurrieron 4 casos en el grupo control.

#### • Inmunogenicidad

Inmunogenicidad de la vacuna HPV-16/18 AS04 a los 7 meses del inicio de la vacunación.

El estado serológico basal para el HPV 16-18 fue similar en ambos grupos: la mayoría fueron seronegativas al inicio del estudio, en el grupo que recibió la vacuna HPV16/18 AS04 fue 63,3% al comienzo del estudio y 63% en el grupo control.

Las mujeres seronegativas al inicio de la investigación lograron la seroconversión al HPV-16 en el 100% de las participantes y 99,7% para el HPV-18.

Los títulos medios geométricos de los anticuerpos de estas participantes al séptimo mes fueron: para el HPV-16: 6996 (IC95% 6212 a 7880) y para el HPV-18: 3309 (IC95% 2942 a 3723).

- **Seguridad**

Seguridad de la vacuna HPV-16/18 AS04

Eventos adversos

No se constataron diferencias significativas entre los grupos en los eventos adversos serios registrados: fueron 29 (1,0%) en el grupo vacunado y 55 (1,8%) en el grupo control. Las condiciones médicas significativas fueron 158 (5,2%) en el grupo vacunado y 156 (5,2%) en el grupo control. El comienzo de nuevas enfermedades crónicas 8 (0,3%) en el grupo vacunado y 11 (0,4%) en el grupo control. El comienzo de una nueva enfermedad autoinmune fueron 2 casos (0,1%) en el grupo vacunado y 2 (0,1%) en el grupo control. Solamente ocurrió un evento fatal que fue un suicidio y los investigadores no lo relacionaron con la aplicación de la vacuna.

**Resultado en las embarazadas**

No se informaron diferencias significativas entre los grupos.

Los niños nacidos vivos sin anomalías congénitas fueron 106 (56,4) en el grupo vacunado y 124 (54,1%) en el grupo control. Los embarazos finalizados electivamente sin anomalías congénitas fueron 41 (21,8%) en el grupo vacunado y 65 (28,4%) en el grupo control. Los mortinatos sin anomalías congénitas registraron 1 caso en cada grupo, y en cuanto a las anomalías congénitas fueron 2 casos en cada grupo. Los embarazos en curso de la vacunación fueron 27 (14,4) en el grupo vacunado y 23 (10%) en el grupo control.

5. *Skinner et al* (2014)<sup>15</sup> realizaron ICCA para evaluar eficacia, seguridad e inmunogenicidad de la vacuna del HPV16/18 AS04 en mujeres mayores de 25 años durante un seguimiento de 4 años.

- **Eficacia**

Punto final primario: considerado por los autores fue el análisis combinado de la persistencia de la infección a los 6 meses o CIN1+ asociado al HPV-16/18 y persistencia de la infección a los 6 meses en el total de la población en el análisis por protocolo y en la cohorte total vacunada.

Puntos finales secundarios: incluyeron la evaluación de la eficacia de la vacuna contra los tipos de VPH oncogénicos no incluidos en la vacuna, inmunogenicidad y seguridad.

Eficacia de la vacuna HPV-16/18 AS04 en el análisis por protocolo:

Incluyeron en el grupo vacunado 2264 participantes y en el grupo control a 2241.

Evaluaron eficacia y número de casos prevenidos por 100.000 mujeres años. El intervalo de confianza considerado por los autores fue de IC97,7%.

El análisis combinado de la persistencia de la infección a los 6 meses o CIN1+ asociado al HPV-16/18 en la población total: en el análisis por protocolo la eficacia fue del 81,1% (52,1-94,0) con 474 casos prevenidos (252 a 751) por 100.000 mujeres años de seguimiento.

Los autores estratificaron por la edad en la que recibieron la vacuna para evaluar la eficacia en cada uno de los estratos en este punto final combinado.

La eficacia en el estrato vacunado entre los 26 a 35 años fue de 83,5% (45,0 a 96,8) con 720 casos prevenidos (320 a 1247) por 100.000 mujeres años de seguimiento.

En el estrato vacunado de 36 a 45 años fue del 77,2% (2,8 a 96,9) con 364 (44-799) por 100.000 mujeres años de seguimiento.

En las participantes iguales o mayores de 46 años no se registró ningún caso de persistencia de la infección o CIN1+ asociada al HPV16/18 en ninguno de los dos grupos.

La eficacia en la prevención de la persistencia de la infección a los 6 meses total de la población fue de 82,9% (53,8 a 95,1) con 459 (245 a 470) casos prevenidos por 100.000 mujeres años de seguimiento.

En el estrato de mujeres vacunadas de 26 a 35 años la eficacia, fue de 87,1% (50,4 a 98,2) con 721 (341 a 1329) casos prevenidos.

En las mujeres vacunadas de 36 a 45 años la eficacia fue de 75,4% (-7,5 a 96,7) con 329 (14 a 734) casos prevenidos.

En las mujeres mayores de 46 años no se registró ningún caso.

La eficacia en la prevención del CIN1+ asociado al HPV-16/18 en el total de la población fue de eficacia 86,1% (-35 a 99,4) con 98 (-8 a 248) casos prevenidos.

La eficacia en la prevención del CIN2+ asociado al HPV-16/18 en el total de la población fue del 100% (-100,7 a 100) con 65 (-17 a 192) casos prevenidos por 100000 mujeres años personas de seguimiento.

La eficacia en la prevención del ASC-US asociado al HPV-16/18 en el total de la población fue de 93,7% (71,5 a 99,5) con 475 (291 a 731) casos prevenidos por 100000 mujeres años de seguimiento.

No informaron los autores ningún caso de HSIL asociado al HPV-16/18

La eficacia en la prevención del LSIL asociado al HPV-16/18 en la población total fue de 94,6% (59,1 a 99,9) con 278 (142 a 484) casos prevenidos por 100000 mujeres años de seguimiento.

Eficacia de la vacuna HPV-16/18 AS04 en la cohorte total vacunada:

Incluyeron en el grupo vacunado 2281 participantes, y en el grupo control a 2271.

La eficacia en la prevención de la persistencia de la infección a los 6 meses o CIN1+, asociada al HPV 16/18 en el total de la población, fue de 74,0% (45,4 a 88,9) casos prevenidos 443 (229 a 697) por 100.000 mujeres años de seguimiento.

En el estrato de las mujeres vacunadas de 26 a 35 años fue de 74,4% (36,2 a 91,3) casos prevenidos 674 (278 a 1156).

En las mujeres de 36 a 45 años fue de 69,7% (-14,3 a 94,4) casos prevenidos 271 (-8 a 618).

En las mujeres  $\geq 46$  años fue de 100% (-710,3 a 100) casos prevenidos 231 (-347 a 1000) en 100.000 mujeres años de seguimiento.

La eficacia en la prevención de la persistencia de la infección a los 6 meses asociada al HPV 16/18 en la población total fue de 77,4% (49,7 a 91,1) casos prevenidos 443 (237 a 690) por 100.000 mujeres años de seguimiento.

En el estrato de las mujeres vacunadas de 26 a 35 años fue de 80,1% (45,1 a 94,4) con 703 (328 a 1173) casos prevenidos por 100.000 mujeres años de seguimiento.

En las mujeres de 36 a 45 años fue de 67,2% (-26,6 a 94,0) casos prevenidos 242 (-34 a 580).

La eficacia en mujeres  $\geq 46$  años fue de 100% (-710,2 a 100) casos prevenidos 231 (-348 a 1001).

La eficacia en la prevención de las anomalías histológicas en el total de la población del CIN1+ fue de 75,5% (-49,4 a 98,3) casos prevenidos 80 (-19 a 209) por 100.000 mujeres años de seguimiento.

La eficacia en la prevención del CIN2+ fue de 80,4% (-125 a 99,8) casos prevenidos 53 (-30 a 665).

La eficacia en la prevención del HSIL fue de 100% (-8330,2 a 100) casos prevenidos 13 (-54 a 93) y del LSIL 80,4% (33,1 a 96,2) casos prevenidos 215 (76 a 394) por 100.000 mujeres años de seguimiento.

La eficacia en la prevención de las anomalías citológicas ASC-US fue de 86,1% (59,8 a 96,5) casos prevenidos 402 (229 a 625).

Puntos finales secundarios:

Eficacia de la vacuna HPV-16/18 AS04 en la prevención de protección cruzada para la persistencia de la infección a los 6 meses para el HPV 31 y 45.

La eficacia para la prevención de la persistencia de la infección para el HPV-31 fue de 79,1% (27,6 a 95,9) y para el HPV-45 fue de 76,9% (18,5 a 95,6).

- **Inmunogenicidad**

Inmunogenicidad de la vacuna HPV-16/18 AS04

Todas las mujeres inicialmente seronegativas lograron la seroconversión para el HPV-16 y 18 al séptimo mes de vacunadas (1 mes después de la última dosis) en las participantes evaluadas, según protocolo.

Independientemente de su edad, todas las mujeres quedaron seropositivas para el HPV-16 a los 48 meses.

En cuanto a las 143 participantes seronegativas correspondientes del estrato etario de 26 a 35 años, permanecieron seropositivas hasta los 48 meses para el HPV-18, mientras que 155 (99%) de 156 participantes, con edades comprendidas entre los 36 a 45 años, y 38 (97%) de 39 participantes vacunadas a edades iguales o mayores a los 46 años, quedaron seropositivas para el HPV-18.

- **Seguridad**

Eventos adversos

Ocurrieron 285 (10%) eventos adversos serios en el grupo vacunado (de 2881 mujeres) y en el grupo control 267 (9%) de 2871 mujeres. De ellos, solamente 5 (<1%) en el grupo vacunado fue relacionados con la vacuna y 8 (<1%) en el grupo control.

No se hallaron diferencias entre ambos grupos en condiciones médicas significativas, en el comienzo de nuevas enfermedades crónicas o el comienzo de una nueva enfermedad autoinmune.

En cuanto a la mortalidad, 14 ocurrieron en el grupo vacunado y 3 en el grupo control, no relacionándolas los investigadores con la aplicación de la vacuna

6. *Hildesheim et al (2014)*<sup>16</sup> realizaron una ICCA NCT00128661) conducida en Costa Rica para evaluar eficacia, seguridad e inmunogenicidad de la vacuna HPV-16-18 AS04, con un seguimiento superior a los 4 años.

- **Eficacia**

La eficacia se evaluó a través de la RRR con su IC95%.

Eficacia de la vacuna en el análisis por protocolo:

Punto final primario: la eficacia de la vacuna para prevenir la incidencia del CIN2+ asociada al HPV 16-18 fue 89,8% (39,5 a 99,5) estadísticamente significativa.

Puntos finales secundarios:

La eficacia en la prevención de la incidencia de la infección asociada al HPV-16/18 por años de vacunados fue: en el total de la población de 79,5% (74,0 a 84,0), en el primer año fue de 57,1% (33,3 a 73,0), en el segundo año fue de 84,4% (74,8 a 90,7), en el tercer año fue de 87,9% (78,0 a 93,8) y en el cuarto año o más fue de 82,6% (73,0 a 89,2).

La menor eficacia en la prevención en la incidencia de la infección por HPV 16/18 AS04 se observó en el primer año de seguimiento con un 57%, mientras que la eficacia fue > del 80% en el segundo, tercero y cuarto año de seguimiento.

- **Inmunogenicidad**



Los niveles de anticuerpos (medidos por ELISA) persistieron altos a lo largo de los cuatro años de seguimiento, dado que el 100% de los participantes fueron seropositivos frente al VPH-16 y el VPH-18 al final del seguimiento.

- **Seguridad**

Las tasas de eventos locales y generales fueron comparables en los dos brazos a la hora siguiente a la vacunación. Los eventos adversos serios relacionados con la vacunación fueron similares: en grupo vacunado 24,5% y en el grupo control 23,8%. Los eventos serios relacionados con la vacuna fueron 1,4% en los vacunados y 1% en el grupo control. Las condiciones médicas significativas fueron de 20% en el grupo vacunado y 19,8% en el grupo control. El comienzo de nuevas enfermedades crónicas fue de 10,3% en el grupo vacunado y 11,2% en el grupo control. El comienzo de nuevas enfermedades autoinmune fue 0,6% en ambos grupos. Los eventos adversos neurológicos fueron 16,8% y 15,8%, respectivamente. En cuanto a la mortalidad, fue de 0,2% en ambos grupos.

7. *Naud et al (2014)*<sup>17</sup> realizaron el estudio HPV-23 (NCT00518336: Clinical Trial.gov) que corresponde al seguimiento de una ICCA de un estudio previo HPV-001 (NCT00689741) para evaluar la eficacia de la vacuna HPV-16/18 AS04 en la incidencia y persistencia de la infección, anomalías citológicas e histopatologías, inmunogenicidad y seguridad de la vacuna frente al HPV16/18.

Entre las mujeres de 15 a 25 años inscriptas en el estudio HPV-001 y que participaron del estudio de seguimiento HPV-007 (NCT00120848), un subconjunto de mujeres brasileñas que habían participado en los estudios anteriores, participaron de este estudio con un seguimiento de 36 meses, lo que representa un total de seguimiento de 113 meses (9,4 años).

- **Eficacia**

Punto final primario: evaluar la eficacia de la vacuna HPV 16/18 contra la incidencia de infección.

Puntos finales secundarios: persistencia de la infección a los 6 y 12 meses y eficacia contra las anomalías cito-histopatológicas asociadas, la persistencia de la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna del HPV-16/18 con adyuvante AS04.

La eficacia de la vacuna HPV-16/18 AS04 del estudio HPV-023 en la prevención de la incidencia, persistencia y anomalías citológicas e histológicas asociadas a los serotipos de HPV-16/18, con un seguimiento de 36 meses.

Punto final primario:

La eficacia en la prevención de la incidencia de la infección cervical fue 100% (66,1 a 100) estadísticamente significativa.

Puntos finales secundarios:



La eficacia en la prevención de la persistencia de la infección cervical a los 6 meses fue del 100% (-20,8 a 100) pero no alcanzó significación estadística, ya que solamente se registraron 4 casos de la persistencia de la infección en el grupo placebo.

La eficacia en la prevención de la persistencia de la infección a los 12 meses fue del 100% (-3224,7 a 100) y tampoco alcanzó la significación estadística, ya que solamente ocurrió un caso de infección en el grupo placebo.

Eficacia en la prevención de las anomalías citológicas ASC-US fue de 100% (-101,1 a 100).

La eficacia en la prevención de la lesión escamosa intraepitelial (LSIL) fue del 100% (-3464 a 100) sin alcanzar significación estadística con solo 2 casos registrados en el grupo placebo.

La eficacia en la prevención de la neoplasia intraepitelial cervical CIN1+ fue del 100% (-3478,1 a 100) sin alcanzar significación estadística con solo 1 caso en el grupo placebo.

La eficacia en la prevención de la neoplasia intraepitelial cervical CIN2+ no registrándose ningún caso en ambos grupos estudiados.

En resumen, la eficacia en el punto final primario como en los puntos finales secundarios considerados siempre fue del 100%, pero solamente fue estadísticamente significativa en el punto final primario.

Eficacia de la vacuna HPV-16/18 AS04 en el estudio combinado HPV-001/007/023 en la prevención de la incidencia, persistencia y anormalidades citológicas e histológicas asociadas a los serotipos de HPV-16/18, con un seguimiento total de 113 meses.

Punto final primario:

La eficacia en la prevención de la incidencia de la infección fue 95,6% (86,2 a 99,9) estadísticamente significativa.

Puntos finales secundarios:

La eficacia en la prevención de la persistencia de la infección a los 6 meses fue del 100% (84,1 a 100), una diferencia estadísticamente significativa.

La eficacia en la prevención de la persistencia de la infección a los 12 meses fue del 100% (61,4 a 100), una diferencia estadísticamente significativa.

La eficacia en la prevención del ASC-US fue del 97,1% (82,5 a 99,9) estadísticamente significativa.

La eficacia en la prevención del LSIL fue 95% (68,0 a 99,9), una diferencia estadísticamente significativa.

La eficacia en la prevención del CIN1+ fue 100% (45,2 a 100), estadísticamente significativa.

La eficacia en la prevención del CIN2+ fue del 100% (-128 a 100) no alcanzando la significación estadística, ya que solamente se produjeron 3 casos de CIN2+ en el grupo placebo.

En resumen, la eficacia de la vacuna en los puntos finales secundarios fue estadísticamente significativa en los puntos finales considerados, a excepción en la prevención del CIN2+, pese a tener una eficacia del 100%.

La eficacia en la prevención de la persistencia de la infección a los 12 meses: las anomalías citológicas, del LSIL y del CIN1+, en el estudio HPV-023, no alcanzaron significación estadística, mientras que en el estudio combinado con una duración de 113 meses estos puntos finales lograron eficacia estadísticamente significativas.

Protección cruzada contra otros serotipos de virus oncogénicos no incluidos en la vacuna.

En el análisis combinado, la incidencia de la infección observada para el serotipo HPV-45 fue 70,8% (23,2 a 90,5) estadísticamente significativa con 6 casos en el grupo vacunado y 18 en el grupo placebo. En cuanto a la prevención para los serotipos HPV-31, 33,51 no alcanzaron significación estadística.

- **Inmunogenicidad**

Todas las mujeres vacunadas persistieron seropositivas para los serotipos HPV-16 y HPV-18 a los 113 meses post vacunación. Los niveles de meseta de anticuerpos IGg se alcanzaron a 18 meses después de la primera vacunación, permaneciendo estables. Comparado con los niveles de anticuerpos posteriores a la infección natural, fueron 10,8 y 10,0 veces superiores para el HPV-16 y HPV-18, respectivamente.

La predicción de la persistencia a largo plazo de las respuestas de los anticuerpos, usando los datos de seguimiento hasta 113 meses, pronostica la persistencia a largo plazo de las respuestas de los anticuerpos. Ello utilizando el modelo por piezas que tiene en cuenta una disminución de los anticuerpos a lo largo del tiempo y predice que los mismos permanecerán por encima de los niveles de infección natural con una duración de 32,3 años y 20,5 y para los anticuerpos anti-HPV-16 y anti-HPV-18, respectivamente.

- **Seguridad**

Los autores refieren no tener preocupaciones por la seguridad

Los eventos adversos serios más frecuentes fueron 5 casos de aborto espontáneo incompleto en el grupo vacunado y 1 sólo en el grupo placebo.

Las condiciones adversas medicamente significativas: las más frecuentes en el grupo vacunado fueron 5 casos de gastritis, 5 casos de hipertensión arterial, 5 casos de depresión.

En el grupo placebo fueron 3 casos de herpes, 2 de gastritis y de infección por Chlamydias.

Los eventos adversos por el comienzo de una nueva enfermedad crónica en el grupo vacunado: las más frecuentes fue el hipotiroidismo con 2 casos y 1 en el placebo.

Resultados de la finalización de los embarazos en el estudio HPV-023 de 36 meses de seguimiento.

Ocurrieron 51 embarazos en el grupo vacunados de los cuales nacieron 42 niños vivos sin aparentes malformaciones congénitas, 1 embarazo ectópico y 8 abortos espontáneos.

En el grupo placebo se produjeron 52 embarazos de los cuales nacieron 45 niños vivos, 1 embarazo ectópico, 1 terminación electiva sin aparente malformación congénita, 45 niños vivos sin aparentes malformaciones congénitas, 4 abortos espontáneos, 1 mortinato y 1 embarazo molar.

8. *Konno et al (2014)*<sup>18</sup> invitaron a participar de un estudio de seguimiento a mujeres que habían participado de una ICCA multicéntrica (NCT00316693). Este estudio de seguimiento fue realizado en 13 centros de Japón. La duración combinada de ambos estudios fue de aproximadamente 48 meses, y el objetivo fue evaluar la eficacia de la vacuna del HPV-16/18 AS04 en la prevención del CIN1+ asociado a los serotipos del HPV-16/18, en mujeres sanas seronegativas al mes 0 y también ADN negativas a los 0 y 6 meses de iniciada la vacunación.

Completaron el estudio de seguimiento 706 (93,9%) de las 752 participantes incluidas. El grupo vacunado se constituyó con 358 participantes, y el grupo control con 348.

- **Eficacia**

Punto final primario en el estudio de seguimiento.

La eficacia de la vacuna HPV-16/18 AS04 fue evaluada en mujeres sanas seronegativas al mes 0 y ADN negativas a los 0 y 6 meses.

La eficacia en la prevención del CIN1+ fue del 100% (-3,7 a 100), no alcanzando significación estadísticamente significativa, a pesar que en el grupo vacunado no se registró ningún caso de CIN1+ y en el grupo placebo ocurrieron 5 casos. También evaluaron la eficacia en forma separada de los tipos 16 y 18, persistiendo la eficacia del 100% para el HPV-16 pero sin lograr significación estadística, mientras que en el serotipo HPV-18 no se produjo ningún caso de CIN1+ en ninguno de los grupos analizados.

La eficacia en la prevención del CIN2+ fue del 100% (-44,0 a 100) no alcanzando tampoco significación estadística. En el grupo vacunado no se informó ningún caso, mientras que en el grupo control ocurrieron 4 casos de CIN2+. En el análisis de la eficacia en forma separada también fue del 100% para el HPV-16, pero sin significación estadísticamente significativa, ya que los 4 casos del grupo control pertenecen a este serotipo, mientras que en el serotipo HPV-18 no se produjo ningún caso en ambos grupos.

En resumen, respecto al punto final primario puede constatar que en el grupo vacunado no se registró ningún caso de CIN1+ ni CIN2+ asociado al HPV-16/18, mientras que los casos informados solamente ocurrieron en el grupo que recibió placebo.

Puntos finales secundarios en el estudio de seguimiento.

La eficacia en la prevención en la incidencia de la infección asociada al HPV-16/18 fue de 77,4% (47,1 a 91,7), estadísticamente significativa. En el análisis del serotipo de HPV16 las diferencias se mantuvieron estadísticamente significativas con una eficacia del 83,4% (41,9 a 96,9), mientras que para el serotipo HPV-18 fue del 64,8 (-5,3 a 90,2) las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

La eficacia en la prevención de la persistencia de la infección a los 12 meses, asociada al HPV-16/18, fue del 100% (54,3 a 100), estadísticamente significativa. La eficacia para el serotipo 16 fue 100% (25,0 a 100) significativa desde el punto de vista estadístico, en cuanto al HPV-18 la eficacia fue del 100% (-36,2 a 100) pero sin significación estadística, ya que solamente se informó 4 casos en el grupo placebo y ninguno en el grupo vacunado.

La eficacia en la prevención de anomalías citológicas (ASC-US) asociadas al HPV-16/18 fue del 74,4% (3,2 a 95,4) que es estadísticamente significativa. La eficacia para el tipo de HPV-16 persistió estadísticamente significativa del 81,9% (14,9 a 98,1), mientras que para el HPV-18 las diferencias no fueron significativas, con una eficacia del 53,5% (-793,8 a 99,2).

Eficacia en el estudio combinado.

El objetivo secundario del estudio fue evaluar la eficacia de la vacuna HPV-16/18AS04, en la prevención del CIN1+ asociado al HPV16/18, en mujeres sanas seronegativas al mes 0 y también ADN negativas a los 0 y 6 meses de iniciada la vacunación.

También incluyeron otros puntos finales secundarios como la incidencia y persistencia de la infección, anomalías citológicas (ASC-US), que ya analizamos en el estudio de seguimiento.

La eficacia en la prevención del CIN1+ asociado al HPV-16/18 fue del 100% (42,2 a 100) estadísticamente significativa. En el análisis individual de cada serotipo las diferencias fueron estadísticamente significativas para el serotipo 16, con una eficacia del 100% (31,5 a 100) y no alcanzó significación estadística para el serotipo 18 con una eficacia del 100% (-3780,2 a 100%).

La eficacia en la prevención del CIN2+ asociado al HPV-16/18 fue del 100% (-8,0 a 100) no logrando significación estadística. Si bien no se registró ningún caso de CIN2+ en el grupo vacunado, en el grupo placebo ocurrieron solamente 5 casos. En el análisis individual para el serotipo HPV-16 también la eficacia fue del 100% (-7,8 a 100) no registrándose ningún caso en el grupo vacunado. Mientras que en el grupo placebo ocurrieron los 5 casos, en el serotipo HPV-18 no se informó ningún caso en ambos grupos.

La eficacia en la prevención en la incidencia de la infección asociada al HPV-16/18 fue 80,8% (63,9 a 90,6) estadísticamente significativa. En el análisis individual las diferencias se mantuvieron estadísticamente significativas para cada uno de los serotipos, para el HPV-16 fue del 79,8% (53,5 a 92,4), mientras que para el HPV-18 fue del 73,1% (39,4 a 89,8).

La eficacia en la prevención de la persistencia de la infección a los 12 meses, asociada al HPV-16/18 fue 100% (74,8 a 100) estadísticamente significativa. Para el tipo HPV-16 también las diferencias fueron significativas desde el punto de vista estadístico del 100% (65,0 a 100), mientras que para el tipo 18 la eficacia fue del 100% (-5,8 a 100) pero sin alcanzar la

significación estadística. Ello a pesar que no hubo ningún caso en el grupo vacunado, pero solamente se registraron 5 casos en el grupo placebo.

La eficacia en la prevención de anomalías citológicas (ASC-US) asociadas al HPV-16/18 fue del 80,6% (41,9 a 95,2) que es estadísticamente significativa. Para el tipo HPV-16 la eficacia fue del 87,8% (48,3 a 98,6) que es estadísticamente significativa, mientras que para el tipo HPV-18 la eficacia fue del 61,1% (-137,6 a 96,3) que no alcanza significación estadística.

Eficacia de la vacuna HPV 16/18 AS04 en las mujeres, sin considerar el estado serológico al inicio del estudio para el tipo de HPV.

En el estudio de seguimiento:

La eficacia en la prevención del CIN1+ asociado al HPV-16/18 fue del 100% (34,1 a 100%) estadísticamente significativa, no se informó ningún caso de CIN1+ en el grupo vacunado, mientras que 7 ocurrieron en el grupo placebo.

La eficacia en la prevención del CIN2+ asociado al HPV-16/18 fue del 100% (19,4 a 100), estadísticamente significativa, sin ningún caso de CIN2+ en el grupo vacunado, mientras que 6 casos ocurrieron en el grupo placebo.

La eficacia en la prevención de la incidencia de la infección asociada al HPV-16/18 fue del 80,4% (54,7 a 92,7) que es estadísticamente significativa.

La eficacia en la prevención de la persistencia de la infección a los 12 meses, asociada al HPV-16/18, fue del 100% (64,2 a 100) que es estadísticamente significativa.

La eficacia en la prevención de anomalías citológicas (ASC-US), asociadas al HPV-16/18, fue del 78,5% (21,7 a 96,1) que es estadísticamente significativa.

En el estudio combinado:

La eficacia en la prevención del CIN1+ asociado al HPV-16/18 fue del 100% (56,6 a 100) estadísticamente significativa, con ningún caso informado en el grupo vacunado, mientras que se registraron 10 casos en el grupo que recibió placebo.

La eficacia en la prevención del CIN2+, asociado al HPV-16/18, fue del 100% (32,3 a 100), estadísticamente significativa. No se registró ningún caso en el grupo vacunado y 7 en el grupo placebo.

La eficacia en la prevención de la incidencia de la infección asociada al HPV-16/18 fue del 79,6% (63,3 a 89,5) estadísticamente significativa.

La eficacia en la prevención de la persistencia de la infección a los 12 meses, asociada al HPV-16/18, fue del 100% (79,5 a 100) estadísticamente significativa.

La eficacia en la prevención de anomalías citológicas (ASC-US+) asociadas al HPV-16/18 fue del 81,7% (45,8 a 95,4) estadísticamente significativa.

En resumen, respecto al punto final primario puede constatar que en el grupo vacunado no se registró ningún caso de CIN1+ asociado al HPV-16/18, ya sea en el estudio de seguimiento y combinado en mujeres sanas seronegativas al mes 0 y ADN negativas a los 0 y 6 meses. Cuando se consideraron a las mujeres sin considerar el estado serológico al inicio del estudio tampoco se registraron casos de CIN1+ en el grupo vacunado, y todos los casos



informados fueron hallados en el grupo placebo. Las mismas consideraciones son válidas para el CIN2+.

En cuanto a la persistencia de la infección a los 12 meses, ya sea en el estudio de seguimiento como en el estudio combinado, en el grupo vacunado no se registró ningún caso de infección persistente.

Eficacia global de la vacuna en la prevención de las anomalías histológicas, independientemente del tipo de HPV en la cohorte total vacunada y en la cohorte total vacunada naïve a los 4 años de seguimiento:

La eficacia en la prevención del CIN1+ en la cohorte total vacunada, independientemente del serotipo de HPV considerado, fue del 56,7% (32,8 a 72,6) estadísticamente significativa

La eficacia en la prevención del CIN2+ en la cohorte total vacunada, independientemente del serotipo de HPV considerado, fue del 54,9% (IC95% 20,5 a 75,3) estadísticamente significativa.

La eficacia en la prevención del CIN3+ en la cohorte total vacunada, independientemente del serotipo de HPV, fue del 36,4% (-57,8 a 75,5), y no alcanzó significación estadística.

La eficacia en la prevención del CIN1+ en la cohorte total vacunada naïve, independientemente del serotipo de HPV considerado, fue 61,0% (11,8 a 84,2) estadísticamente significativa.

La eficacia en la prevención del CIN2+ en la cohorte total vacunada naïve, independientemente del serotipo de HPV considerado, fue del 73,9% (1,1 a 95,3) estadísticamente significativa.

La eficacia en la prevención del CIN3+ en la cohorte total vacunada naïve, independientemente del serotipo de HPV considerado, fue del 100 (-417,0 a 100). No alcanzó significación estadística, a pesar de no haberse informado ningún caso en el grupo vacunado, mientras que sólo 2 casos se registraron en el grupo control.

La vacuna del HPV-16/18 AS04 demostró eficacia en la prevención del CIN1+ y CIN2+, independientemente al serotipo de HPV asociado a estas lesiones.

En este estudio, el punto final primario fue evaluado en el análisis por protocolo, el análisis de la cohorte total vacunada y la cohorte total vacunada naïve (sin tratamiento previo). Respecto de esta última, sería más pertinente, ya que se asemeja a la población objetivo de los programas de vacunación en el mundo, correspondiente a niñas que no han iniciado las relaciones sexuales.

Eficacia en la protección cruzada contra otros serotipos no incluidos en la vacuna:

Eficacia de la vacuna frente a otros tipos de HPV no incluidos en la misma.

La eficacia del HPV 16/18 AS04 en la prevención de la persistencia de la infección, asociada a los tipos HPV-31/33/43 en el estudio de seguimiento, fue del 100 (-122,3 a 100) mientras que en el estudio combinado fue del 26,9% (-332 a 89,3).

La eficacia en la prevención de la persistencia de la infección, asociada a los tipos HPV-31/33/45/52/58 en el estudio de seguimiento, fue de 33,5% (-81,7 a 76,8) y en el estudio combinado fue 2,4% (-103,4 a 53,2).

La eficacia en la prevención del CIN1+ para los tipos HPV-31/33/45, en el estudio de seguimiento, fue del 100% (-403,9 a 100) y en el estudio combinado del 100% (-135,9 a 100).

La eficacia en la prevención del CIN1+ para los tipos HPV-31/33/45/53/58, en el estudio de seguimiento, fue del 52,9% (-51,4 a 87,4) y en el estudio combinado fue de 51,7% (-13,3 a 80,9).

Cuando consideraron cualquier tipo de tipo de HPV de alto riesgo, la eficacia en la prevención del CIN1+ en el estudio de seguimiento fue del 66,4% (21,6 a 87,1) y en el estudio combinado fue del 63,4% (28,8 a 82,3).

La eficacia en la prevención del CIN2+, para los tipos HPV-31/33/45 en el estudio de seguimiento fue del 100% (-359,1 a 100) y para el estudio combinado del 100% (-370,4 a 100),

La eficacia en la prevención del CIN2+ para los tipos de HPV-31/33/45/52/58 en el estudio de seguimiento fue de 81,1% (-68,6 a 99,6) y en el estudio combinado fue del 75,7% (-21,6 a 97,5).

Cuando consideraron cualquier tipo de tipo de alto riesgo, la eficacia en la prevención del CIN2+ en el estudio de seguimiento fue del 83,0% (22,1 a 98,2), y en el estudio combinado fue del 77,3% (30,4 a 94,4).

Este estudio no fue propulsado para evaluar la eficacia de la vacuna en la protección cruzada sobre otros serotipos oncogénicos de HPV no incluidos en la vacuna, pero mostraron cierta eficacia en la prevención del CIN1+ y CIN2+.

- **Inmunogenicidad**

Evaluaron la respuesta de los anticuerpos anti-HPV-16 y anti-HPV-18 desde el mes 0 hasta el mes 48. Incluyeron 232 participantes en el grupo anti HPV-16 y 233 para el anti-HPV-18.

Los participantes fueron seronegativos al inicio para el correspondiente tipo de HPV, obteniéndose una protección sostenida a los 45-50 meses, alcanzando títulos en meseta alrededor de los 18 a 24 meses de la primera dosis de la vacuna.

Para el HPV-16 alcanza al final del seguimiento medido por ELISA un título de 397,8 U/ml. (unidades por mililitro) mientras que para el HPV-18 alcanza un título de 297,3 U/ml.

- **Seguridad**

Durante el período combinado de estudios inicial y de seguimiento, la proporción de mujeres con eventos adversos graves, nuevas enfermedades crónicas, enfermedades autoinmunes de nueva aparición y condiciones médicamente significativas fueron similares entre el grupo que recibió la vacuna del HPV 16/18 AS04 y el grupo control. Los números y las tasas de embarazos y resultados del mismo fueron similares en ambos grupos.



9. *Romanowski et al (2014)*<sup>19</sup> realizaron un estudio aleatorizado, parcialmente enmascarado, para evaluar la respuesta inmunitaria de la vacuna del HPV-16/18 a los 48 meses de la primera vacunación en mujeres sanas. Las participantes fueron aleatorizadas para recibir 2 dosis de vacuna a los 0 y 6 meses (240 participantes) o para recibir 3 dosis a los 0,1 y 6 meses (239 participantes).

- **Inmunogenicidad**

La inmunogenicidad de la vacuna a los 48 meses de los participantes fue evaluada a través del método ELISA.

Inmunogenicidad del HPV-16 que recibieron 3 dosis fue evaluada en 129 participantes entre 9 a 25 años de edad. La media geométrica de los títulos de anticuerpos al mes 0 fue de 4 EU/ml (unidades Elisa por mililitro) (4,0 a 4,0). A los 48 meses la media geométrica de los títulos de anticuerpos fue de 1825,7 EU/ml (1518,3 a 2195,5).

Inmunogenicidad del HPV-18 que recibieron 3 dosis de vacuna fue evaluada en 129 participantes entre 9 a 25 años de edad. La media geométrica de los títulos de anticuerpos al mes 0 fue 3,5 EU/ml (3,5 a 3,5) EU/ml. A los 48 meses la media geométrica de los títulos de anticuerpos fue de 721,7 UE/ml (599,4 a 868,8).

Inmunogenicidad del HPV-16 que recibieron 2 dosis fue evaluada en 139 participantes entre 9 a 25 años de edad. La media geométrica de los títulos de anticuerpos al mes 0 fue de 4 UE/ml. (4,0 a 4,0) A los 48 meses la media geométrica de los títulos de anticuerpos fue de 968,5 UE/ml (840,6 a 1115,9).

Inmunogenicidad del HPV-18 que recibieron 2 dosis fue evaluada en 139 participantes entre 9 a 25 años de edad. La media geométrica de los títulos de anticuerpos al mes 0 fue de 3,5 UE/ml (3,5 a 3,5). A los 48 meses la media geométrica de los títulos de anticuerpos fue 529,6 (448,6 a 625,1).

La proporción de la media geométrica de los títulos de anticuerpos del esquema de vacunación con 3 dosis en mujeres con edades de 15 a 25 años dividida por la media geométrica de los títulos de anticuerpos de mujeres vacunada con 2 dosis con edades de 9 a 14 años a los 36 meses del inicio de la vacunación fue para el HPV-16 de 1,00 (0,73 a 1,37) y para el HPV-18 1,03 (0,72 a 1,49).

La proporción de la media geométrica de los títulos de anticuerpos del esquema de vacunación, con 3 dosis en mujeres con edades de 15 a 25 años, dividida por la media geométrica de los títulos de anticuerpos de mujeres vacunada con 2 dosis con edades de 9 a 14 años a los 48 meses del inicio de la vacunación fue para el HPV-16 de 1,08 (0,78 a 1,48) y para el HPV-18 fue de 1,11 (0,78 a 1,58).

Las respuestas de los anticuerpos de las niñas vacunadas entre los 9 y 14 años con dos dosis de vacuna, fue comparable con las mujeres de 15 a 25 años que recibieron 3 dosis de vacuna, hasta 4 años después de la primera *vacunación*.

10. *Clark et al (2013)*<sup>20</sup> realizaron un estudio para evaluar eficacia y seguridad de la vacuna cuadrivalente del HPV (HPV-6/11/16/18) en mujeres negras seronegativas para dichos

serotipos y ADN negativas al primer mes después de la tercera dosis de la vacuna procedentes de América Latina, Europa y Norte América y que habían participado en 2 ICCAs.

- **Eficacia**

Eficacia de la vacuna cuadrivalente HPV6/11/16/18.

La eficacia en la prevención del CIN1+, asociadas a los serotipos HPV-6/11/16/18, fue del 100% (64,5 a 100) estadísticamente significativa.

La eficacia en la prevención del CIN1 fue del 100% (54,2 a 100) estadísticamente significativa.

La eficacia en la prevención del CIN2+ fue del 100% (-9,0 a 100), no alcanzó significación estadística.

La eficacia en la prevención del CIN2 fue del 100% (-4.904 a 100), **y** tampoco alcanzó la significación estadística.

La eficacia en la prevención del CIN3+ fue del 100% (-9,0 a 100) **y** no alcanzo significación estadística.

La eficacia en la prevención del adenocarcinoma in situ fue del 100% (-4.904,5 a 100) estadísticamente no significativa.

La eficacia en la prevención de condilomas acuminados, neoplasia intraepitelial vaginal y neoplasia intraepitelial vulvar fue del 100% (69,3 a 100), estadísticamente significativa.

Resumiendo, la eficacia fue del 100% en todos los puntos finales analizados y, probablemente, en aquellos casos que no alcanzaron significación estadística se debería, según los autores, al pequeño número de casos que ocurrieron en el grupo placebo.

- **Seguridad**

El 35,8% de los receptores de la vacuna y el 29,1% de los receptores de placebo informaron una o más experiencias adversas sistémicas. De éstos, el 23,8% y el 18,2% se consideraron relacionados con la vacuna.

Informaron pocos eventos adversos graves (vacuna al 1,7%, placebo al 1,6%), de los cuales ninguno se consideró relacionado con la vacuna). No hubo muertes.

Los eventos adversos más frecuentes fueron en los sitios de inyección en receptores de vacuna (49,0%) que en receptores de placebo (41,0%).

Los resultados conocidos del número de fetos/neonatos a termino durante el estudio fueron 95 en el grupo que recibieron la vacuna fueron 95, mientras que en el grupo placebo fueron 110.

Entre los nacidos vivos, el porcentaje de lactantes con características normales fue del 95,8% en el grupo de la vacuna y del 93,7% en el grupo placebo. Dos recién nacidos (uno nacido de un receptor de vacuna, uno del placebo receptor) fueron diagnosticados con una anomalía congénita.

Las fechas estimadas de concepción de estos lactantes fueron 696 (grupo vacuna) y 214 (grupo placebo) días después de la última dosis de la vacuna o el placebo, respectivamente.

En general, las tasas de pérdida fetal fueron similares entre los receptores de la vacuna (24,2%, 23/95) y el placebo (27,3%, 30/110. Hubo tres muertes fetales tardías, todas en el

brazo placebo (entre tres mujeres). No hubo muertes fetales tardías en el grupo que recibieron la vacuna.

11. *Rey-Ares et al (2012)*<sup>21</sup> realizaron una revisión sistemática y metanálisis para evaluar eficacia y seguridad de la vacuna contra el HPV para la prevención de neoplasias intraepiteliales (CIN) de grados 2, 3 y adenocarcinoma in situ. Incluyeron 3 ICCAs en fase III en mujeres, con un total de 190.534 mujeres entre 15 y 25 años sin antecedentes de lesiones genitales o infección por HPV. El grupo de mujeres asignadas a la intervención recibieron 3 dosis de vacuna bivalente o tetravalente y el grupo control recibió placebo o vacuna contra la hepatitis A. La media de seguimiento de todos los estudios fue de 42,8 meses.

- **Eficacia**

La eficacia en la prevención del CIN2+, asociado al HPV-16 el riesgo relativo (RR) fue 0,45 (0,38 a 0,54) heterogeneidad ( $I^2$  91%) que corresponde a una RRR del 55%, incluyeron los 3 estudios con un total de 31.955 participantes.

La eficacia en la prevención del CIN2+ asociado al HPV-18 el RR fue de 0,14 (0,08 a 0,25)  $I^2$  0%, que corresponde a una RRR de sufrir lesiones por CIN2 de 0,86, incluyeron los 3 estudios con un total de 33.046 participantes.

La eficacia en la prevención del CIN2+ asociados a HPV-31/33/45/52/58 serotipos que no están incluidos en la vacuna el RR fue de 0,79 (0,68 a 0,93)  $I^2$  71% que corresponde a una RRR del 21% con un total de 34.383 participantes.

- **Seguridad**

No se hallaron diferencias entre los grupos respecto a eventos adversos graves y episodios adversos relacionados con el embarazo.

12. *Roteli-Martins et al (2012)*<sup>22</sup> realizaron un estudio adicional de seguimiento de 2 años (estudio HPV-023) de una ICCA inicial (estudio HPV-001) con 1113 mujeres de Canadá y Brasil de 15 a 25 años de edad que recibieron la vacuna bivalente o placebo. Estas mujeres fueron seronegativas para el HPV-16/18 por el método de ELISA y ADN negativas por reacción en cadena de la polimerasa conocida con el acrónimo de PCR (polymerase chain reaction) para 14 serotipos oncogénicos de HPV. De todas ellas, 776 fueron seguidas durante 6,4 años después de la primera dosis de vacuna, y se adicionó un seguimiento de 2 años a mujeres incluidas en los centros de Brasil, desde el estudio inicial, con un total de 436 participantes.

Punto final primario:

Evaluar eficacia de la vacuna en la prevención en la incidencia de infección cervical con HPV 16/18, en adolescentes jóvenes.

Puntos finales secundarios:

Evaluar la eficacia de la vacuna en la prevención de la incidencia y persistencia de la infección cervical por los tipos de HPV-16/18 u otros tipos oncogénicos de HPV. Evaluar la eficacia contra anomalías citológicas e histológicas asociadas al HPV 16/18 u otros tipos oncogénicos y seguridad.

- **Eficacia**

Eficacia de la vacuna bivalente en el estudio HPV-0,23:

Eficacia en la prevención de la incidencia de la infección asociada al HPV-16/18 fue del 100% (25,6 a 100), estadísticamente significativa.

Eficacia en la prevención de la persistencia de la infección a los 6 meses y a los 12 meses asociada al HPV-16/18. Los autores no informaron ningún caso en el grupo vacunado como en el grupo control.

Eficacia en la prevención del  $\geq$ ASC-US+ asociado al HPV-16/18 fue del 100% (-3131,1 a 100). No alcanzó significación estadística, ya que solamente ocurrió un caso en el grupo que en el placebo.

Eficacia en la prevención del  $\geq$  LSIL asociado al HPV-16/18 fue del 100% (-3309,9 a 100). Tampoco alcanzó significación estadística, ya que sólo se informó 1 caso en el grupo placebo.

Eficacia en la prevención del CIN1+ y del CIN2+ asociados al HPV-16/18. No ocurrió ningún caso en el grupo vacunado ni en el grupo placebo.

Resumiendo, no se produjo ningún caso en el grupo vacunado en cuanto a la incidencia de la infección, persistencia de la infección a los 6 y 12 meses, ni en las anomalías citológicas ( $\geq$ ASC-US), anormalidades histológicas ( $\geq$  LSIL, CIN1+ y CIN2+).

Eficacia de la vacuna bivalente en el estudio combinado HPV-001/007/023.

Eficacia de la vacuna bivalente en el estudio combinado de HPV-001/007/023.

- **Eficacia**

Eficacia en la prevención de la incidencia de la infección asociada al HPV-16/18 fue del 95,1 (IC95% 84,6 a 99,0), estadísticamente significativa.

La eficacia en la prevención de la persistencia de la infección a los 6 meses fue del 100% (79,8 a 100), estadísticamente significativa.

Eficacia en la prevención de la persistencia de la infección a los 12 meses fue del 100% (IC95% 56,1 a 100), estadísticamente significativa

Eficacia en la prevención del  $\geq$ ASC-US asociado al HPV-16/18 fue del 96,9 (81,0 a 99,9), estadísticamente significativa.

Eficacia en la prevención del  $\geq$  LSIL asociado al HPV-16/18 fue del 94,6 (65,7 a 99,9), estadísticamente significativa.

Eficacia en la prevención del  $\geq$  CIN1+ asociado al HPV-16/18 fue del 100% (IC95% 35,0 a 100), estadísticamente significativa.

Eficacia en la prevención del CIN2+ asociado al HPV-16/18 fue del 100% (-128,0 a 100). No alcanzó significación estadística porque solo ocurrieron 3 casos en el grupo placebo.

En cuanto a la eficacia en la protección cruzada con los serotipos de HPV-31/45 en la incidencia de la infección a los 2 años de seguimiento.

La incidencia de la infección por HPV-31, en el grupo que recibió la vacuna bivalente, solamente ocurrió en un caso de los 195 participantes, mientras que en el grupo placebo ocurrieron 5 casos sobre 168 participantes.

La incidencia de la infección por HPV-45 en el grupo que recibió la vacuna bivalente, solamente ocurrió en 3 casos sobre 201 participantes, mientras que en el grupo placebo ocurrieron 5 casos sobre 174 participantes.

En cuanto a la incidencia de la infección en el estudio combinado de HPV-001/007/023 con un seguimiento de 8,4 años.

La eficacia en la prevención de la incidencia de la infección por el HPV-31 fue del 54,1% (-3,9 a 80,9). No alcanzó significación estadística.

La eficacia en la prevención de la incidencia de la infección por el HPV-45 fue del 70,7% (IC95% 22,0 a 90,5), estadísticamente significativa.

Resumiendo, el estudio informa una elevada eficacia en los puntos finales, considerados tanto en el estudio de seguimiento (HPV-023) como en el estudio combinado (HPV-001/007/023).

- **Seguridad**

Seguridad en el estudio HPV-023

El perfil de seguridad fue clínicamente aceptable con 10 (4,5%) eventos adversos serios en el grupo vacunado sobre 223 participantes, mientras que ocurrieron 7 (3,3%) en el grupo control, con 213 participantes.

En el grupo vacunado informaron 26 recién nacidos normales y 27 en el grupo placebo, 3 abortos espontáneos en el grupo vacunado y 2 en el grupo control. Ocurrieron 1 terminación electiva del embarazo sin aparentes anomalías congénitas, 1 embarazo ectópico, 1 embarazo molar y un mortinato sin aparente anomalías congénitas. Con respecto a estos últimos 4 resultados, todavía permanecían cegados en esta etapa del estudio, por lo que no es posible afirmar si éstos ocurrían en mujeres vacunadas o del grupo placebo.

- **Inmunogenicidad**

Todas las mujeres vacunadas fueron seropositivas para los anticuerpos anti HPV-16 y anti HPV-18, medidos por la técnica de ELISA al momento del presente estudio. Mientras que, en el grupo placebo, en el mismo período de tiempo (aproximadamente de 8 años) 17,9% fueron seropositivos para los anticuerpos anti HPV-16 y 16,1% para los anticuerpos anti HPV-18, debido a infección natural de estas mujeres.

Los títulos de anticuerpos se mantuvieron altos y alcanzaron la meseta aproximadamente a los 18 meses de la vacunación inicial.

13. *Schwartz (2012)*<sup>23</sup> realizaron un estudio abierto de seguimiento en 31 centros de Taiwán, Alemania, Honduras, Panamá y Colombia. En el estudio inicial (NCT00196924) fueron aleatorizadas 1.035 niñas de 10 a 14 años para recibir la vacuna HPV-16/18 AS04 a los 0, 1 y 6 meses, mientras que 1032 formaron parte del grupo control.



La inmunogenicidad se evaluó a los 48 meses en una cohorte de 563 niñas vacunadas, informando los títulos medios geométricos (GMT) de anticuerpos contra HPV-16, HPV-18 y monofosforil lípido A (MPL), un componente del adyuvante AS04, en el mes 48.

Punto final primario: evaluar la inmunogenicidad de la vacuna a los 48 meses de la primera administración.

Punto final secundario:

Evaluar los anticuerpos contra el monofosforilipídico (MPL) y seguridad de la vacuna HPV-16/18 AS04.

- **Eficacia**

Todos los participantes permanecieron seropositivos a los 48 meses de la vacunación inicial.

Las participantes al inicio del estudio fueron seronegativas para los anticuerpos anti-HPV16 y anti-HPV18. A los 48 meses de la vacunación, los títulos medios geométricos para los anticuerpos anti-HPV16 fueron de 2374,9 UE/ml (2205,7 a 2557) y para los anticuerpos anti-HPV18 de 864,8 UE/ml (769,9 a 938,4). Todos los participantes quedaron seropositivos a los 48 meses.

El MPL es un contenido del sistema adyuvante AS04.

La mayoría de los participantes (81,8%) eran seropositivos para los anticuerpos anti-MPL antes de la vacunación. Los títulos de anticuerpos anti-MPL en los participantes inicialmente seropositivos aumentaron inicialmente y luego disminuyeron. En los participantes seronegativos para anti-MPL, antes de la vacunación al séptimo mes, se seroconvirtieron el 99% y gradualmente declinaron hasta 69,6%, que permanecieron seropositivos a los 48 meses postvacunación.

Los títulos medios geométricos al séptimo mes fueron de 505,5 (416,7-613,2) EL.U/ml (unidades ELISA por mililitro) y de 116,2 (94,8-142,4) EL.U/ml a los 48 meses.

Seguridad: en general la vacuna fue bien tolerada, no informaron eventos adversos serios relacionados con la vacunación.

Conclusión de los autores: la vacuna HPV-16/18 AS04 produce altos niveles de anti-HPV-16 y anti HPV-18, y los títulos de los anticuerpos se mantienen durante hasta 4 años en adolescentes de diferentes grupos étnicos.

14. Hillman (2012)<sup>24</sup> et al realizaron una ICCA para evaluar inmunogenicidad de la vacuna cuadrivalente (HPV-6/11/16/18) en hombres entre 16 a 26 años de edad. Se registraron 4065 hombres sanos, de los cuales 3463 sólo mantuvieron relaciones sexuales con mujeres y 602 hombres que tuvieron relaciones sexuales con hombres.

Los hombres heterosexuales deberían tener entre 16 y 23 años, y solamente de 1 a 5 parejas sexuales mujeres, mientras los homosexuales deberían tener una edad entre 16 a 26 años y que hubieran tenido de 1 a 5 parejas sexuales.

El punto final fue la seroconversión, en una población de hombres seronegativos y PCR negativa al inicio del estudio, tomando muestras al primer día previo a la vacunación, a los 7,24 y 36 meses de administrada la vacuna.



Eficacia. La seroconversión en 1726 hombres solamente heterosexuales fue:

Para el HPV-6 del 99,2%, al séptimo mes, persistieron seropositivos el 91,3% a los 24 meses y 89,5% a los 36 meses.

Para el HPV-11 del 99,2%, al séptimo mes, persistieron seropositivos el 95,2% a los 24 meses y 94,3% a los 36 meses.

Para el HPV-16 del 99,4%, al séptimo mes persistieron seropositivos el 99,2% a los 24 meses y 98,3% a los 36 meses.

Para el HPV-18 del 98,4% al séptimo mes, persistieron seropositivos el 62,9% a los 24 meses, y 57,3% a los 36 meses.

La seroconversión en 229 hombres que solo mantuvieron relaciones sexuales con hombres fue:

Para el HPV-6 del 96,5%, al séptimo mes, persistieron seropositivos el 86,7 % a los 24 meses y 80,0% a los 36 meses.

Para el HPV-11 del 97,4%, al séptimo mes, persistieron seropositivos el 96,7 % a los 24 meses y 89,1% a los 36 meses.

Para el HPV-16 del 94,1%, al séptimo mes persistieron seropositivos el 98,2% a los 24 meses y 93,9% a los 36 meses.

Para el HPV-18 del 89,4% al séptimo mes, persistieron seropositivos el 57,9% a los 24 meses, y 53,6% a los 36 meses.

Casi la totalidad (> 97,4%) de los participantes lograron la seroconversión al séptimo mes para los anticuerpos del HPV-6/11/16/18 y también alcanzaron el pico máximo del valor de los títulos medios geométricos en el séptimo mes, con un gradual descenso. Sin embargo, los participantes persistieron seropositivos a los 36 meses, con valores de 88,9%, 94,0%, 97,9% y 57% para los HPV-6-11-16-18, respectivamente.

Títulos medios geométricos de anticuerpos en hombres heterosexuales medidos por competitive Luminex Immunoassay:

Para el HPV-6 al inicio fue <7, a los 7 meses de 473,9, a los 24 meses 81,6 y de 73,4 a los 36 meses.

Para el HPV-11 al inicio fue <8, a los 7 meses de 651,5, a los 24 meses 94,9 y de 83,8 a los 36 meses.

Para el HPV-16 al inicio fue <11, a los 7 meses de 2622,1, a los 24 meses de 355,7 y de 309,3 a los 36 meses.

Para el HPV-18 al inicio fue <10, a los 7 meses de 439,3, a los 24 meses de 39,4, y de 33,9 a los 36 meses.

Títulos medios geométricos de anticuerpos en hombres que sólo mantuvieron relaciones sexuales con hombres, medidos por competitive Luminex Immunoassay:

Para el HPV-6 al inicio fue <7, a los 7 meses de 274,3, a los 24 meses de 64,6 y de 49,2 a los 36 meses.

Para el HPV-11 al inicio fue  $<8$ , a los 7 meses de 431,3, a los 24 meses de 91,6 y de 66,2 a los 36 meses.

Para el HPV-16 al inicio fue  $<11$ , a los 7 meses de 1271,6, a los 24 meses de 255,5 y de 153 a los 36 meses.

Para el HPV-18 al inicio fue  $<10$ , a los 7 meses de 212,1, a los 24 meses de 31,4 y de 24,7 a los 36 meses.

En general, los hombres heterosexuales tuvieron títulos medios geométricos de anticuerpos más elevados en el pico al séptimo mes de vacunados, que los hombres que tenían relaciones sexuales con hombres.

Los autores consideran que la vacuna fue altamente inmunogénica para hombres de 16 a 23 años, y que las respuestas fueron comparables a las observadas en mujeres.

## DISCUSIÓN

Fueron evaluados los ensayos publicados en los últimos cinco años sobre la eficacia, inmunogenicidad y seguridad a largo plazo de las vacunas contra el virus del papiloma humano disponibles en nuestro país.

La infección persistente por HPV de alto riesgo desarrolla un papel importante en la etiología del carcinoma de células escamosas de ano, vulva, vagina, pene, boca y orofaringe, siendo también responsable de las verrugas anogenitales y papilomatosis recurrente respiratoria<sup>1</sup>.

Por esta razón, se han implementado en muchos países planes de vacunación contra el HPV. La vacuna cuadrivalente incluye los tipos 6, 11, 16 y 18, mientras que la bivalente solo incluye los tipos de alto riesgo oncogénico 16 y 18.

Cortés<sup>7</sup> refiere que la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda utilizar al CIN2+ y a la persistencia de la infección por HPV como variables subrogadas de eficacia ante la imposibilidad ética y metodológica de establecer el cáncer de cuello uterino como variable final de la eficacia en los ensayos.

El concepto de infección persistente se basa en el momento del seguimiento, donde aparece el incremento significativo de riesgo de desarrollar CIN2+, que informaciones recientes lo sitúan por arriba de los 12 meses de infección<sup>6</sup>.

Dado que el riesgo de exposición al HPV persiste durante toda la vida sexual de la mujer, la duración de la protección que confiere la vacuna es fundamental para determinar la eficacia general de la misma.

De acuerdo a estas recomendaciones, se discuten fundamentalmente dichos puntos finales recomendados por la OMS<sup>7</sup>, que evalúan la eficacia y seguridad de los estudios incluidos en esta evaluación.

La eficacia en la prevención de la infección a los 12 meses fue elevada, con cifras que oscilaron entre el 83,3% (Zhu<sup>12</sup> 2017) y el 100% (Zhu<sup>14</sup> 2014 y Naud<sup>17</sup> 2014).

En cuanto a la eficacia en la prevención de la neoplasia intraepitelial cervical (en este caso el CIN2+) la menor eficacia se observó en el estudio de Wheler<sup>13</sup> con un 78,2%, alcanzando el 100% en el estudio de Zhu<sup>14</sup>, Skinner<sup>15</sup>, Naud<sup>17</sup> y Roteli-Martins<sup>22</sup>.

En el metaanálisis de Ares<sup>21</sup>, la eficacia en la prevención del CIN2+ fue evaluada en forma separada, siendo del 55% para el HPV-16 y del 86% para el HPV-18.

Distintos autores<sup>12, 15, 18</sup> han evaluado la eficacia de los puntos finales recomendados por la OMS<sup>7</sup>, frente a los virus oncogénicos no incluidos en la vacuna.

En cuanto a la prevención de la infección, Zhu<sup>12</sup> evaluó la eficacia frente a los tipos oncogénicos del HPV-31-33-45 en las mujeres ADN negativas, independientemente de su estado serológico inicial, e informó una eficacia en la prevención de la persistencia de la infección a los 6 meses del 52,6% y del 44,2% en la prevención a los 12 meses.

Skinner<sup>15</sup> evaluó la eficacia en la prevención de la infección a los 6 meses por los virus oncogénicos del HPV-31 y HPV-45, e informó que la vacuna confirió una protección cruzada del 79,1% para el HPV-35 y del 76,9% para el HPV-45.

Konno<sup>18</sup>, en el estudio de seguimiento HPV-023, informó una eficacia del 100% en la prevención de la infección contra los virus oncogénicos HPV-31-33-45 y del 35,5% frente a los HPV-31-33-45-52-58.

También evaluaron la eficacia en la prevención del CIN2+ por los virus oncogénicos no incluidos en la vacuna.

En el estudio de Konno<sup>18</sup>, la eficacia frente a los tipos de HPV-31/33/45 fue del 100%, mientras que para tipos de HPV-31/33/45/52/58 la eficacia fue del 81,1% y contra cualquier tipo de alto riesgo no contenidos en la vacuna fue del 80,3%. Se cree que dicha protección se debe a que aquellos tipos pertenecientes a la misma familia comparten una serie de determinantes antigénicos (epítopes) con los genotipos 16 y 18, aunque los títulos de anticuerpos neutralizantes que confiere dicha protección son muy inferiores frente a los antígenos incluidos en la vacuna<sup>25</sup>.

La prevención de la infección y del CIN2+ para los tipos oncogénicos de HPV no incluidos en la vacuna, confiere una protección adicional frente a las lesiones precancerosas del cuello uterino.

El rango etario de los pacientes incluidos en los diversos estudios, fue amplio; de 14 a 25 años en el estudio de Naud<sup>17</sup> hasta los 46 años en el estudio de Skinner<sup>15</sup>.

El periodo de seguimiento de los participantes, varió de 3 años (Clark<sup>20</sup>) hasta 9,4 años (Naud<sup>17</sup>). La magnitud de la eficacia de la vacuna asociada al HPV-16/18 no se vio afectada por la duración de los estudios.

Estas investigaciones informaron elevada eficacia en la prevención de las lesiones provocadas por los tipos de HPV considerados, con respecto a los puntos finales propuestos por la OMS<sup>7</sup>, y además cierta protección cruzada para los tipos de HPV oncogénicos no incluidos en la vacuna.

También los autores de los ensayos incluidos evaluaron otros puntos finales de resultados.

Los resultados muestran una elevada eficacia en la prevención de la persistencia de la infección a los 6 meses de la dosis inicial de la vacuna, que oscila entre el 67,2% en el estudio

de Skinner<sup>15</sup> en la población vacunada entre los 36 a 45 años, mientras en la cohorte total vacunada alcanzó el 100% de eficacia, en el mismo estudio de Skinner<sup>15</sup>, en las mujeres mayores de 46 años.

En cuanto a la eficacia en la prevención del CIN1+ también fue elevada, con el valor más bajo del 83,3% en el estudio de Wheler<sup>13</sup>, y en varios de los estudios se alcanzó el 100% de eficacia<sup>11, 14, 17, 18, 20,22</sup>.

Algunos estudios evaluaron la eficacia en la prevención del CIN1+ para otros tipos oncogénicos de HPV no incluidos en la vacuna.

Para los tipos oncogénicos de HPV-31/33/45 en el estudio de Konno<sup>18</sup>, se aprecia eficacia del 100%. Frente a los tipos oncogénicos de HPV-31/33/45/52/58, la eficacia fue del 52,9% en el estudio de seguimiento y del 51,7% en el estudio combinado.

Con respecto a la eficacia en la prevención de anomalías citológicas como el ASC-US+ (células escamosas atípicas de significado indeterminado) la eficacia menor fue en el estudio de seguimiento (HPV-023) de Konno<sup>18</sup>, con un 74,4%, y alcanzó una eficacia del 97,1% en el estudio de Naud<sup>17</sup>.

En la prevención de anomalías histológicas como el LSIL (lesión escamosa intraepitelial de bajo grado) las cifra menor de eficacia se observó en el estudio de Skinner<sup>15</sup>, con el 80,4% en la cohorte total vacunada, y en un estudio alcanzó el 100% (estudio HPV-023)<sup>17</sup> mientras que la prevención del HSIL (lesión escamosa intraepitelial de alto grado) fue del 100%<sup>12, 15</sup> (Wheler y Skinner).

Respecto de los regímenes reducidos de vacunación, se dispone del estudio de Romanovski<sup>19</sup> realizado en niñas y mujeres de 9 a 25 años, en donde se comparó la pauta de 3 dosis con una de 2 dosis administradas a los 0 y 6 meses. Este estudio demostró que las respuestas de los anticuerpos de las niñas vacunadas entre los 9 y 14 años, con 2 dosis de vacuna, fueron comparables con las mujeres de 15 a 25 años que recibieron 3 dosis de vacuna hasta los 4 años de la primera vacunación.

Hay tres estudios que evaluaron principalmente la inmunogenicidad de la vacuna: el de Romanovsky<sup>19</sup> (que evalúa la inmunogenicidad alcanzada con dos dosis frente a tres dosis de la vacuna) el de Schwartz<sup>23</sup> (que refiere la inmunogenicidad lograda a los 48 meses del inicio de la vacuna) y el de Hillman<sup>24</sup> (que informa sobre la inmunogenicidad en hombres).

Los estudios incluidos no presentan uniformidad con respecto a los puntos finales primarios. El estudio de Zhu<sup>12</sup> evaluó la inmunogenicidad de la vacuna a los 24 meses de administrada, y observó que los anticuerpos anti HPV-16 fueron del 100% y 99,6 para el anticuerpo HPV-18.

En el estudio de Skinner<sup>15</sup>, todas las mujeres inicialmente seronegativas lograron la seroconversión al séptimo mes para los anticuerpos anti HPV-16/18.

En el estudio de Roteli-Martins<sup>22</sup>, lograron el 100% de seropositividad para los anticuerpo anti HPV-16/18 medidos por ELISA a los 8 años de iniciada la vacunación.

Hillman<sup>24</sup> evaluó la inmunogenicidad de la vacuna en hombres de 16 a 26 años de edad, logrando al séptimo mes una elevada seroconversión para los anticuerpos del HPV-6/11/16/18, alcanzando el pico en los títulos de anticuerpos un mes después de la primera dosis, con una gradual declinación. A los 36 meses, el 89,5%, 94,3%, 98,3% y 57,3% de los participantes quedaron seropositivos para el HPV-6/11/16/18, respectivamente, en los hombres heterosexuales, mientras que en los hombres homosexuales la seroconversión fue del 80,0%, 89,1%, 93,9% y del 53,6%, a los 36 meses para los mismos serotipos de HPV. Consideró que la vacuna fue altamente inmunogénica para hombres de 16 a 23 años y que las respuestas fueron comparables a las observadas en mujeres.

Hasta la fecha, no es posible conocer cuánto durará la protección que puede conferir esta vacuna. Su eficacia, como hemos observado, se ha comprobado que persiste hasta los 9,4 años en el estudio de Naud<sup>17</sup>.

En la predicción de la persistencia a largo plazo de las respuestas de los anticuerpos Naud<sup>17</sup>, usando los datos de seguimiento hasta 113 meses, pronosticó la persistencia a largo plazo de las respuestas de los anticuerpos. Ello utilizando el modelo por piezas, que tiene en cuenta una disminución de los anticuerpos a lo largo del tiempo y predice que los mismos permanecerán por arriba de los niveles de infección natural con una duración de 32,3 años y 20,5, y para los anticuerpos anti-HPV-16 y anti-HPV-18, respectivamente.

Las vacunas han sido recibidas por millones de personas. Hasta diciembre del 2015 se administraron más de 205 millones de dosis de la vacuna cuadrivalente, y hasta ahora no se han registrados efectos secundarios graves causados por las mismas, siendo los eventos adversos más comunes una pequeña dolencia en el sitio de la inyección, similar al que se experimenta con otras vacunas<sup>2</sup>.

A pesar del perfil de seguridad demostrado durante la última década, algunos eventos adversos han causado dificultad en la implementación de los programas de vacunación en algunos países.

Los eventos adversos graves (como anafilaxia, síndrome de Guillain-Barre, convulsiones o tromboembolismo) crearon preocupación y alarma, motivo por el cual fueron estudiados detalladamente y no se ha demostrado ninguna asociación con la vacuna o que tengan una aparición con mayor frecuencia que las tasas esperadas<sup>26</sup>.

Los síndromes conocidos como el de dolor regional complejo (CRPS) y el de taquicardia postural ortostática (POTS) han planteado interrogantes sobre la asociación con la vacuna del HPV.

El síndrome de dolor regional complejo es un cuadro de dolor crónico, desproporcionado a la causa desencadenante, que afecta a una extremidad y se acompaña de manifestaciones disautonómicas y ocurre generalmente tras un traumatismo e inmovilización del mismo<sup>27</sup>.

El síndrome de taquicardia postural ortostática se manifiesta con taquicardia persistente tras ortostatismo, en ausencia de hipotensión, y se acompaña de otras manifestaciones inespecíficas (síncope, astenia, cefalea, mareo, palpitaciones)<sup>27</sup>.



El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC) <sup>27</sup> ha concluido que los datos disponibles no apoyan que la vacuna del HPV puede causar CRPS o POTS. El balance riesgo/beneficio de estas vacunas sigue siendo positivo a favor de los beneficios.

Garland<sup>2</sup> evaluó el impacto de la vacuna cuadrivalente en el mundo real a través de una revisión sistemática.

Posteriormente a la introducción de la vacuna cuadrivalente de HPV, se ha observado una disminución de la prevalencia de infecciones vaginales, cervicales, verrugas genitales, anomalías citológicas de bajo y alto grado, anormalidades histológicas como CIN2, CIN3 y AIS por los tipos de HPV-6/11/16/18.

El primer impacto de la vacuna se observa en las infecciones y en las verrugas genitales, que tienen periodos más cortos de incubación para manifestarse, mientras que los efectos sobre lesiones cervicales tardan más tiempo en desarrollarse<sup>2</sup>.

Una rápida reducción de aproximadamente el 90% de las infecciones y verrugas genitales por los tipos de HPV-6/11/16/18, luego de la implementación de la vacuna cuadrivalente, se ha observado en países como Australia, Europa, América del Norte y Nueva Zelanda, comparado con la era prevacuna. Pero también se observó una disminución de la prevalencia en mujeres no vacunadas, y en Australia se observó una disminución de las verrugas genitales en hombres jóvenes no vacunados, lo cual reafirma el impacto sanitario de la implementación de la vacuna<sup>2</sup>.

En países con baja a moderada aceptación de la vacuna (Bélgica-Suecia) la reducción de las verrugas genitales fue menor (entre un 5 a 72%) esta variación depende de la edad, del entorno y el periodo de tiempo considerado<sup>2</sup>.

En las niñas vacunadas antes de la exposición al HPV, en países con alta aceptación y administración de la vacuna HPV-6/11/16/18, se han logrado reducciones de infecciones en aproximadamente 90%. También del 90% para verrugas genitales, 45% de anomalías citológicas de bajo grado, y aproximadamente el 85% para lesiones histológicas de alto grado<sup>2</sup>.

Las tasas de beneficio de la vacunación contra el cáncer relacionado con el HPV aún no se pueden determinar completamente, debido a la larga latencia entre la exposición al virus y el desarrollo del cáncer<sup>2</sup>.

Los resultados de esta revisión marca el impacto generado en el descenso de la prevalencia de las lesiones por los tipos evaluados, luego de la implementación de los programas de vacunación en estos países, con marcada disminución cuando la vacuna se administró antes de la exposición al virus del papiloma humano<sup>2</sup>.

Los resultados de este estudio concuerdan con las recomendaciones dadas por el Ministerio de Salud Pública de la República Argentina<sup>10</sup>, la OMS<sup>6</sup> y diversas agencias de evaluación de salud pública.

La Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>6</sup> reconoce la importancia del cáncer cervical y otras enfermedades relacionadas con el HPV como problemas de salud pública mundial, y reitera la



recomendación de que las vacunas contra el HPV se incluyan en los programas nacionales de inmunización.

El Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) de la Food and Drug Administration (FDA) <sup>28</sup> recomienda la vacunación de rutina de las mujeres a los 11 ó 12 años de edad, y la vacunación de recuperación para las mujeres de 13 a 26 años. El 21 de octubre de 2009, la ACIP informó que la vacuna cuadrivalente del HPV se puede dar a los varones de 9 a 26 años, para reducir su probabilidad de adquirir verrugas genitales<sup>28</sup>.

Las vacunas contra el virus del papiloma humano (HPV) han sido autorizadas en la Unión Europea desde el año 2006, para la prevención de cánceres cervicales y de otras lesiones causadas por la infección por HPV<sup>29</sup>

La European Medicines Agency (EMA) <sup>29</sup>, refiere que más de 80 millones de niñas y mujeres de todo el mundo ya han recibido estas vacunas, y en algunos países europeos se les ha dado al 90% del grupo etario recomendado para recibir la vacuna. Asimismo, espera que la misma evite muchos casos de cáncer de cuello uterino y otras lesiones causadas por el VPH.

El comité Consultivo de Prácticas de Inmunización (ACIP) de AETNA<sup>30</sup> recomienda la vacunación de rutina para niños y niñas de 11 a 12 años, refiriendo además que la serie de vacunación puede iniciarse a los 9 años de edad.

En Australia<sup>31</sup>, la vacuna contra el HPV está incluida en el Programa Nacional de Inmunización (PNI) proporcionados a través de programas escolares para niñas y niños de 12-13 años de edad.

En Canadá<sup>32</sup>, consideran que un programa de dos dosis de la vacuna entre los niños inmunocompetentes de 9 a 14 años permitiría ahorros de costos potenciales, además de mayor adherencia a la vacunación.

Con el propósito de disminuir la incidencia y mortalidad por cáncer cérvico-uterino, el Ministerio de Salud Pública de la República Argentina<sup>10</sup> incorporó la vacuna contra el Virus del Papiloma Humano al Calendario Nacional de Vacunación en el año 2011, destinada a las niñas de 11 años nacidas a partir del año 2000. Posteriormente, fue incluida para los varones a los 11 años de edad.

En nuestro país, se continuará con la estrategia de vacunación de varones y mujeres de 11 a 26 años que sean seropositivos para el HIV y quienes hayan sido trasplantados (órganos sólidos o células hematopoyéticas) con esquema de 3 dosis (0, 2 y 6 meses)<sup>10</sup>. La inmunodepresión produce un mayor grado de replicación del HPV, una mayor carga viral y un aumento de las lesiones de alto y bajo grado<sup>33</sup>.

Las pacientes seropositivas para el HIV, que están infectadas por el HPV, tienen una mayor probabilidad de daño a las células del epitelio cervical en un periodo menor, con una mayor posibilidad de evolucionar a una lesión premaligna o maligna por la inmunidad, comprometida con una frecuencia hasta ocho veces mayor que los cánceres sin ninguna asociación viral<sup>34</sup>

Existen barreras que retrasan la implementación de la vacuna a nivel mundial. Dentro de las mismas podemos mencionar las barreras de la comunidad y el individuo, como la falta de concientización respecto del cáncer y preocupaciones sin fundamentos sobre la seguridad de las mismas<sup>35</sup>.

Debemos dirigir los esfuerzos para identificar las barreras que dificultan o retrasan la aplicación de la vacuna, como así también concientizar a la población sobre los beneficios de la misma.

## CONCLUSIONES

Los resultados de los estudios incluidos fueron notablemente consistentes entre ellos, mostrando una elevada eficacia en la prevención de lesiones asociadas a la infección por los serotipos de HPV-6/11/16/18, y también una elevada inmunogenicidad, con tasas de seroconversión próximas al 100%, con un alto perfil de seguridad.

Durante la última década, el impacto de la vacuna en el mundo real es atribuible a la eficacia de la misma en la población con alta cobertura.

El impacto de la eficacia se ve reflejado en la disminución de la prevalencia de estas lesiones, siendo mayor en los países cuanto mayor sea la aceptación y adherencia a la vacuna<sup>2</sup>.

El mayor impacto de la aplicación de la vacuna se observó cuando la misma fue administrada antes de la exposición al virus del papiloma humano<sup>2</sup>.

Además, se observó cierta protección cruzada contra serotipos oncogénicos no incluidos en la vacuna, y también una disminución de la prevalencia en mujeres no vacunadas. En Australia, se observó una disminución de las verrugas genitales en hombres jóvenes no vacunados, lo cual también demuestra el impacto de la implementación de la vacuna<sup>2</sup>.

La vacuna contra el HPV es profiláctica, sin eficacia terapéutica sobre las infecciones por el HPV<sup>26</sup>

La vacuna contra el HPV es un instrumento de prevención primaria, pero no elimina la necesidad de realizar controles para la detección del cáncer cervicouterino, ya que las vacunas actuales no eliminan completamente el riesgo de cáncer de cuello uterino<sup>1</sup>

Martinón Torres<sup>36</sup> refiere que la relación del HPV con el cáncer de cérvix y otras formas de cáncer epitelial, proporcionan una oportunidad única en la historia para ejecutar una estrategia de prevención primaria del cáncer de cérvix, sus precursores y otras patologías relacionadas ocasionadas por los HPV, como las verrugas genitales o la papilomatosis laríngea recurrente.

El desafío para los funcionarios de salud pública es contrarrestar las preocupaciones infundadas sobre el perfil de seguridad de la vacuna cuadrivalente, que pueden contribuir a retrasar la implementación de la misma, a pesar que las investigaciones informan cifras inaceptablemente altas de sufrir y morir por cánceres relacionados con el HPV.

La enfermedad relacionada con el HPV sigue siendo una fuente importante de morbilidad y mortalidad en las naciones en desarrollo y desarrolladas, subrayando la necesidad de programas de vacunación contra el HPV con alta cobertura de la población.

Hasta la fecha, no es posible conocer cuánto durará la protección que puede conferir esta vacuna. Se ha comprobado que su efectividad alcanza los 9,4 años, sin disminuir su eficacia. Naud<sup>17</sup> realizó estudios de inmunogenicidad con modelos matemáticos, que han previsto una protección de no menos 20 años. Queda pendiente si habrá que realizar una vacuna de refuerzo y cuándo.

Con la implementación generalizada de la vacuna del HPV en poblaciones preadolescentes, podemos esperar una marcada disminución del cáncer de cuello uterino y una disminución de

los cánceres de vulva, vagina, ano, pene y orofaringe a largo plazo. Ello debido a que la carcinogénesis, después de la infección por el virus del papiloma humano, puede requerir décadas en manifestarse, por el largo periodo de latencia entre exposición (HPV) y el daño (cáncer) <sup>26</sup>.

Mientras tanto, el aumento de la inmunogenicidad y la disminución de las lesiones producidas por el HPV permiten disminuir la carga de enfermedad en la población y su costo agregado, disminuye el contagio y genera un efecto comunitario de protección en los vacunados.

Confiere además cierta protección cruzada contra otros serotipos no incluidos en la vacuna.

### **RECOMENDACIÓN DE VACUNACION**

Fuerte para el uso de la vacuna del HPV cuadrivalente, para la prevención de las lesiones producidas por estos tipos de HPV.

Seguir el calendario oficial de vacunación del Ministerio de Salud.

### **RECOMENDACIONES GENERALES**

- Intensificar la divulgación de la eficacia de la vacuna del HPV por las autoridades sanitarias, dirigidas tanto a profesionales como a toda la población.
- Incrementar los esfuerzos para informar y concientizar a la población sobre las lesiones producidas por la infección del virus del papiloma humano.
- Informar la prevalencia del cáncer de cuello uterino, sus causas, la manera de prevenirlo, y que el descubrimiento y la aplicación de la vacuna del HPV en esta última década ha sido un hito fundamental en su prevención.
- Explicar a padres y/o tutores que las vacunas tienen riesgo, pero que son conocidos, prevenibles y mucho más leves que las lesiones que puede producir la infección por el HPV.
- Dirigir los esfuerzos para identificar y tratar de eliminar las barreras que retrasan la implementación de la vacuna.
- Reforzar, a todos los profesionales involucrados en el cuidado de la salud de la población, la responsabilidad que la vacuna llegue a la población objetivo.

### **Conflicto de intereses**

Los autores no han declarado ningún conflicto de intereses real o potencial para la elaboración del presente documento, y han respondido negativamente a todos y cada uno de los siguientes puntos:

- a) *En los últimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones)*
- b) *Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico*
- c) *Actué o actúo como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico*
- d) *Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados*
- e) *Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico*
- f) *Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico*

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) OMS. Parte Epidemiológico Semanal (**Weekly epidemiological record/Relevé épidémiologique hebdomadaire**). 2014; 89: 465-92.
- 2) Garland S, Kjaer S, Muñoz N, Block S, Brown D, Mark J, DiNubila J 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.
- 3) Erickson K, Landers E, Huh W. Update on Vaccination Clinical Trials for HPV-Related Disease. Clinical Therapeutics 2014; 36: 8-16.
- 4) HPV INFORMATION CENTRE: ICO Information Centre on HPV and Cancer (**HPV Information Centre**). 2017.
- 5) **Ministerio de Salud- Argentina. Programa Nacional de prevención del cáncer cérvico uterino. Instituto Nacional del Cáncer. 2011.**
- 6) OMS. Parte Epidemiológico Semanal (Weekly epidemiological record/Relevé épidémiologique hebdomadaire). 2017; 92: 241-68
- 7) Cortés J, Martinón G, Ferret E, Garcia E, Ramón y Cajal J. M., Garrido R et al. Vacunas frente al virus del papiloma humano: actualización. Clin Invest Gin Obst 2010; 37: 63-74.
- 8) Rivera R, Aguilera J, Larraín A. Epidemiología del virus papiloma humano (HPV). Rev Chil Obstet Ginecol. 2002 [citado 2017]; 67: 501-6.
- 9) De Sanjosé F, Bosch F y Castellsagué X. Epidemiología de la infección por el virus del papiloma humano y del cáncer de cérvix. SEMERGEN 2007; 33: 9-21.
- 10) **Ministerio de Salud Argentina. Vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH) 2017 - Incorporación de la vacunación contra VPH en varones- Fortalecimiento de la vacunación contra VPH en mujeres.**
- 11) Castellsagué X, Bosch F. Vacunas frente al virus del papiloma humano para la prevención del cáncer de cuello uterino. Rev Per Ginecol Obstet 2007; 53: 101-9.
- 12) Zhu F, Hu S, Hong Y, Hu Y, Zhang X, Zhang Y, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Chinese women aged 18–25 years: event-triggered analysis of a randomized controlled trial. Cancer Medicine 2017; 6: 12-25.
- 13) Wheeler C, Skinner S, Del Rosario M, Garland S, Chatterjee A, Lazcano-Ponce E et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. Lancet Infect Dis 2016; 16: 1154–68.
- 14) Zhu F, Chen W, Hu Y, Hong Y, Li J, Zhang X et al. Efficacy, immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy Chinese women aged 18–25 years: Results from a randomized controlled trial. Int J Cancer 2014; 135: 2612–22.
- 15) Skinner S, Szarewski A, Romanowski B, Garland S. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. Lancet 2014; 384: 2213–27.
- 16) Hildesheim A, Wacholder S, Catteau G, Struyf F, Dubin G, Herrero R et al. Efficacy of the HPV-16/18 vaccine: final according to protocol results from the unblinded phase of the randomized Costa Rica HPV-16/18 vaccine trial. Vaccine 2014; 32: 5087-97.
- 17) Naud P, Roteli-Martins C, Carvalho N, Teixeira J, de Borja P, Sanchez N. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine. Final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. Human Vaccines & Immunotherapeutics 2014; 10: 2147–62.

- 18) Konno R, Yoshikawa H, Okutani M, Quint W, Suryakiran P, Lin K et al. Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical intraepithelial neoplasia and cervical infection in young Japanese women-Open follow-up of a randomized clinical trial up to 4 years post-vaccination. Human Vaccines & Immunotherapeutics 2014; 10: 1781-94.
- 19) Romanowski B, Schwarz T, Ferguson L, Ferguson M, Klaus P, Dionne M. Immune response to the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose or 3-dose schedule up to 4 years after vaccination. Results from a randomized study. Human Vaccines & Immunotherapeutics 2014; 10: 1155-65.
- 20) Clark L, Myers E, Huh W, Joura E, Paavonen J, Perez G et al. A Clinical Trial Experience With Prophylactic Human Papillomavirus 6/11/16/18 Vaccine in Young Black Women. Journal of Adolescent Health 2013; 52: 322-29.
- 21) Rey-Ares L, Ciapponi A, Pichon-Riviere A. Efficacy and safety of human papilloma virus vaccine in cervical cancer prevention: systematic review and meta-analysis. Arch Argent Pediatr 2012; 110: 483-9.
- 22) Roteli-Martins C, Naud P, De Borja P, Teixeira J, De Carvalho N, Zahaf T et al. Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine. Up to 8.4 years of follow-up. Human Vaccines & Immunotherapeutics 2012; 8: 390-7.
- 23) Schwartz T, Huang L, Riviera Medina D, Lin T, Valencia A, Lin T et al. Four-year follow-up of the immunogenicity and safety of the HPV 16/18 AS04-adjuvanted vaccine when administered to adolescent girls aged 10-14 years. J Adolesc Health 2012; 50: 187-94.
- 24) Hillman R, Giuliano A, Palefsky J, Goldstone S, Moreira E, Vardas E et al. Immunogenicity of the Quadrivalent Human Papillomavirus (Type 6/11/16/18) Vaccine in Males 16 to 26 Years Old Clinical and Vaccine Immunology 2012; 19: 261-7.
- 25) **Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad. Revisión del Programa de Vacunación frente a Virus del Papiloma Humano en España. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones.**
- 26) Bruni L, Serrano B, Bosch X, Castellasagué X. Vacuna frente al virus del papiloma humano. Eficacia y seguridad. Enferm Infecc Microbiol Clin 2015; 33: 342-54.
- 27) **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Vacuna frente al virus del papiloma humano: inicio de una revisión europea de aspectos específicos de seguridad. 2015.**
- 28) FDA licensure of quadrivalent human papillomavirus vaccine (HPV4, Gardasil) for use in males and guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2010; 59: 630-2.
- 29) **European Medicines Agency. Assessment report Review under Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004 Human papillomavirus (HPV) vaccines. 2015.**
- 30) **AETNA. Human Papillomavirus (HPV) Vaccine. Aetna Number 0726.**
- 31) **NCIRS. Human papillomavirus (HPV) vaccines for Australians. 2016.**
- 32) **Update on the recommended Human Papillomavirus (HPV) vaccine immunization schedule**
- 33) Sirera G, Videla S, Herranz P, Corzo-Delgado J. Virus del papiloma humano y virus de la inmunodeficiencia humana/sida. Enferm Infecc Microbiol Clin 2006; 24: 40-7.
- 34) Sánchez-Hernández J, Rivera-Tapia J, Herrera-Castillo C, Muñoz-Zurita G, Pérez y Terrón R. Rev Latinoam Patol Clin Med Lab 2016; 63: 176-8.
- 35) **Villacorta Martín D. La vacuna contra el papiloma humano en la actualidad.**
- 36) Martín-Torres F, Iturbe Bernaola E, Giménez Sánchez F, Baca Cots M, de Juan Martín F, Díez Domingo J et al. Vacuna frente al virus del papiloma humano: un nuevo reto para el pediatra. Human papillomavirus vaccines: A new challenge for pediatricians. An Pediatr 2006; 65: 461-9.