

EOPs: ¿Hasta qué edad es efectiva la vacunación de mujeres con la vacuna para HPV?

¿Until what age is HPV vaccination effective in women?

Yamila Mahumud*

Resumen

En el presente EOP se analiza la evidencia existente respecto de la edad a la cual conviene indicar (la vacuna contra HPV, ya que independientemente de la normativa nacional vigente existen diversas opiniones al respecto). Se analizan dos ensayos clínicos y las recomendaciones del CDC. Se concluye que los beneficios reportados a mayor edad que la indicada en el calendario oficial son moderados y se enfatiza en la necesidad de sostener la realización del PAP.

Abstract

In this EOP the author analyzes the evidence on the age in which HPV vaccine should be indicated. Two clinical trials and the recommendations from the CDC are analyzed. The author concludes that the reported benefits to older women are moderate emphasizing the need for Papanicolaou smears.

Mahumud Y. ¿Hasta qué edad es efectiva la vacunación de mujeres con la vacuna para HPV? *Evid Act Pract Ambul. Ene-Mar 2013;16(1): 38-39.*

Caso clínico

Una paciente sana de 32 años se presenta a la consulta con su ginecóloga de cabecera para realizar un control preventivo. Cerca del final de la misma la paciente le pregunta a la médica si estaría indicada en su caso la vacunación contra el HPV, ya que ella leyó que ayuda a prevenir el cáncer de cuello de útero, y a algunas de sus amigas ya se la han aplicado.

Pregunta

¿Hasta qué edad es beneficiosa la vacunación contra el HPV en mujeres sanas?

El cáncer de cuello de útero

Es una de las neoplasias malignas más frecuentes entre las mujeres, ocupando el tercer lugar en incidencia en este grupo poblacional en EE.UU en 2011¹. El 70% de las lesiones malignas, y entre el 50% a 60% de las lesiones pre malignas (CIN 2 o CIN 3) están ocasionadas por los subtipos 16 y 18 del virus HPV (virus del papiloma humano), que se transmite por contacto sexual².

La prevención por vacunas

En los últimos años, se han desarrollado dos vacunas contra este virus: una cuadrivalente, contra los subtipos 6, 11, 16 y 18; y otra bivalente, contra los subtipos 16 y 18. En nuestro país, la vacuna bivalente fue recientemente incorporada al calendario nacional de vacunación, aplicándose a las niñas a partir de los 11 años de edad en tres dosis, la 2ª dosis al mes de la primera, y la 3ª dosis a los seis meses de la primera³.

La vacuna cuadrivalente es utilizada para la prevención de cáncer cervical, vulvar, vaginal o anal ocasionados por los subtipos 16 y 18, para la prevención de verrugas genitales, causadas por los subtipos 6 y 11, y para la prevención de adenocarcinoma cervical in situ, neoplasias intraepiteliales cervicales, vaginales, vulvares o anales causadas por los subtipos 6,11,16 y 18. Esta autorizada su aplicación para mujeres y hombres entre 9 y 26 años⁴.

La vacuna bivalente, de tipo virus inactivado como la cuadrivalente, confiere inmunidad contra los subtipos 16 y 18, que son los de mayor riesgo oncogénico. Se aplica también de forma intramuscular y su uso está aprobado en mujeres entre 9 y 25 años de edad. Es utilizada para la prevención de adenocarcinoma cervical in situ, cáncer de cuello de útero, y neoplasias intraepiteliales ocasionadas por subtipos 16 y 18⁵.

Si bien la incorporación de esta vacuna a nuestro calendario es un gran paso en la prevención del cáncer de cuello de útero, siempre debemos aclarar que la vacuna es una herramienta más y que sigue siendo complementaria a la realización del papanicolaou en las pacientes que corresponda, en el marco

de una estrategia integral de prevención del cáncer de cuello de útero.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline y Pubmed con los términos "HPV vaccine and efficacy", que arrojó como resultado más de 100 artículos, de los cuales hemos elegido los más representativos para tratar de responder nuestra pregunta.

Resumen de la evidencia

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

El objetivo de este estudio aleatorizado, doble ciego, fue evaluar la eficacia de la vacuna cuadrivalente contra los subtipos 6,11,16 y 18 de HPV en la prevención del desarrollo de CIN 2, CIN 3, adenocarcinoma in situ y cáncer cervical. Se asignaron 12.167 mujeres entre 15 y 26 años a recibir tres dosis de vacuna o placebo. Se excluyeron aquellas pacientes que tenían historia de más de cuatro parejas sexuales, historia personal de verrugas anogenitales o aquellas con historia previa de citologías anormales. El primer análisis que se efectuó fue por protocolo, en población sin evidencia de infección previa por HPV. En este grupo, luego de tres años de seguimiento, se obtuvo una eficacia cercana al 98% para el outcome primario del estudio. Pero cuando se realizó el análisis por intención de tratar, tomando como muestra a todas las mujeres que habían sido aleatorizadas, con o sin evidencia previa de infección por HPV, se vio que la efectividad cae cerca del 44%⁶.

Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, y col. Overall efficacy of HPV-16/18 vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. Lancet Oncol. 2012 Jan; 13(1):89-99.

En este ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, el objetivo fue analizar la eficacia de la vacuna bivalente contra HPV para prevenir lesiones tipo CIN 2, CIN 3 o adenocarcinoma in situ. La población elegida fueron mujeres sanas entre 15 y 25 años, con un máximo de seis parejas sexuales, independientemente de sus citologías previas y su status serológico contra el HPV. Las participantes fueron aleatorizadas a recibir la vacuna HPV o anti HAV (virus hepatitis A). La cohorte total vacunada (CTV) comprendía todas aquellas mujeres que habían recibido al menos una dosis de la vacuna anti HPV, incluyendo población sexualmente activa (que representaría la población general)

* Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires, yamila.mahumud@hospitalitaliano.org.ar

con un n=9.300 para el grupo tratamiento y control respectivamente. La Cohorte total vacunada nativa (CTV-N) estuvo comprendida por aquellas participantes sin evidencia de infección por HPV al inicio del estudio, grupo que representaría las adolescentes tempranas sin exposición al virus, con un n=5.800 para cada grupo.

En el análisis comparado de los dos grupos, se puede ver que la eficacia de la vacuna contra lesiones tipo CIN 3 provocadas por HPV 16 o 18 fue del 100% en la CTV-N, cayendo la misma al 45,7% en la CTV, que es la que representa la población general. Cuando se compara la eficacia en las lesiones producidas por cualquier subtipo de HPV, la eficacia de la vacuna es del 93% en la CTV-N y del 45,6% en la CTV.

En cuanto al análisis por grupos etarios, los resultados demostraron que en la población que aun no había sido infectada con HPV (CTV-N), la eficacia de la vacuna era mayor al 90% en todas las edades, pero al analizar la población general, se pudo ver que la eficacia de la vacuna bivalente era mayor en el grupo comprendido entre los 15 y los 17 años, disminuyendo ésta significativamente en el grupo de 18 a 20 años, con escaso beneficio entre las pacientes de 20 a 25 años, concluyendo que los mayores beneficios con esta vacuna se obtendrían en población adolescente que aun no ha tenido contacto con el virus.

Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2007;56.

Bibliografía

1. Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. *CA Cancer J Clin.* 2011. Julio-Agosto;61(4):212-36.
2. Prevention strategies of cervical cancer in the HPV vaccine era. Bosch X, Harper D. *Gynecol Oncol* 2006; 103 (1): 21-4.
3. Ministerio de Salud de la Nación. Calendario Nacional de Vacunación (en línea). Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/index.php/programas-y-planes/184-calendario-nacional-de-vacunacion-2013>
4. Centers for Disease Control and Prevention, "FDA Licensure of Bivalent Human Papillomavirus Vaccine (HPV2, Cervarix) for Use in Females and Updated HPV Vaccination Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)," *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010, 59(20):626-9. Disponible en: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5920a4.htm?s_cid=mm5920a4_e
5. Centers for Disease Control and Prevention, "FDA Licensure of Bivalent Human Papillomavirus Vaccine (HPV2, Cervarix) for Use in Females and Updated HPV Vaccination Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)," *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010, 59(20):626-9.
6. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356:1915.
7. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2004. Disponible en: www.cancer.org/downloads/STT/CAFF_FinalPWSecured.pdf

Estas recomendaciones coinciden con la literatura anterior y también informan que la máxima eficacia de la vacuna se da en mujeres que todavía no han tenido contacto con el virus, pero aclara que las mujeres que ya son sexualmente activas al momento de la vacuna, obtendrían algún beneficio si están infectadas por algún serotipo diferente de los que se incluyen en la vacuna (6, 11, 16, 18).

Esta guía recomienda vacunar a todas las niñas entre 11 y 12 años, con una edad mínima de comienzo de 9 años, y una edad límite para hacer "catch-up" hasta los 26 años a aquellas mujeres que no hubieran sido vacunadas.

Conclusiones

Como bien sabemos, el único método de prevención que ha demostrado reducir la incidencia y la mortalidad por cáncer de cuello de útero es el Papanicolaou, con una disminución de ambos índices de alrededor del 70% en los últimos seis años*. Por lo tanto, lo que debemos tener claro como equipo de salud, para poder transmitir a la población general, es que la vacuna contra HPV es una herramienta más con la que contamos al momento de hacer prevención primaria del CCU, y no un método que viene a reemplazar a otro, especialmente considerando la connotación en el imaginario social de la palabra "vacuna". Ha sido un paso adelante la incorporación de esta vacuna al Calendario Nacional, ya que en la población blanco (niñas de 11 años), los beneficios han sido ampliamente demostrados. Pero en el diálogo con nuestras pacientes debemos enfatizar sobre los moderados beneficios que ofrece la vacunación a edades mayores y, sobre todo, la importancia de continuar con los controles de Papanicolaou según las indicaciones para cada mujer en particular.