

# Vacuna del Virus del Papil·loma Humà

## » Autora

**Laura Estella Sánchez**

Metgessa de família, EAP Gòtic. Barcelona

## » Correctors

Sebastià Juncosa Font i Mèncià Benítez Camps

## » Correspondència

**Laura Estella Sánchez**

Adreça electrònica: [laestel@hotmail.com](mailto:laestel@hotmail.com)

Publicat: 1 de desembre de 2009

**Butlletí 2009, 27:16**

Aquest es un article Open Access distribuït segons llicència de Creative Commons  
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/es/>)

## INTRODUCCIÓ

El Virus del Papil·loma Humà (VPH) és un DNA virus que es transmet per contacte durant les relacions sexuals, i es relaciona amb l'aparició de càncer de cèrvix.

Encara que existeixen més de 100 genotips diferents del virus, el 16 i el 18 són els que tenen més elevat poder oncogènic i es calcula que són els responsables del 70% de càncers de cèrvix escamosos o glandulars<sup>1</sup>. Altres genotips del VPH, com el 6 i 11, són responsables de l'aparició de lesions benignes com les berrugues genitals. El VPH també està relacionat amb altres neoplàsies a zona genital, com vulva, vagina, penis o anus, i amb neoplàsies d'altres localitzacions, com boca i orofaringe.

El càncer de cèrvix és la segona causa de mort per càncer al món, degut a l'elevada prevalença d'aquesta neoplàsia als països en vies de desenvolupament<sup>1</sup>.

Recentment s'ha autoritzat la comercialització de dos tipus de vacunes contra el VPH al nostre país. La primera que es va introduir és una vacuna tetravalent (Gardasil® Laboratoris Merck), activa contra els genotips 16,18, 6 i 11; posteriorment ha aparegut una vacuna bivalent (Cervarix® Laboratoris Glaxo Smith Kline), activa només contra els genotips 16 i 18. Ambdues vacunes s'administren en tres dosis per via intramuscular; amb un preu aproximat per dosi de 150 €.

La introducció d'aquesta nova vacuna ha provocat una gran polèmica en les diferents associacions implicades, generant postures contràries. A través dels medis de comunicació s'han fet, a la vegada, diverses campanyes publicitàries recomanant la vacunació de forma generalitzada, amb l'argument que es tracta de "la vacuna contra el càncer de cèrvix", però què sabem realment sobre l'eficàcia de la vacuna? *En dones fèrtils majors de 18 anys, l'administració de la vacuna disminueix la incidència de càncer de cèrvix?*

## Elements de la pregunta clínica

**Problema de salut:** càncer de cèrvix.

**Població:** dones en edat fèrtil majors de 18 anys

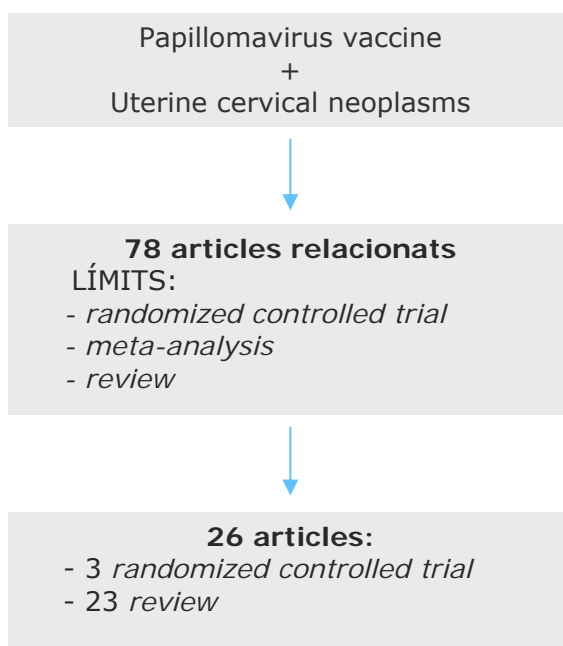
**Intervenció:** vacunar comparat amb no vacunar

**Resultat:** disminució de la incidència de càncer de cèrvix

## Cerca de les proves

S'ha realitzat una recerca de l'evidència científica existent sobre la vacuna contra el VPH utilitzant les principals bases de dades biomèdiques. S'ha creuat els termes "Papillomavirus vaccine" [MeSH] i "Uterine cervical neoplasms" [MeSH] amb el subheading "prevention and control". S'obtenen 78 articles i limitant per tipus d'estudi (assajos clínics, revisions sistemàtiques i metanàlisi) (**Figura 1**) queden reduïts a 26. Una de les revisions sistemàtiques inclou els 6 principals assajos clínics realitzats sobre el tema.

**Figura 1.** Esquema de l'estratègia de cerca de les proves



## DISCUSSIÓ

Existeixen dos grans assajos clínics (FUTURE II<sup>2</sup> i PATRICIA<sup>3</sup>) que avaluen l'eficàcia de la vacuna per prevenir l'aparició de lesions precanceroses d'alt grau. Ambdós estudis comparen l'administració de 3 dosis de vacuna (bi o tetravalent) enfront placebo, valorant l'aparició de lesions cervicals d'alt grau (CIN2, CIN3 o adenocarcinoma in situ). El resum dels estudis escollits es pot veure en la **taula 1**.

**Taula 1.** Característiques dels principals assajos clínics realitzats.

|                                | Koutsky et al <sup>7</sup> | Harper et al <sup>4</sup>                                | PATRICIA <sup>3</sup>                                   | Villa et al <sup>8</sup>  | FUTURE I <sup>6</sup>  | FUTURE II <sup>2</sup>                             |
|--------------------------------|----------------------------|--|---|---|--|--|
| <b>n</b>                       | 2392                       | 1113   | 18644   | 552   | 5455   | 12167  |
| <b>Edat mitja</b>              | 20 (16-23)                 | 20 (15-25)   | 20 (15-25)  | 20.1(16-23)   | 20.3 (16-24)   | 20 (15-26)   |
| <b>Nombre parelles sexuals</b> | ≤5                         | ≤6   | ≤6  | ≤4  | ≤4   | ≤4   |
| <b>Vacuna</b>                  | Monovalent VPH 16          | Bivalent VPH 16/18                                       | Bivalent VPH 16/18                                      | Tetravalent VPH 6/11/16/18  | Tetravalent VPH 6/11/16/18   | Tetravalent VPH 6/11/16/18                         |
| <b>Grup control</b>            | Placebo                    | Placebo  | Vacuna hepatitis A                                      | Placebo   | Placebo  | Placebo  |
| <b>Objectiu principal</b>      | Infecció persistent VPH 16 | Infecció VPH 16 o 18                                     | Aparició de CIN 2, CIN 3 o carcinoma                    | Infecció persistent VPH. Neoplàsia vaginal o vulvar. Berrugues genitals | Aparició de qualsevol tipus de CIN, carcinoma o berrugues genitals | Aparició de CIN 2, CIN 3 o adenocarcinoma in situ. |
| <b>Objectius secundaris</b>    | Efectes adversos           | Lesions cervicals de baix o alt grau . Efectes adversos. | Infecció persistent. Immunogenicitat. Efectes adversos. | Efectes adversos  | Efectes adversos.  | Efectes adversos.                                  |

El grup d'estudi FUTURE II<sup>2</sup> va publicar els resultats d'un assaig clínic randomitzat, doble cec, amb 12167 dones participants entre els 15 i els 26 anys a les que s'administrà les 3 dosis de vacuna tetravalent

D'altra banda, l'estudi PATRICIA<sup>3</sup> és un assaig clínic randomitzat doble cec que inclou 18644 dones entre 15 i 25 anys a les que s'administra 3 dosis de vacuna bivalent.

L'evidència existent actualment indica que la vacuna VPH administrada de forma profilàctica és eficaç per la prevenció de la infecció persistent per VPH i per l'aparició de lesions cervicals precanceroses (CIN2 o CIN3) produïdes pels genotips inclosos a la vacuna (16 i 18). Es calcula que després de la tercera dosi de vacuna aproximadament el 100% de les dones presenta nivells detectables d'anticossos contra aquests genotips de VPH ( a un nivell superior que amb la infecció natural)<sup>4</sup>. La vacuna s'ha vist eficaç en més d'un 90% en la protecció enfront la infecció persistent pel VPH: Aquests resultats s'han objectivat en els grups de dones que han participat en els diferents estudis realitzats, aquestes compleixen una sèrie de requisits; es tracta d'una població formada per dones entre 18 i 25 anys que han rebut les 3 dosis de vacuna, que no han tingut més de 6 companys sexuals i que prèviament no havien tingut resultats anòmals a la citologia<sup>5</sup>.

Aquestes dades permeten estimar la utilitat que poden tenir programes de vacunació en nenes que encara no han començat la seva activitat sexual i que, per tant, no han estat exposades al VPH.

D'altra banda, els estudis realitzats fins ara també objectiven una reducció de la incidència de lesions externes genitals (berrugues genitals, neoplàsies de vulva...) en aquelles poblacions a les que s'ha realitzat vacunació que inclou cobertura per genotips 6 i 11<sup>6</sup>.

La limitació amb què ens trobem als estudis realitzats fins el moment és que no es pot valorar l'efecte sobre la incidència de càncer de cèrvix ni sobre la mortalitat, probablement perquè no és èticament acceptable deixar evolucionar lesions precanceroses fins a l'aparició d'una neoplàsia sense aplicar el protocol de tractament corresponent i, d'altra banda, perquè no s'han realitzat estudis que facin seguiment més enllà dels 5 anys de l'administració de la vacuna (el temps d'evolució entre la infecció per VPH i l'aparició d'un càncer sol superar els 10 anys). Per aquest mateix motiu es desconeix si els títols d'anticossos es mantenen al mateix nivell més enllà de 5-6 anys.

Un altre aspecte a tenir en compte és que amb l'administració de qualsevol de les dues vacunes obtindrem immunitat contra els genotips 16 i 18; amb això podem pensar que actuem enfront el causant del 70% de les neoplàsies de cèrvix però queda descobert el 30% restant. Els estudis realitzats fins ara postulen que la vacuna també crea certa reacció encreuada contra alguns altres genotips oncogènics del VPH (31 i 45).

En quant a reaccions adverses o efectes secundaris posteriors a la vacuna, el més freqüent són reaccions locals (eritema o edema), aproximadament menys d'un 0.1% dels participants als estudis van abandonar el protocol de vacunació per efectes adversos greus; amb les dades actuals desconeixem els possibles efectes a llarg termini<sup>5</sup>.

Respecte al posicionament de les diferents societats i associacions, cal destacar que la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC) considera precipitada la decisió d'incloure la vacuna VPH al calendari vacunal; argumenta que la magnitud del problema és baixa al nostre país i que serien necessaris més estudis per valorar l'efectivitat a llarg termini i en el grup d'edat de la població a la que s'administra la vacuna.

D'altra banda la Asociación Española de Pediatría en Atención Primaria (AEPap) s'ha posicionat a favor de la implantació de la vacuna, insistint que s'inclogui al calendari vacunal de forma generalitzada (independentment de la comunitat autònoma a la que es pertanyi).

Respecte a la implantació de la vacuna a les diferents comunitats autònomes espanyoles val a dir que ja està inclosa al calendari vacunal de totes elles<sup>9</sup>. A Catalunya s'està administrant la vacuna a les escoles, a nenes d'entre 11 i 12 anys (previ consentiment familiar) des de la tardor de 2008.

### **Implicació en la pràctica clínica**

A la pràctica clínica podem trobar dones que consultin sobre la conveniència de posar-se la vacuna; amb la informació existent fins ara cal informar a les dones que es tracta d'una vacuna útil per prevenir la infecció persistent per VPH (16 i 18) i, per tant, podem pensar de forma indirecta que també per evitar les conseqüències d'aquesta infecció a llarg termini. D'altra banda, els estudis realitzats fins ara no aporten xifres d'influència sobre incidència de càncer de cèrvix ni mortalitat. Calen estudis a més llarg terme per valorar quin és el comportament de la immunitat creada amb la vacuna al llarg dels anys.

Cal remarcar que la vacunació no exclou de la realització de citologies ni altres mesures de cribratge de càncer de cèrvix, ja que existeixen altres genotips de VPH oncogènics que no estan inclosos a la vacuna. Amb tota la informació exposada hauria de ser la dona qui decideixi si vol o no vacunar-se.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Muñoz N, Bosch F, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003, 348: 518-27.
- 2.- FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915-27
- 3.- Paavonen J, Jenkins D, Bosch Fx, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women : an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:2161-70.
- 4.- Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferreis DG, Jenkins D, Schuind A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:1757-65.
- 5.- Rambout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ* 2007; 177(5):469-79.
- 6.- Garland SM, Hernández-Ávila M, Wheeler CM, et al. Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356: 1928-43.
- 7.- Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; 347:1247-55.
- 8.- Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6:271-8
- 9.- Calendarios de vacunación españoles. [www.aepap.org](http://www.aepap.org)