

Efectividad de la vacuna contra el Papillomavirus humano en la prevención del cáncer de cuello uterino.
Álvarez, J.

EFFECTIVIDAD DE LA VACUNA CONTRA EL PAPILOMAVIRUS HUMANO EN LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

INSTITUCIÓN Y AUTORES:

Observatorio de Salud-Universidad Juan A. Maza- Farm. Jorgelina Álvarez-

CONFLICTO DE INTERESES: No existe



RESUMEN:

Contexto clínico: Las infecciones por Papillomavirus humanos (HPV, en inglés) son causantes de infecciones que se transmiten principalmente por vía sexual. Existen más de 100 genotipos de HPV, de *alto riesgo* y *bajo riesgo* según su potencial oncogénico. Los tipos 6 y 11 son responsables de las lesiones de bajo grado y de cerca del 80% de las verrugas genitales. Los tipos 16 y 18 son los responsables del 70% de los cánceres en el mundo [1]. Las patologías asociadas al HPV incluyen cáncer cervicouterino (CCU), vaginal, vulvar, peniano y anal, verrugas genitales y papilomatosis respiratoria recurrente. El CCU uterino representa la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres mayores de 40 años en Argentina, con una tasa de mortalidad bruta de 8,7[4,5]. La infección por HPV se contrae generalmente en la adolescencia, con una duración de 14 meses. Cerca del 5-10% de las mujeres infectadas por virus de alto riesgo, contraen infecciones persistentes que sin tratamiento evolucionarán a CCU en un lapso mínimo de hasta 10 años. Los cambios que produce el HPV en el epitelio del cuello uterino se pueden conocer mediante un análisis citológico conocido como prueba de Papanicolaou (Pap). Otro método es la Prueba de DNA del HPV. Ambas pruebas se utilizan como tamizaje sistemático del CCU. En situaciones de infraestructura sanitaria de bajo desarrollo, la inspección visual del cuello uterino con ácido acético o solución yodada de Lugol (IVD, IVSL) también permite detectar posibles lesiones. El 40 a 60% de las muertes por cáncer de cuello pueden ser evitadas por la utilización de PAP. En Argentina (datos del 2006) 15% de las mujeres mayores de 18 años nunca habían realizado un PAP y 44% de las mujeres nunca lo hicieron. [6] **Objetivo:** Evaluar la efectividad de las vacunas contra el HPV en la prevención del cáncer de cuello uterino, en la población femenina de 12 a 13 años. **La Tecnología:** En la actualidad se comercializan dos vacunas anti-HPV, a base de proteínas L1 del virus. Las vacunas no son infecciosas sino sólo profilácticas. Una de las vacunas (Gardasil®) es tetravalente: contiene partículas similares al HPV de los tipos 6, 11, 16 y 18. La segunda vacuna disponible es bivalente (Cervarix®): posee partículas similares a virus de los tipos 16 y 18 del HPV. Ambas presentaciones se encuentran autorizadas por las agencias sanitarias de EE.UU., Canadá, Europa, Australia, Brasil y países de Latinoamérica (Argentina entre ellos). **Método:** Se realizó una búsqueda bibliográfica en bases de datos médicas (Medline, Lilacs), de agencias de evaluación de tecnologías, TRIPdatabase, CRD, WHO, Cochrane Economic evaluation, Htaivortal, sitios del NICE como así también portales sanitarios de Reino Unido, Australia, Canadá y la FDA. Se priorizaron ECCAs, revisiones sistemáticas, meta-análisis, informes de evaluación de tecnología sanitaria, análisis de costo-efectividad, modelos de estimación de variables para el CCU, recomendaciones y políticas de cobertura. **Resultados principales:** Dos ensayos aleatorizados, controlados con placebo de la vacuna tetravalente, sobre un total de 17.622 mujeres, halló que la vacuna es eficaz en un 100% para reducir la aparición de NIC 2-3 y AIS relacionadas con el HPV tipos 6,11,16,18 en mujeres que estaban serológicamente y DNA PCR negativa en línea de base para el VPH pertinente [7]. Se obtuvieron resultados similares para la vacuna bivalente (Harper et al. 2006). En un estudio de



fase III, la vacuna bivalente adyuvada en AS04 en mujeres de 15 a 25 años seronegativas al inicio del estudio, mostró 92 % de eficacia profiláctica contra CIN2 + asociados con VPH 16 o 18 del VPH [8]. Las dos vacunas demostraron ser altamente inmunogénicas en los ensayos clínicos, resultando una seroconversión de 100 % en las diferentes poblaciones estudiadas. (Harper et al. 2004, 2006a Villa et al., Garland et al. 2007). Respecto a la eficacia en la protección contra infecciones, un ECCA de la vacuna bivalente adyuvada, sobre 1113 mujeres de 15-25 años, demostró una eficacia del 95% contra la infección incidente del 100% contra infección persistente (12 meses). Además se obtuvieron valores de anticuerpos 12 veces mayores que luego de la infección natural. La eficacia contra la NIC 2 fue del 100% [9]. Otro estudio similar sobre la vacuna tetravalente (552 mujeres, de 15-26 años) halló niveles de protección contra la infección persistente del 95%. [10] Respecto a la duración de la inmunidad la información no es concluyente.. La mayoría de los estudios tienen una duración de 5 años, período en el que se ha verificado niveles de anticuerpos protectores [10][11]. Una revisión sistemática que incluyó un total de 40.323 participantes, distribuidos en 6 ECAs halló que en mujeres de 15 a 25 años que no han sido previamente infectadas con el HPV, la vacunación es altamente efectiva en prevenir infecciones por HPV y cáncer cervical[14]. **Costo-efectividad:** Se identificaron varios modelos markonianos de introducción de la vacuna en cohortes hipotéticas con asunción de diferentes variables y perspectivas. Los análisis demuestran que la vacuna resulta costo-efectiva en países con ingresos altos, mientras que en los países de ingresos bajos y medios podría ser costo-efectiva si el valor por niña vacunada no supera valores determinados. En Argentina no existen estudios en este sentido. **Política de cobertura:** El Comité Asesor sobre prácticas de inmunización (ACIP) del CDC ha recomendado la vacunación a niñas comprendidas entre 11 y 12 años.[26] Australia y Reino Unido poseen Programas de vacunación con la vacuna tetravalente que incluye a niñas de 12-13 años (no compulsorio, pero financiado), formando parte del enrolamiento escolar. Agencias aseguradoras de EE.UU. financian ambas vacunas según las especificaciones dadas por la FDA. En Argentina algunas empresas de medicina prepaga cubren a sus afiliados la administración de las vacunas. Australia, Reino Unido y América Latina son los países donde las vacunas forman parte del esquema oficial, y Argentina ha incorporado la vacuna al calendario. **Conclusión:** El análisis de la información recolectada señala a las vacunas contra el HPV con un alto grado de eficacia inmunológica, clínica y de seguridad al ser administradas. Esto se traduce en prevención del desarrollo de lesiones pre-cancerosas, verrugas genitales; y lo *más relevante prevención de la infección persistente por HPV*. Aspectos que están consolidados es la no recomendación de realizar testeo molecular antes de la vacunación, la no inclusión por el momento de los varones en la vacunación, y el conocimiento de que las vacunas no son terapéuticas de infecciones o lesiones pre-existentes. No existe certeza sobre la duración de la inmunidad de las vacunas, aspecto en estudio. Asumiendo que las vacunas protegen contra algunos de los agentes responsables, los programas de tamizaje o screening, el test de Pap, como estrategia de prevención secundaria, deben seguir a todas las mujeres, vacunadas y no. El análisis económico señala que la estrategia vaccinal resulta costo-eficaz en países y contextos determinados, pero ninguno de los análisis considera a las vacunas solas, sino acompañadas de



screening.. La efectividad de estas vacunas e ve influenciada por los programas de screening preexistentes y los contextos sanitarios. Resulta necesario en nuestras regiones, mejorar la eficiencia de los programas de screening de cáncer de cuello uterino.

• CONTEXTO CLÍNICO

Las infecciones por Papillomavirus humanos (HPV, en inglés) son causantes de infecciones que se transmiten principalmente por vía sexual. Su transmisión es elevada, y si bien la mayor parte de las infecciones son transitorias y benignas, la infección genital persistente por determinados genotipos del virus puede provocar la aparición de lesiones pre-cancerosas y cancerosas.

La relación entre HPV y Cáncer de Cuello uterino (CCU) ha sido fuertemente establecida. Un estudio analizó 1918 pacientes diagnosticadas, de las cuales 90,7% dieron positiva la presencia de ácido desoxirribonucleico (DNA) del HPV. Los tipos más frecuentes detectados fueron en orden decreciente 16,18, 45, 31, 33, 52, 58 y 35.

[1]

Los HPV son virus sin envoltura y con DNA de doble cadena. Existen más de 100 genotipos de HPV, de *alto riesgo* y *bajo riesgo* según su potencial oncogénico. La clasificación de los 30 tipos más frecuentes de HPV comprende

- alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82),
- posiblemente alto riesgo (26, 53, 66),
- bajo riesgo (6,11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81)

Los tipos 16, 18, 45 y 31 causan al menos la mitad de las lesiones de bajo grado y cerca del 65% de las de alto grado. Los tipos 6 y 11 son responsables de las lesiones de bajo grado y de cerca del 80% de las verrugas genitales. Los tipos 16 y 18 son los responsables del 70% de los cánceres en el mundo.

Epidemiología y Patologías relacionadas con el HPV

Las patologías asociadas al HPV incluyen cáncer cervicouterino (CCU), vaginal, vulvar, peniano y anal; un subgrupo de cánceres de cabeza y cuello, verrugas genitales y papilomatosis respiratoria recurrente.



Un meta-análisis halló que la prevalencia mundial de HPV (DNA) en muestras de mujeres con citología normal es de 10,4%, situándose la región de América en rangos de 11,3 a 20,4. Sobre estas estimaciones 291 millones de mujeres en el mundo son portadoras de HPV, de las cuales 32% están infectadas con los tipos HPV 16 o 18. [2] En Argentina, datos del 2007, la prevalencia de CCU por HPV tipos 16-18 fue estimada en 77,9% mientras que la misma para cualquiera de los tipos de virus, de 97,7%; la incidencia ajustada por edad (ASR) de CCU fue de 23,2./100.000. Este último valor en el año 2000 se situaba en 14,1 por cada 100.000 habitantes. [3] [4].

El CCU uterino representa la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres mayores de 40 años en Argentina, con una tasa de mortalidad bruta de 8,7 por 100.000 mujeres, registrándose anualmente 1.679 defunciones por su causa. La Provincia de Mendoza tuvo en el año 2007 una incidencia de 10,6/100.000 casos, distribuyéndose los casos en las edades de 40-45 años, un segundo pico a los 55 años y un tercer pico 66-69 años de edad. [5]

Historia de la infección y enfermedades asociadas

La infección por HPV es una infección de transmisión sexual, asintomática, muy distribuida en el mundo, afectando al 50-80% de las mujeres sexualmente activas por lo menos una vez en su vida. La primoinfección se contrae generalmente en la adolescencia, o entre el tercer decenio y a principios del cuarto decenio de la vida, con una duración de 14 meses.

El CCU es en principio una complicación rara de una infección genital común. La mayoría de las infecciones por HPV son transitorias. Cerca del 5-10% de las mujeres infectadas por virus de alto riesgo, contraen infecciones persistentes que sin tratamiento evolucionarán a CCU en un lapso mínimo de hasta 10 años.

La infección persistente por HPV de alto riesgo puede generar neoplasia intraepitelial cervicouterino (NIC) de grado moderado (2) o grave (3), o adenocarcinoma in situ (AIS), una lesión pre cancerosa que afecta a las células glandulares del cuello uterino. Las lesiones pre cancerosas aparecen en los 5 a 10 años siguientes a la infección. Sin tratamiento (crioterapia o LEEP) la probabilidad de que las NIC2-3 progresen a cáncer de células escamosas y el AIS a adenocarcinoma es alta. La figura 1 esquematiza el



proceso de la infección y su desarrollo a cáncer de cuello uterino, al tiempo que se muestran las intervenciones sanitarias.

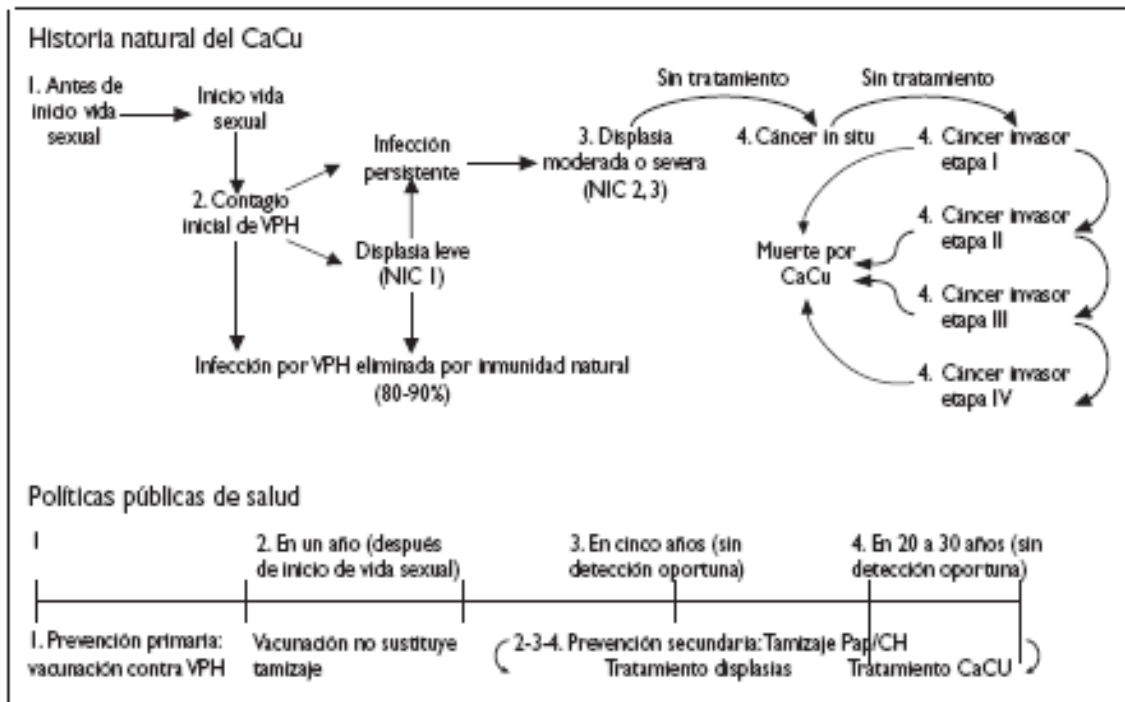


Fig.1 Historia natural del CCU y su relación con la prevención y tratamiento. Fuente: Unidad de Análisis económico, Secretaría de Salud México.2007

Immunología

La respuesta inmune, luego de cursada la infección, es temporal y específica. La mitad de las mujeres infectadas por HPV desarrollan anticuerpos séricos detectables, pero estos anticuerpos no las protegen necesariamente contra infecciones futuras por el mismo tipo de virus. Para que la inmunización sea protectora, los anticuerpos anti-HPV deben estar en el tracto genital. La co-infección con más de un tipo de virus es frecuente.

Prevención y Tamizaje

Los cambios que produce el HPV en el epitelio del cuello uterino se pueden conocer mediante un análisis citológico conocido como prueba de Papanicolaou (PAP). Otro método es la Prueba de DNA del HPV. Ambas pruebas se utilizan como tamizaje



sistemático del CCU. En situaciones de infraestructura sanitaria de bajo desarrollo, la inspección visual del cuello uterino con ácido acético o solución yodada de Lugol (IVD, IVSL) también permite detectar posibles lesiones.

En relación al test de Papanicolaou (PAP), 40 a 60% de las muertes por cáncer de cuello pueden ser evitadas por la utilización de PAP, realizando luego tratamientos eficaces. En Argentina según datos del 2006 el 15% de las mujeres mayores de 18 años nunca habían realizado un PAP, y 44% de las mujeres nunca lo hicieron o no lo habían hecho hacía más de 3 años. Un total de 51 % de las encuestadas habían realizado un PAP en los últimos dos años, siendo la franja etárea de 35 a 49 años la de mayor reporte y la de 65 años o más la de menor reporte de PAP. Las guías recomiendan un test cada 3 años o más si las dos primeras citologías son negativas. Las mujeres de mayor ingreso y mayor nivel educativo son las que reportaron mayor realización. [6]

Dado que el HPV es el precursor necesario pero no suficiente del CCU se ha centrado el interés en la prevención primaria de la infección por HPV, a partir de la disponibilidad de vacunas contra el HPV.

- **OBJETIVO:**

Evaluar la efectividad de las vacunas contra el HPV en la prevención del cáncer de cuello uterino, en la población femenina de 12 a 13 años.

- **LA TECNOLOGÍA:**

En la actualidad se comercializan dos vacunas anti-HPV. Ambas se preparan a partir de componentes de superficie de los virus, específicamente proteínas

L1. Las vacunas no poseen componentes vivos del virus, no son infecciosas sino sólo profilácticas. La administración de las mismas genera la producción de anticuerpos que evitan futuras infecciones contra los virus.

Una de las vacunas, la producida por el laboratorio Sanofi Pasteur Merck SD (Gardasil®) y autorizada desde 2006, es tetravalente: contiene partículas similares al HPV de los tipos 6, 11, 16 y 18. Esta vacuna fue aprobada para administración en



niñas preadolescentes, para prevenir lesiones pre-cancerosas y verrugas genitales en mujeres, y en algunos países también verrugas en el hombre.

La segunda vacuna disponible es bivalente, autorizada desde 2007 y producida por el Laboratorio Glaxo (Cervarix®): posee partículas similares a virus de los tipos 16 y 18 del HPV. Ha sido aprobada para su administración en niñas a partir de los 10 años. No se ha solicitado autorización para administrar a varones.

Ambas vacunas se administran por vía intramuscular, en tres dosis, con diferencias en los intervalos de aplicación (al mes y a los 6 meses para la bivalente; y a los 2 y 6 meses para la tetravalente). Hasta la actualidad, los fabricantes no han recomendado dosis de refuerzo.

Ambas presentaciones se encuentran autorizadas por las agencias sanitarias de EE.UU., Canadá, Europa, Australia, Brasil y países de Latinoamérica (Argentina entre ellos).

- **MÉTODO:**

La búsqueda de información se realizó en bases de datos médicas. Para la estructuración del informe, en primer lugar se priorizó información general sobre el tema, cuadro clínico, pronóstico y epidemiología de la infección. En este caso se consultó la base TRIPDATABASE, Centro para las Revisiones y la Diseminación de la Universidad de York (CRD), WHO/ICO (Instituto Catalán de Oncología en colaboración con la Organización Mundial de la Salud), ACCP (Alianza para la prevención del cáncer cuello uterino), Estadísticas Nacionales, Provinciales y Sociedades Científicas (FASGO, AAOC).

Para las fuentes centrales del informe y documentos primarios se realizó una búsqueda en CRD ("HPV vaccines"), hallándose 11 documentos (5 ETS, 2 Revisiones Sistemáticas, 4 Evaluaciones Económicas). De ellos se seleccionaron 6 documentos con el criterio de ser Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y/o Revisiones Sistemáticas. Dentro de las fuentes específicas se seleccionaron meta-análisis de ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados, análisis de costo-efectividad y modelados de estimación de variables para el CCU. En Medline se introdujeron los términos ("Uterine Cervical



Neoplasms"[Mesh] AND "Papillomavirus Vaccines"[Mesh]) y ("Vaccines [Mesh] AND "HPV"), con diferentes filtros (fecha posteriores al 2007, artículo completo, ECCAs, original disponible). En Lilacs se introdujeron los términos "vacunas contra el Papillomavirus humano" [Descriptor de asunto] and "CITAS CON RESUMEN" [Limites], en formulario avanzado.

Para el análisis económico se consultaron las bases Cochrane Economic Evaluations ("HPV AND vaccine"); Medline ("Human Papillomavirus AND vaccine AND economic or cost"). Para las políticas de cobertura se utilizó la fuente Htaivortal, ("Papillomavirus vaccines and police coverage"), el NICE y los portales del Reino Unido, Canadá, Australia y FDA. También las agencias

de evaluación de tecnologías de México (Cenetec) y Brasil y aseguradoras de salud de Estados Unidos.

- **RESULTADOS:**

Eficacia profiláctica:

El papel de las vacunas ha sido evaluado desde 1998 mediante múltiples ensayos clínicos, en diferentes países, incluyendo mujeres jóvenes (edad promedio 20 años). Varios ensayos están aún en curso e incluyen hombres y mujeres adultos.

Tanto la OMS, como la FDA y el CDC recomiendan la verificación histológica de NIC 2/3 como signo clínico final de la prevención del cáncer de cuello uterino, por razones éticas y científicas, por tanto la mayoría de los estudios identificados reportan este resultado como indicadores de eficacia vaccinal, al prevenir su aparición.

La eficacia profiláctica de las vacunas se ha medido considerando la infección por HPV, en sus formas nueva (infección incidente), persistente (de 6 o 12 meses), cambios histológicos y los extremos de la enfermedad, particularmente NIC grado 2 y 3 y AIS. En algunos casos se ha valorado la presencia de neoplasias vaginales y verrugas genitales. El otro aspecto valorado ha sido la seroconversión y duración de los anticuerpos (serología para probar la presencia de anticuerpos específicos del tipo



de VPH o pruebas de reacción en cadena (PCR) de la polimerasa de muestras genitales para la presencia del HPV DNA (Harper et al. 2004, Villa et al. 2005). El principal resultado de eficacia reportado es la **protección contra la aparición de lesiones NIC grado 2 ó 3 y de AIS**, como variables clínicas.

La fuerza de las evidencias halladas varía, entre otros aspectos, según la **condición serológica para HPV en línea basal**. Dos ensayos aleatorizados, controlados con placebo de la vacuna tetravalente, sobre un total de 17.622 mujeres, halló que la vacuna es eficaz en un 100% para reducir la aparición de NIC 2-3 y AIS relacionadas con el HPV tipos 6,11,16,18 en mujeres que estaban serológicamente y DNA PCR negativa en línea de base para el VPH pertinente, así como en las mujeres que habían sido anteriormente expuestas al menos a un tipo de HPV de la vacuna previamente, pero no había ningún curso infección de HPV (es decir, seropositivos pero HPV ADN negativa por PCR)[7] . Se obtuvieron resultados similares para la vacuna bivalente (Harper et al. 2006). En un estudio de fase III, la vacuna bivalente adyuvada en AS04 en mujeres de 15 a 25 años seronegativas al inicio del estudio, mostró 92 % de eficacia profiláctica contra CIN2 + asociados con VPH 16 o 18 del VPH [8]. No existe evidencias de protección para enfermedades por tipos de VPH para los sujetos que estaban VPH ADN positiva por PCR y/o seropositivos en línea de base (Ault 2007, Joura et al. 2007). Estos estudios apoyan la hipótesis de la eficacia de la vacunación en la prevención de lesiones cancerosas en mujeres sin serología positiva, no siendo recomendada la preselección antes de la vacunación.

Las dos vacunas demostraron ser altamente **immunogénicas** en los ensayos clínicos, resultando una seroconversión de 100 % en las diferentes poblaciones estudiadas. (Harper et al. 2004, 2006a Villa et al., Garland et al. 2007).

Respecto a la eficacia en la **protección contra infecciones** por HPV, no existe un límite exacto para definir a una infección por HPV como persistente. La mayoría de las infecciones por HPV desaparecen en uno o dos años. En los ensayos clínicos una infección persistente se ha definido como la detección de algún tipo de HPV durante dos exámenes con un intervalo de 6 meses. Así un ECCA de la vacuna bivalente



adyuvada, sobre 1113 mujeres de 15-25 años, demostró una eficacia del 95% contra la infección incidente (nueva), del 100%

contra infección persistente (12 meses). Además se obtuvieron valores de anticuerpos 12 veces mayores que luego de la infección natural. La eficacia contra la NIC 2 fue del 100% [9]. Otro estudio similar sobre la vacuna tetravalente (552 mujeres, de 15-26 años) halló niveles de protección contra la infección persistente del 95%, mientras que un 100% de eficacia contra lesiones pre-cancerosas y verrugas genitales externas producidas por los tipos HPV 6-11. [10]

Diversas agencias sanitarias han emitido informes de evaluación de las vacunas contra el HPV coincidiendo en general en su eficacia. Respecto a la **duración de la inmunidad** la información no es concluyente. Las pruebas sobre la respuesta inmunitaria luego de la vacunación de niñas de 9 años han demostrado que la respuesta serológica es mayor en niños que en adolescentes. La mayoría de los estudios tienen una duración de 5 años, período en el que se ha verificado niveles de anticuerpos protectores. Se estima que un refuerzo a los 7 años sería necesario. En este sentido la presentación de la vacuna con un adyuvante especial (ASO4) ha demostrado mayor duración de la inmunidad que el aluminio como adyuvante tradicional. [11] [12] Estos informes concluyen que dado que las vacunas, en su uso poblacional, cubren el 70% de los tipos de CCU, el 30% restante no es cubierto por lo que la utilización de programas de tamizaje y detección de lesiones debe complementar esta estrategia, tanto en y como en no vacunados. Se requiere mayor conocimiento y estudios sobre las consecuencias de morbi-mortalidad por cáncer de cuello uterino. Otro aspecto valorado por los informes ha sido la actitud de los padres frente a la vacunación temprana de sus hijos, concluyendo que la aceptación es alta, aunque influyen la información brindada y el conocimiento previo. [13]

Una revisión sistemática que incluyó un total de 40.323 participantes, distribuidos en 6 ECAs, midió como resultado principal la eficacia de las vacunas frente a lesiones cervicales de alto grado, y como resultado secundario infección persistente, lesiones de bajo grado y lesiones genitales externas, hallando que en mujeres de 15 a 25 años que no han sido previamente infectadas con el HPV, la vacunación es altamente efectiva en prevenir infecciones por HPV y cáncer cervical (Odds-ratio de Peto 0,14



intervalo de confianza 95% [IC]: 0,09 -0,21) de una combinación de análisis por protocolo, y 0,52 (IC 95% 0.43-0.63) del análisis de intención de tratar. [14]

Dos análisis han reportado el número necesario para vacunar (NNV) para evitar un caso de cáncer de cuello uterino [15,16]. El modelo canadiense consideró esta variable como el número de mujeres que requieren ser vacunadas para prevenir un evento de HPV durante sus vidas. En niñas de 12 años vacunadas obtuvieron un valor de 8 (intervalo de confianza 5-15, 80%) vacunadas para evitar un evento de lesiones genitales por HPV y de 324 (I. conf. 195-757,80%) vacunadas para evitar un caso de CCU, basados en una duración de la inmunidad de por vida y en una eficacia del 95%. Si la protección de la vacuna disminuye a un ritmo del 3% anual, el NNV se incrementa a 14 y 9080 respectivamente. El último valor puede ser disminuido con el agregado de una dosis de refuerzo. El modelado muestra que la vacunación disminuye la incidencia de lesiones genitales y NIC y CCU, pero los beneficios en términos de CCU son altamente dependientes en relación a la duración de la inmunidad, donde la evidencia es aún limitada.

La OMS ha recomendado incluir la vacunación contra el HPV, siempre que la vacunación sea costo-efectiva en términos programáticos y la cobertura sea alta en la población destinataria. [17]

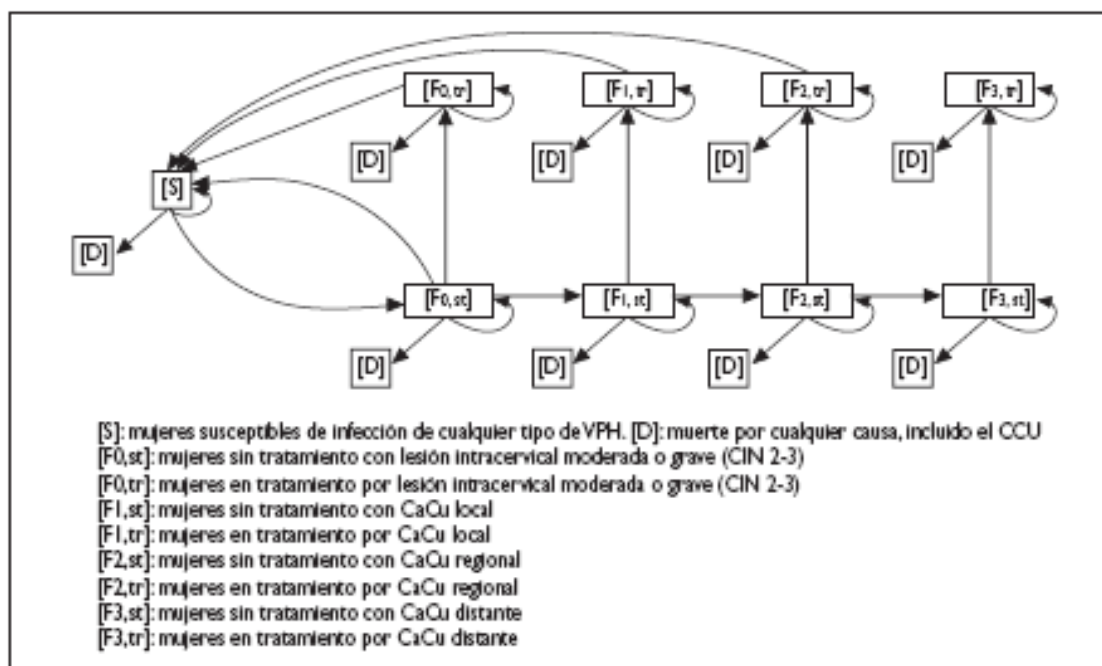
Costo:

En Argentina el costo de Cervarix® es de \$411,54 cada dosis (esquema completo \$1234,62); Gardasil® de \$526,38 cada dosis (esquema completo \$1579,14).

Costo-efectividad:

Los diferentes estudios que han incluido análisis económico sobre las vacunas mencionadas están basados en modelos de Markov desarrollados en cohortes de mujeres. Las conclusiones a las que llegan varían en el grado de transferencia de los resultados basados en las características de cada sistema sanitario. La figura 2 muestra un esquema de un modelo markoviano para el Análisis de Costo-efectividad del CCU.





Modelo markoviano para el Análisis de Costo-Efectividad de la historia natural del CCU. Fuente: Unidad de Análisis económico, Secretaría de Salud México.2007

Sanders y Taira [18] reportan como principal resultado que la introducción de la vacunación contra los tipos de alto riesgo del HPV a todas las niñas de 12 años en EE.UU. obtendría una ganancia de sobrevivida de 2.8 días o un promedio de 4 QALYs y una tasa de costo-efectividad de U\$22.755/QALY. Evaluaron dos estrategias: vacunación más PAP cada dos años frente a PAP solo. El estudio demostró que esta estrategia prevendría cerca de 200.000 infecciones, 100.000 citologías anormales y 3.300 casos de cáncer cervical.

Kulasingam y Myers publicaron también resultados basados en un modelo de cohorte (Markov). Obtuvieron una tasa de costo-efectividad de U\$44.889 por QALY, comparando vacunación de niñas de 12 años y screening versus screening sólo, asumiendo 100% de cobertura para los tipos 16 y 18. El modelo también analiza cuál escenario de screening (edad de inicio y frecuencia) es el mejor en combinación con la vacunación. [19]

Goldie y colaboradores también desarrollaron un análisis de costo-efectividad con un modelo en base a la vacuna bivalente (HPV 16 y 18). Mediante varias hipótesis



obtuvieron una tasa de costo-efectividad de U\$S20.000 – 34.000 por QALY para la estrategia combinada. Esto es que un programa de rastreo junto a la introducción de la vacuna sería costo-efectiva en EE.UU, previniendo además el 75% de las infecciones persistentes por su causa. [20]

Taira et al. [21] utilizando un modelo híbrido, estimó una tasa de costo-efectividad de U\$S14.500/QALY mediante la administración a una cohorte hipotética de la vacuna bivalente a niñas de 12 años. Otro aspecto interesante de este estudio fue que la introducción al programa de vacunación de los varones de la misma edad, no resultó costo-efectiva (U\$S442.039).

Elbasha et al. [22] obtienen resultados basados en un modelo dinámico, en el que el principal resultado es la introducción de la vacuna tetravalente a los programas previos de screening. Hallaron un valor de costo-efectividad de \$4.666/QALY para la estrategia combinada en niñas desde los 12 años (12-24años). Esta misma tasa se eleva a \$21.404 en un análisis de sensibilidad extenso, se considera el efecto de la "inmunidad de rebaño" (herd immunity).

Un estudio en México mediante un modelo markoniano, realizó un análisis de costo-efectividad generalizada para tres estrategias preventivas (la vacuna anti-HPV, el tamiz por captura de híbridos (CH, técnica del DNA) y el tamiz por Papanicolaou) desde la perspectiva del Estado como financiador. Hallaron diferentes tasas de costo-efectividad/QALY, siendo la correspondiente al de Papanicolaou la más costo-efectiva, aconsejando los autores la introducción de una combinación selectiva de tamices (Pap y CH) que incluye a la vacuna pero a un precio umbral equiparable a los costos de las pruebas de tamizaje.

[23]. Un estudio en Brasil utilizando un modelo híbrido, halló que la vacunación introducida antes de los 12 años seguido de tres exámenes de por vida entre los 35 y 45 años es costo efectivo en el país utilizando como umbral de rentabilidad el PBI anual. [24]

Finalmente un informe de evaluación de la agencia danesa, desarrolló un análisis económico (modelo dinámico) sobre una cohorte hipotética de 25.000 individuos (hombres y mujeres) desde los 9 años a los 79 años, y con hipótesis de Pap cada 3 años y vacunación bivalente en distintos escenarios. Asumieron una cobertura de 70%



para el tamizaje, hallando que: la caída de la prevalencia del CC comienza a los 12 años de la cohorte (debut sexual) y es máxima a los 30 años para ser prácticamente nula luego de 50 años. Una de las causas de esta caída aún cuando no toda la población era vacunada (70%cobertura) reside en la inmunidad de rebaño, disminuyendo el riesgo de infección de los individuos que ingresan a la cohorte a la edad de 9 años. Utilizando un horizonte temporal de 40 y 62 años para la comparación de los costos, se observó que en el segundo de los enfoques los ahorros de la vacunación se obtienen cerca de los 15-30 años de introducida la vacuna. Desde el punto de vista de la ganancia de vida, obtuvieron una reducción de la mortalidad debida a CCU del 67% y 7,2 días de ganancia de vida por niña vacunada. Hallaron una tasa de costo/efectividad equivalente a U\$S 510.000/QALY, costo-efectiva en ese contexto. La vacunación de niños no resulta costo-efectiva. [12]

Los estudios mencionados son todos análisis hipotéticos de introducción de la vacuna acompañados de un análisis económico, desde la perspectiva del Estado como financiador. Todos varían en sus resultados ya que asumen distintas variables concernientes al riesgo de infección: edad actual, edad de inicio sexual, tipo de HPV, exposición a screening, patrón de contactos sexuales, distribución de la infección en la población, y efectividad de los programas de rastreo. Por lo que la generalización de los análisis económicos

a otros contextos es inapropiada. En este sentido algunos de los modelos señalan que la vacunación puede ser costo-efectiva en los países con ingresos bajos y medios sin acceso generalizados a las pruebas de cribado sistemáticas, siempre que los costos por niña vacunada (costos de la vacuna y costos programáticos) no supere los 10-20 U\$S, es decir sea considerablemente inferior al costo actual en los países de altos ingresos [25]. La OMS ha recomendado comparar la costoeficacia marginal y el PBI por habitante, ya que surge de esta comparación que sólo en los países con PBI alto sería costo-eficaz su implementación.

En la Provincia de Mendoza, con un total de 1.579.651 habitantes, 150.000 niñas (9,2% de los habitantes) son las comprendidas en el rango etáreo de 9 a 20 años. No existen datos de cobertura por PAP y la introducción de la vacuna requeriría de un análisis de costo-efectividad de las estrategias, tal como se ha señalado.



- **POLÍTICA DE COBERTURA:**

El Comité Asesor sobre prácticas de inmunización (ACIP) del CDC ha recomendado la vacunación a niñas comprendidas entre 11 y 12 años. La vacunación puede ser iniciada a los 9 años, con programas que incluyan también desde los 13 a los 26 años a mujeres que no hayan recibido el esquema (“catch up” program) [26]. Australia posee un Programa de Vacunación Pública para el HPV con la vacuna tetravalente que incluye a las niñas adolescentes de 12-13 años y un Programa de Rescate para mujeres de hasta 26 años. La vacunación forma parte del enrolamiento escolar de las edades citadas [27]. En Reino Unido, desde el 2008, las vacunas forman parte del Programa Nacional de Inmunizaciones. Se ofrecen al ingreso escolar (no obligatoria), a niñas de 12 a 13 años, rutinariamente con cobertura y existe además un esquema de actualización que incluye a niñas hasta los 18 años.

Las niñas requieren consentimiento de sus progenitores y no está prevista la cobertura para los varones por razones de costo-efectividad. [28]

En Estados Unidos la aseguradora AETNA financia ambas vacunas para las indicaciones aprobadas (prevención de cancer cervical, vulvar, vaginal y lesiones genitales). La aseguradora MEDICA, financia la vacuna tetravalente también para las indicaciones aprobadas. Ninguna de las dos mencionadas cubre la vacunación para varones. [29]. Una encuesta del CDC del año 2008 señaló que en Estados Unidos sólo el 10% de las mujeres comprendidas de 18 a 26 años habían recibido la vacuna.

En Argentina algunas empresas de medicina prepaga cubren a sus afiliados las vacunas (OSDE, 40% para las dos vacunas; Swiss Medical 50% Cervarix). . En Argentina el Ministerio de Salud de la Nación resolvió mediante Resolución del año 2011, la incorporación de la vacuna para todas las niñas nacidas desde el 2000 en adelante, esto es niñas de 11 años. La vacuna a incorporar es la bivalente (Cervarix) y su implementación se prevé a partir de octubre de 2011.



- **CONCLUSIÓN:**

El análisis de la información recolectada señala a las vacunas contra el HPV con un alto grado de eficacia inmunológica, clínica y de seguridad al ser administradas. Esto se traduce en prevención del desarrollo de lesiones pre-cancerosas, lesiones neoplásicas cervicales, vaginales, vulvares y verrugas genitales; y lo *más relevante* *prevención de la infección persistente por HPV* con títulos de anticuerpos superiores al curso de la infección común. Estos efectos son máximos si se administran antes de iniciada la actividad sexual, y por tal el contacto con el agente etiológico. Otro aspecto a su favor es la disminución del riesgo de contraer cáncer de cuello uterino, como consecuencia de la caída de la prevalencia a expensas de la denominada inmunidad de rebaño (herd-immunity).

Aspectos que están consolidados es la no recomendación de realizar testeo molecular antes de la vacunación, la no inclusión por el momento de los varones en la vacunación, y el conocimiento de que las vacunas no son terapéuticas de infecciones o lesiones pre-existentes.

Dado que los estudios existentes han desarrollado un seguimiento de 5 años como máximo, no existe certeza sobre la duración de la inmunidad de las vacunas (ésta es hasta el momento la duración conocida). No puede descartarse por completo que se requieran dosis de refuerzos ni tampoco se conoce la frecuencia. Este punto requiere seguimiento y estudios posteriores de las cohortes ya estudiadas. Varios ensayos siguen actualmente este parámetro.

Ya que el HPV es requisito necesario pero no suficiente para el desarrollo del CCU, existen otros factores concurrentes en el desarrollo de la patología que requieren atención: tipos virales no cubiertos por las vacunas, edad de inicio sexual, patrón de los contactos sexuales, frecuencia de los controles, etc.

Asumiendo que las vacunas protegen contra algunos de los agentes responsables, los programas de tamizaje o screening, el test de Pap, como estrategia de prevención secundaria, deben seguir a todas las mujeres, vacunadas y no.

El análisis económico señala que al momento de definir la costo-efectividad de la estrategia vaccinal, ésta resulta costo-eficaz en países y contextos determinados,



pero ninguno de los análisis considera a las vacunas solas, sino acompañadas de screening. La tasa de costo-efectividad se ve influenciada por la efectividad y cobertura de los programas de screening, dado que influyen decididamente sobre los resultados en términos de disminución de la prevalencia e incidencia del CCU: programas ineficaces acompañados de vacunación contra HPV no resulta en mejores resultados en términos de salud. La experiencia mexicana concluye en la necesidad de complementar programas de screening más eficaces y vacuna en algunas regiones del país.

También muestran los análisis de costo-efectividad que aún con un exitoso programa de screening, los eventos de CCU están presentes. Las vacunas son inversiones a largo plazos y los costos insumidos serán re-embolsados en largos períodos de tiempo, señalan los modelos. En Argentina no disponemos de análisis de costo-efectividad de tales estrategias.

Los países desarrollados cubren a los ciudadanos con las vacunas contra el HPV, son optativas a la edad de enrolamiento escolar y resultan costo-efectivas.

Sobre la base de este informe, existen aspectos a seguir estudiando (señalados anteriormente) en esta estrategia de prevención primaria que muestra eficacia en la reducción del riesgo de contraer cáncer de cuello uterino, en niñas de 12-13 años. La efectividad de estas vacunas en ese mismo rango etáreo se ve influenciada por los programas preexistentes y los contextos sanitarios. Resulta necesario en nuestras regiones, mejorar la eficiencia de los programas de screening de cáncer de cuello uterino, como estrategia de prevención secundaria, toda vez que la implementación de las vacunas potenciaría los beneficios aportados por aquel, y además la administración de vacunas requiere la complementación de un screening adherente y simétrico para la población femenina. Como consecuencia, este puede haber sido, además de su eficacia intrínseca, uno de los aportes de estas vacunas: el poner a la luz la necesidad de mejorar los programas existentes. En Argentina y Mendoza, sería provechoso realizar un análisis de costo-efectividad propio que compare las estrategias disponibles.



• **REFERENCIAS:**

[1]. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003; 348:518–27.

[2]. Sanjosé Silvia DR, Díaz Mireia BSc, Castellsagué Xavier MD, Clifford Gary PhD, Bruni Laia MD, Muñoz Nubia MD, Bosch Xavier MD. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. Lancet Inf Dis, 2007; 453:459.

[3]. X. Castellsagué, S. de Sanjosé, T. Aguado, K.S. Louie, L. Bruni, J. Muñoz, M. Diaz, K. Irwin, M. Gacic, O. Beauvais, G. Albero, E. Ferrer, S. Byrne, F.X. Bosch. HPV and Cervical Cancer in the World 2007 Report. Vaccine 25, 3:1 2007.

[4]. Lewis, M. Análisis de la Situación del cáncer cervicouterino en América Latina y el Caribe. OPS 2004. Disponible en www.paho.org. Acceso 15/02/10

[5]. Datos consolidados 2007. Dirección Provincial de Bioestadística, Registro Provincial de Tumores. Ministerio de Salud de la provincia de Mendoza.

[6]. Ministerio de Salud de la Nación. Primer Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 1° Edición 2006.

[7]. Garland et al. FUTURE II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. J Infect Dis. 2007 Nov 15; 190(10):1438-46. PubMed PMID: 18008221

[8]. Pavonee J et col. HPV Patricia Study Group. Efficacy of human Papillomavirus (HPV) 16/18 ASO4-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomized study in young women. Lancet. 2009 Jul 25; 374(9686): 301-14. PubMed PMID: 19586656

[9]. GlaxoSmithKline Vaccine HPV-2007 Study Group, Romansky B et col. Sustained efficacy and immunogenicity of the human Papillomavirus (HPV)

16/18 ASO4 vaccine: analysis of a randomized placebo-controlled trial up to 6.4 years. Lancet 2009 Dec 12; 374(9706): 1975-85. PubMed PMID: 19962185.



- [10]. Villa LL et col. High sustained efficacy of a Prophylactic quadrivalent human Papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer*. 2006 Dec 4; 95(11):1459-66. PubMed 17117182
- [11] Pichon Riviere A, Augustovski F, Alcaraz A, Bardach A, Colantonio L, Garcia Marti S, Glujovsky D, Lopez A, Regueiro A. 2006. Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS). Efficacy of the human papillomavirus (HPV) vaccine.
- [12] Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment Copenhagen: (DACEHTA) Reduction in the risk of cervical cancer by vaccination against human papillomavirus (HPV) – a health technology assessment. 2007.
- [13] Health Technology Assessment (HTA) Database General childhood vaccination against HPV 16 and 18 aimed at preventing cervical cancer Swedish Council on Technology Assessment in Health Care.
- [14] Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). Rambout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D. 2008. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2007 Dec 4; 177 (12) :1525-6.
- [15] Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a possible vaccine for human Papillomavirus. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(1):37-48
- [16] Brisson M, Van d V, De Wals P, Boily MC. Estimating the number need to vaccinate to prevent diseases and death related to human Papillomavirus infection. *CMAJ*. 2007;177(5):464-8
- [17] OMS. Vacunas contra el virus del papiloma humano. 2009, 84, 117-132. Disponible en <http://www.who.int/wer>
- [18] Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis*. 2003 Jan; 9(1):37-48.
- [19] Kulasingam SL, Myers ER. Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA*. 2003 Aug 13; 290(6):781-9.
- [20] Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, Wright TC, Bosch FX, et al. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Apr 21;96(8):604-15.
- [21] Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis*. 2004 Nov; 10(11):1915-23.
- [22] Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human Papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(1):28-41.



[23] Gutierrez-Delgado y col. Relación costo-efectividad de las intervenciones preventivas contra el cáncer cervical en mujeres mexicanas.

Salud pública Méx; 50(2):107-118, mar.-abr. 2008.

[24] Goldie S y col. Cost-effectiveness of HPV 16,18 vaccination in Brazil. Vaccine 2007; 25:33.

[25] Goldie SJ et al. Benefits, cost requirements and cost-effectiveness of the HPV16, 18 vaccine for cervical cancer prevention in developing countries: policy implications. Reproductive Health Matters, 2008, 16:86–96.

[26] Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER. Quadrivalent human papillomavirus vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2007; 56: 1-24.

[27]. National Cervical Screening Program. Department of Health, South Australia. <http://www.australia.gov.au/healthdepartment>. Acceso 22/02/2010

[28]. NHS Immunisation Information Department of Health <http://www.immunisation.nhs.uk/Vaccines/hpv>. Acceso 25/02/2010.

[29]. http://www.aetna.com/cpb/medical/data/700_799/0726.html. Acceso 23/02/10

GLOSARIO

- **Cáncer Cervical:** Invasión de células de alto grado pre-cancerosas en tejidos profundos del cérvix o cuello uterino u otros tejidos y órganos.
- **Prevalencia de HPV 16/18:** La proporción de sujetos testeados positivos para el HPV 16 y/o 18 en la población de mujeres testeadas por DNA del HPV en casos de cáncer cervical. Describe la proporción de casos de CCU que pueden ser potencialmente prevenidos por las vacunas contra el HPV.
- **Prevalencia de HPV:** La proporción de sujetos que son testeados HPV positivos de acuerdo al test de DNA HPV. La prevalencia de HPV se calcula entre diferentes pre-definidos, como mujeres con citología normal, mujeres con lesiones de bajo grado, mujeres con lesiones de alto grado o mujeres con CCU.
- **Incidencia:** Incidencia es el número de nuevos casos aparecidos en un período determinado y una población determinada. Esta información es recolectada rutinariamente por registros de cáncer. Puede ser expresada como número absoluto



Efectividad de la vacuna contra el Papillomavirus humano en la prevención del cáncer de cuello uterino.
Álvarez, J.

de casos por año o como una tasa por 100.000 individuos por año. Provee una aproximación del riesgo promedio de desarrollar cáncer.

