



**Biblioteca  
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

## Vacunación profiláctica contra el virus del papiloma humano para prevenir el cáncer de cuello uterino y sus precursores (Revisión)

Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PPL

Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PPL.

Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors

(Vacunación profiláctica contra el virus del papiloma humano para prevenir el cáncer de cuello uterino y sus precursores).

*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 5. Art. No.: CD009069.

DOI: [10.1002/14651858.CD009069.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009069.pub3).

[www.cochranelibrary.com/es](http://www.cochranelibrary.com/es)

Vacunación profiláctica contra el virus del papiloma humano para prevenir el cáncer de cuello uterino y sus precursores (Revisión)

Copyright © 2020 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

**WILEY**

[Revisión de intervención]

# Vacunación profiláctica contra el virus del papiloma humano para prevenir el cáncer de cuello uterino y sus precursores

Marc Arbyn<sup>1a</sup>, Lan Xu<sup>1b</sup>, Cindy Simoens<sup>2</sup>, Pierre PL Martin-Hirsch<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Unit of Cancer Epidemiology, Belgian Cancer Centre, Sciensano, Brussels, Belgium. <sup>2</sup>Laboratory of Cell Biology and Histology, University of Antwerp, Antwerp, Belgium. <sup>3</sup>Gynaecological Oncology Unit, Royal Preston Hospital, Lancashire Teaching Hospital NHS Trust, Preston, UK

<sup>a</sup>Joint first author. <sup>b</sup>Joint first author

**Dirección de contacto:** Marc Arbyn, Unit of Cancer Epidemiology, Belgian Cancer Centre, Sciensano, Juliette Wytmanstreet 14, Brussels, B-1050, Belgium. [marc.arbyn@sciensano.be](mailto:marc.arbyn@sciensano.be).

**Grupo Editorial:** Grupo de Ginecología, Neurooncología y Otros Cánceres.

**Estado y fecha de publicación:** Editada (sin cambios en las conclusiones), publicada en el número 3, 2020.

**Referencia:** Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PPL. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors (Vacunación profiláctica contra el virus del papiloma humano para prevenir el cáncer de cuello uterino y sus precursores). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 5. Art. No.: CD009069. DOI: [10.1002/14651858.CD009069.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009069.pub3).

Copyright © 2020 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

## RESUMEN

### Antecedentes

La infección persistente con los tipos de virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR) se relaciona de manera causal con el desarrollo del precáncer y el cáncer de cuello uterino. Los tipos de VPH 16 y 18 causan aproximadamente el 70% de los cánceres de cuello uterino en todo el mundo.

### Objetivos

Evaluar los daños y la protección de las vacunas profilácticas contra el virus del papiloma humano (VPH) contra el precáncer de cuello uterino y la infección por VPH16/18 en las adolescentes y las mujeres.

### Métodos de búsqueda

Se hicieron búsquedas en MEDLINE, el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (CENTRAL) y en Embase (junio 2017) para obtener informes de los ensayos sobre los efectos. Se realizaron búsquedas en los registros de ensayos y en los registros de resultados de las empresas para identificar datos no publicados sobre la mortalidad y los eventos adversos graves.

### Criterios de selección

Ensayos controlados aleatorizados que compararon la eficacia y la seguridad en mujeres a las que se les ofrece la vacuna contra el VPH con placebo (adyuvantes de la vacuna u otra vacuna control).

### Obtención y análisis de los datos

Se utilizó la metodología Cochrane y los criterios GRADE para calificar la certeza de la evidencia para la protección contra el precáncer cervical (neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 y superior [NIC2+], NIC de grado 3 y superior [NIC3+], y adenocarcinoma in situ [AIS]), y para los daños. Se diferenciaron los efectos de las vacunas según el estado inicial del ADN del VPH de las participantes. Los resultados fueron precáncer asociado a los tipos de VPH de la vacuna y precáncer independiente del tipo de VPH. Los resultados se presentan como riesgos en los grupos control y de vacunación y riesgos relativos (RR), con los intervalos de confianza del 95% entre paréntesis.

## Resultados principales

Se incluyeron 26 ensayos (73 428 participantes). Diez ensayos, con un seguimiento de 1,3 a ocho años, abordaron la protección contra la NIC/AIS. La seguridad de la vacuna se evaluó durante un período de seis meses a siete años en 23 estudios. Los estudios no fueron suficientemente grandes ni de suficiente duración como para evaluar los resultados del cáncer de cuello uterino. Todos los ensayos menos uno fueron financiados por los fabricantes de la vacuna. Se consideró que la mayoría de los ensayos incluidos tuvieron bajo riesgo de sesgo. Los estudios incluyeron vacunas monovalentes ( $n = 1$ ), bivalentes ( $n = 18$ ) y cuatrivalentes ( $n = 7$ ). La mayoría de las mujeres eran menores de 26 años. Tres ensayos reclutaron mujeres de 25 años o más. Se resumieron los efectos de las vacunas en las participantes que recibieron al menos una inmunización.

## Variables principales de evaluación de eficacia según el estado inicial del ADN del VPH

### Negativo a HPV de alto riesgo

Las vacunas contra el VPH reducen la NIC2+, la NIC3+ y el AIS asociados al VPH16/18, en comparación con placebo, en las adolescentes y mujeres de 15 a 26 años. Hay evidencia de certeza alta de que las vacunas disminuyen la NIC2+ de 164 a 2/10 000 (RR 0,01 [0 a 0,05]) y la NIC3+ de 70 a 0/10 000 (RR 0,01 [0,00 a 0,10]). Hay evidencia de certeza moderada de que las vacunas reducen el riesgo de AIS de 9 a 0/10 000 (RR 0,10 ([0,01 a 0,82])).

Las vacunas contra el VPH reducen el riesgo de cualquier NIC2+ de 287 a 106/10 000 (RR 0,37 [0,25 a 0,55], certeza alta) y probablemente reducen cualquier lesión de AIS de 10 a 0/10 000 (RR 0,1 [0,01 a 0,76], certeza moderada). El tamaño de la reducción de la NIC3+ con las vacunas difirió entre las vacunas bivalentes y las cuatrivalentes (bivalentes: RR 0,08 [0,03 a 0,23], certeza alta; cuatrivalentes: RR 0,54 [0,36 a 0,82], certeza moderada). Los datos de las mujeres de más edad no estuvieron disponibles para esta comparación.

### HPV16/18 negativo

En las personas de 15 a 26 años de edad, las vacunas reducen la NIC2+ asociada al VPH16/18 de 113 a 6 /10 000 (RR 0,05 [0,03 a 0,10]). En las mujeres de 24 años o más, la reducción absoluta y relativa del riesgo de estas lesiones es menor (de 45 a 14/10 000; RR 0,30 [0,11 a 0,81], certeza moderada). Las vacunas contra el VPH reducen el riesgo de NIC3+ y AIS asociado al VPH16/18 en mujeres jóvenes (RR 0,05 [0,02 a 0,14], certeza alta y RR 0,09 [0,01 a 0,72], certeza moderada, respectivamente). Ningún ensayo en mujeres de más edad ha medido estos resultados.

Las vacunas reducen cualquier NIC2+ de 231 a 95/10 000 (RR 0,41 [0,32 a 0,52]) en mujeres jóvenes. No se han informado datos sobre lesiones más graves.

### Independientemente del estado del ADN del VPH

En las mujeres más jóvenes, las vacunas contra el VPH reducen el riesgo de NIC2+ asociado con el VPH16/18 de 341 a 157/10 000 (RR 0,46 [0,37 a 0,57], certeza alta). Se observaron reducciones similares del riesgo para la NIC3+ asociada con el VPH16/18 (certeza alta). El número de mujeres con AIS asociado al VPH16/18 se reduce de 14 a 5/10 000 con las vacunas contra el VPH (certeza alta).

Las vacunas contra el VPH reducen cualquier NIC2+ de 559 a 391/10 000 (RR 0,70 [0,58 a 0,85]; certeza alta) y cualquier AIS de 17 a 5/10 000 (RR 0,32 [0,15 a 0,67]; certeza alta). La reducción de cualquier NIC3+ difirió según el tipo de vacuna (vacuna bivalente: RR 0,55 [0,43 a 0,71]; vacuna cuatrivalente: RR 0,81 [0,69 a 0,96]).

En las mujeres vacunadas entre los 24 y los 45 años de edad, hay evidencia de certeza moderada de que los riesgos de NIC2+ asociados con el VPH16/18 y cualquier NIC2+ son similares entre las mujeres vacunadas y las no vacunadas (RR 0,74 [0,52 a 1,05] y RR 1,04 [0,83 a 1,30] respectivamente). No hay datos en este grupo de edad para la NIC3+ o el AIS.

### Efectos adversos

El riesgo de eventos adversos graves es similar entre el control y las vacunas contra el VPH en mujeres de todas las edades (669 frente a 656/10 000; RR 0,98 [0,92 a 1,05], certeza alta). La mortalidad fue 11/10 000 en los grupos control, en comparación con 14/10 000 (9 a 22) con la vacuna contra el VPH (RR 1,29 [0,85 a 1,98]; certeza baja). El número de muertes fue bajo en general, pero hay un mayor número de muertes en las mujeres de más edad. No se ha establecido un patrón en cuanto a la causa o el momento de la muerte.

### Resultados del embarazo

Entre las que se quedaron embarazadas durante los estudios, no se encontró un mayor riesgo de aborto (1618 versus 1424/10 000, RR 0,88 [0,68 a 1,14], certeza alta) ni de interrupción del embarazo (931 versus 838/10 000 RR 0,90 [0,80 a 1,02], certeza alta). Los efectos sobre las anomalías congénitas y los mortinatos son inciertos (RR 1,22 [0,88 a 1,69], certeza moderada; y RR 1,12 [0,68 a 1,83], certeza moderada, respectivamente).

## Conclusiones de los autores

Hay evidencia de certeza alta de que las vacunas contra el VPH protegen contra el precáncer del cuello uterino en las adolescentes y las mujeres jóvenes de 15 a 26 años. El efecto es mayor en las lesiones asociadas con el VPH16/18 que en las lesiones independientemente del tipo de VPH. El efecto es mayor en las mujeres negativas para el VPH de alto riesgo o el ADN del VPH16/18 en el momento del reclutamiento, en comparación con las que no se seleccionaron según el estado del ADN del VPH. Hay evidencia de certeza moderada de que las vacunas contra el VPH reducen la NIC2+ en las mujeres de más edad VPH16/18 negativas, pero no cuando no se seleccionan según el estado del ADN del VPH.

No se encontró un mayor riesgo de efectos adversos graves. Aunque el número de muertes es bajo en general, hubo más muertes entre las mujeres mayores de 25 años que recibieron la vacuna. Se ha considerado que las muertes informadas en los estudios no están relacionadas con la vacuna. No es posible excluir un riesgo mayor de resultados adversos del embarazo después de la vacunación contra el VPH, aunque el riesgo de aborto espontáneo y de interrupción del embarazo son similares entre los brazos de ensayo. Se necesita un seguimiento a largo plazo para monitorizar la repercusión sobre el cáncer de cuello uterino, la aparición de daños poco frecuentes y los resultados del embarazo.

## RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

### Vacunación contra el VPH para prevenir el cáncer y los cambios precancerosos del cuello uterino

#### Antecedentes

Algunos tipos de VPH se transmiten sexualmente y son frecuentes en los jóvenes. Normalmente los elimina el sistema inmunológico. Sin embargo, cuando los tipos de alto riesgo persisten, pueden causar el desarrollo de células cervicales anormales, que se denominan precáncer de cuello uterino, si se afectan al menos dos tercios de la capa superficial del cuello uterino. El precáncer se puede convertir en cáncer de cuello uterino después de varios años. No todas las personas que tienen un precáncer de cuello de útero desarrollan cáncer de cuello de útero, pero predecir quién lo hará es difícil. Hay un número de diferentes tipos de VPH que pueden causar un precáncer y cáncer de cuello uterino. Los VPH 16 y 18 son los tipos de alto riesgo más importantes, ya que causan alrededor del 70% de los cánceres de cuello uterino en todo el mundo. La vacunación preventiva, mediante la inyección de partículas similares al virus del VPH en el músculo, desencadena la producción de anticuerpos que protegen contra futuras infecciones de VPH.

#### Pregunta de la revisión

¿La vacuna contra el VPH previene el desarrollo de un precáncer o cáncer cervical?, y ¿cuáles son los daños?

#### Resultados principales

Se incluyeron 26 estudios en los que participaron 73 428 adolescentes y mujeres. Todos los ensayos evaluaron la seguridad de la vacuna durante un período de 0,5 a siete años, y diez ensayos, con un seguimiento de 3,5 a ocho años, abordaron la protección contra el precáncer. No se dispone de los resultados del cáncer de cuello uterino. La mayoría de las participantes reclutadas eran menores de 26 años de edad. Tres ensayos reclutaron mujeres de entre 25 y 45 años. Los estudios compararon la vacuna contra el VPH con una vacuna simulada.

Se evaluó la protección contra el precáncer en mujeres que no presentaban VPH ni VPH16/18, o en las que tenían o no infección por VPH en el momento de la vacunación. Se evaluó por separado el precáncer asociado al VPH16/18 y cualquier otro precáncer.

#### Protección contra el precáncer cervical

##### 1) Mujeres sin VPH-AR

Los resultados solo se midieron en el grupo de edad más joven para esta comparación (15 a 25 años). Las vacunas contra el VPH reducen el riesgo de precáncer de cuello uterino asociado al VPH16/18 de 164 a 2/10 000 mujeres (certeza alta). También reducen cualquier precáncer de 287 a 106/10 000 (certeza alta).

##### 2) Mujeres sin VPH16/18

El efecto de las vacunas contra el VPH sobre el riesgo de precáncer difiere según el grupo de edad. En las mujeres más jóvenes, las vacunas contra el VPH reducen el riesgo de precáncer asociado al VPH16/18 de 113 a 6/10 000 mujeres (certeza alta). Las vacunas contra el VPH disminuyen el número de mujeres con cualquier precáncer de 231 a 95/10 000 (certeza alta). En las mujeres mayores de 25 años, las vacunas reducen el número de casos de precáncer asociados al VPH16/18 de 45 a 14/10 000 (certeza moderada).

##### 3) Todas las mujeres con o sin infección de VPH

En las personas vacunadas entre 15 y 26 años de edad, la vacunación contra el VPH reduce el riesgo de precáncer asociado con el VPH16/18 de 341 a 157/10 000 (certeza alta) y cualquier precáncer de 559 a 391/10 000 (certeza alta).

En las mujeres mayores, vacunadas entre 25 y 45 años, los efectos de la vacuna contra el VPH en el precáncer son menores, lo que se puede deber a una exposición previa al VPH. El riesgo de precáncer asociado con el VPH16/18 se reduce probablemente de 145/10 000 en

las mujeres no vacunadas a 107/10 000 mujeres tras la vacunación contra el VPH (certeza moderada). El riesgo de cualquier precáncer es probablemente similar entre las mujeres no vacunadas y las vacunadas (343 versus 356/10 000, certeza moderada).

### **Efectos adversos**

El riesgo de eventos adversos graves es similar con las vacunas para el VPH y las vacunas control (placebo o vacuna contra otra infección que el VPH) (certeza alta). La tasa de mortalidad es similar en general (11/10 000 en el grupo control, 14/10 000 en el grupo de vacuna contra el VPH) (certeza baja). El número de muertes en general es bajo, aunque se observó un mayor número de muertes en mujeres de edad avanzada. No se ha establecido un patrón en cuanto a la causa o el momento de la muerte.

### **Resultados del embarazo**

Las vacunas contra el VPH no aumentaron el riesgo de aborto ni de interrupción del embarazo. No hay suficientes datos para tener certeza sobre el riesgo de mortinatos y de recién nacidos con malformaciones (certeza moderada).

### **Conclusión**

Hay evidencia de certeza alta de que las vacunas contra el VPH protegen contra el precáncer del cuello uterino en las adolescentes y las mujeres que se vacunan entre los 15 y los 26 años de edad. La protección es menor cuando una parte de la población ya está infectada con el VPH. Se necesita un seguimiento a largo plazo para evaluar la repercusión sobre el cáncer de cuello uterino. Las vacunas no incrementan el riesgo de eventos adversos graves, aborto o interrupción del embarazo. Los datos de los ensayos del efecto de las vacunas sobre las muertes, los mortinatos y los recién nacidos con malformaciones son limitados.