No se observa reducción en la protección de mujeres que no recibieron dosis de vacuna contra el VPH después de la primera

Según un análisis combinado de datos de un par de ensayos controlados aleatorizados en mujeres en edades de 15 a 25 años de varias regiones del mundo,[1] podría no ser necesario aplicar tres dosis de la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) dirigida a los tipos virales 16 y 18 para lograr una protección completa contra la infección del cuello uterino. Cuatro años después de la vacunación, la eficacia de la vacuna comparada con una vacuna de control fue de 76% a 86% contra nuevas infecciones con los tipos carcinogénicos de VPH 16 y 18 en mujeres que recibieron las tres dosis; y fue comparable en mujeres que recibieron solamente una o dos de las dosis programadas. Se observó una eficacia sustancial, aunque menor, con tres dosis para los tipos carcinogénicos estrechamente relacionados de VPH 31, 33 y 45 que no están incluidos en la formulación de la vacuna. Esta protección cruzada no fue evidente en mujeres que recibieron una dosis; sin embargo, en las mujeres que recibieron dos dosis, un retraso en la recepción de la segunda dosis de uno a seis meses se asoció con alguna eficacia de protección cruzada.

Los investigadores realizaron un análisis a posteriori que combinó datos del Ensayo de la Vacuna del Instituto Nacional del Cáncer de Costa Rica y el ensayo PATRICIA (*Papilloma Trial Against Cancer in Young Adults*) que se realizó en Europa, Asia, América Latina y América del Norte. En ambos ensayos, las mujeres jóvenes fueron aleatorizadas para recibir tres dosis de la vacuna bivalente VPH-16/18 (Cevarix) o una vacuna de control (la vacuna contra la hepatitis A) en la línea de base, un mes y seis meses después; algunas mujeres, sin embargo, no recibieron todas las dosis programadas.

En la línea de base, las mujeres proporcionaron información sobre factores de riesgo y dieron una muestra de sangre para las pruebas de anticuerpos del VPH; y, si eran sexualmente activas, se les tomó una muestra de células del cuello uterino para pruebas citológicas y de ADN del VPH. Se confirmaron infecciones incidentes mediante pruebas de ADN del VPH en muestras de mujeres sexualmente activas, en forma anual o con mayor frecuencia en caso necesario. Los investigadores calcularon diferencias en la detección de una infección incidente de VPH ocurrida en cualquier momento durante el período de seguimiento de cuatro años entre las mujeres vacunadas contra el VPH y las que recibieron la vacuna de control, por número de dosis recibidas, después de excluir a las mujeres que tuvieron menos de un año de seguimiento. También llevaron a cabo un análisis similar por infecciones incidentes que persistieron por al menos seis meses y al menos 12 meses. (La infección persistente con un tipo carcinogénico de VPH es la causa del cáncer cervical).

La eficacia de la vacuna contra la infección incidente por VPH 16 y 18, objeto primario del estudio, fue evaluada en 24,055 mujeres en edades de 15 a 25 años con resultados ADN-negativos para alguno o ambos tipos en el momento de inscripción al estudio. En este subconjunto de mujeres, el 93% recibió tres dosis de su vacuna asignada, el 5% recibió dos dosis y el 2% recibió una dosis. Las razones más comunes para perder la secuencia de las dosis fueron embarazo en el momento de una dosis programada y la referencia para colposcopia con el fin de realizar una evaluación adicional de cambios cervicales.

Los análisis mostraron que la eficacia de la vacuna contra la infección por VPH incidente tipo 16 o 18 fue de 77% para las mujeres que recibieron las tres dosis, 76% para las que recibieron dos y 86% para las que recibieron una. Ninguna de las diferencias entre los grupos fue estadísticamente significativa. La eficacia contra las infecciones que persistió por al menos seis meses y por al menos 12 meses, fue también indistinguible estadísticamente según el número de dosis recibidas. Los hallazgos fueron esencialmente los mismos en un subconjunto más restringido de mujeres que excluyó a quienes, en el momento de la inscripción, resultaron positivas para algunos de los 14 tipos de VPH de alto riesgo, seropositivas para VPH 16 o 18, o que presentaban anormalidades citológicas cervicales.

Entre las mujeres que recibieron tres dosis, la eficacia de la vacuna fue 60% para los tipos de VPH 31, 33 y 45. Esta protección cruzada se extendió a infecciones incidentes que persistieron por al menos seis meses o por al menos 12 meses.

En un análisis adicional restringido a mujeres en el Ensayo de la Vacuna en Costa Rica que habían recibido dos dosis, la eficacia de la vacuna contra la infección incidente con los tipos de VPH 16 y 18 fue similarmente alta si las mujeres recibieron su segunda dosis un mes después de la primera dosis (es decir, según lo programado) o seis meses después de la primera dosis (75% y 83%, respectivamente). La vacuna tuvo 68% de eficacia contra la infección incidente con los tipos de VPH 31, 33 y 45 entre quienes recibieron la segunda dosis a los seis meses (un valor similar a los observados con las tres dosis), pero no fue eficaz contra estos tipos cuando la segunda dosis se recibió un mes después de la primera.

Según los investigadores, el análisis ofrece nueva evidencia de que una o dos dosis de la vacuna contra el VPH proveen protección similar a la del programa completo de tres dosis. Las mujeres no fueron aleatorizadas por dosis, unas pocas recibieron solamente una dosis y las entidades regulatorias típicamente no aceptan la infección incidente por VPH como un sustituto de cáncer cervicouterino que ellas reconocen; por lo tanto no es probable que estos hallazgos conduzcan a un cambio en las políticas. No obstante, "estos datos son un sólido argumento para que se lleve a cabo una evaluación directa de la eficacia de una dosis de la vacuna VPH-16/18 para el largo plazo, ese enfoque podría ser lo que se necesita para superar las barreras que prohíben el uso de la vacuna en muchas regiones del mundo."

La autora de un comentario que acompaña a este trabajo, sostiene que los hallazgos parecen ser válidos dado que dentro de cada grupo de dosis, las mujeres que recibieron la vacuna contra el VPH y la vacuna de control se asociaron correctamente con respecto al riesgo del VPH y otros factores de confusión potenciales.[2] Además, la detección de una sola vez del VPH es en realidad "un alto estándar para las estimaciones de eficacia de la vacuna", ya que podría simplemente ser resultado de una relación sexual reciente y no ser realmente una infección, lo que dificulta más la evaluación del verdadero impacto de la vacuna. Ella concluye que "si este hallazgo [de la adecuada eficacia de una sola dosis] se confirma, abrirá una gran oportunidad de extender el alcance de la protección aplicando vacunas contra el VPH a más personas de lo que previamente se consideró posible".–*S. London*

REFERENCIAS

1. Kreimer AR et al., Efficacy of fewer than three doses of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica Vaccine and PATRICIA trials, *Lancet Oncology,* 2015, 16(7):775–786.

2. Brotherton JML, Could one dose of bivalent HPV vaccine prevent cervical cancer? *Lancet Oncology,* 2015, 16(7):739–740.