



Vacunación profiláctica contra los virus del papiloma humano para la prevención del cáncer de cuello de útero y sus precursores

Cómo citar la revisión:

Vacunación profiláctica contra los virus del papiloma humano para la prevención del cáncer de cuello de útero y sus precursores (Revisión Cochrane traducida). Cochrane Database of Systematic Reviews 2018 Issue 5. Art. No.: CD009069. DOI: 10.1002/14651858.CD009069

Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd. © John Wiley & Sons, Ltd.

Ningún apartado de esta revisión puede ser reproducido o publicado sin la autorización de Update Software Ltd. Ni la Colaboración Cochrane, ni los autores, ni John Wiley & Sons, Ltd. son responsables de los errores generados a partir de la traducción, ni de ninguna consecuencia derivada de la aplicación de la información de esta Revisión, ni dan garantía alguna, implícita o explícitamente, respecto al contenido de esta publicación.

El copyright de las Revisiones Cochrane es de John Wiley & Sons, Ltd.

El texto original de cada Revisión (en inglés) está disponible en www.thecochranelibrary.com.

Resumen

Antecedentes

La infección persistente con los virus del papiloma humano de los tipos de alto riesgo (HPV de alto riesgo) está vinculada causalmente con el desarrollo de cáncer y lesiones premalignas de cuello uterino. Los tipos 16 y 18 del HPV causan aproximadamente el 70% de los cánceres de cuello uterino en todo el mundo.

Objetivos

Evaluar los efectos perjudiciales y la protección de las vacunas profilácticas contra el virus del papiloma humano (HPV) contra las lesiones premalignas de cuello uterino y la infección por HPV16/18 en niñas adolescentes y mujeres.

Estrategia de búsqueda

Se hicieron búsquedas en MEDLINE, 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 buscaron los registros de ensayos y los registros de los resultados de las empresas para identificar los datos no publicados de la mortalidad y los eventos adversos graves.

Criterios de selección

Ensayos controlados aleatorios que compararon la eficacia y la seguridad en las mujeres a las que se les ofrecieron las vacunas contra el HPV con placebo (coadyuvantes de vacuna u otra vacuna control).

Obtención y análisis de los datos

Se utilizó la metodología Cochrane y GRADE para valorar la certeza de la evidencia sobre la protección contra las lesiones premalignas de cuello uterino (neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 y mayor [NIC2+], NIC de grado 3 y mayor [NIC3+] y adenocarcinoma in situ [AIS]), y sobre los efectos perjudiciales. Se diferenciaron los efectos de las vacunas según el estado inicial de la participante con respecto al ADN del HPV. Los resultados fueron lesiones premalignas asociadas con la vacuna contra los tipos de HPV y precáncer independientemente del tipo de HPV. Los resultados se presentan como riesgos en los grupos control y de vacunación y los cocientes de riesgo (CR) con los intervalos de confianza del 95% en corchetes.

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/el AIS. La seguridad de la vacuna se evaluó durante seis meses a siete años en 23 estudios. Los estudios no fueron suficientemente grandes ni de duración suficiente para evaluar los resultados del cáncer de cuello uterino. Todos los ensayos excepto uno fueron financiados por los fabricantes de la vacuna. Se consideró que la mayoría de los ensayos incluidos presentaban un bajo riesgo de sesgo. Los estudios incluyeron vacunas monovalentes (n = 1), bivalentes (n = 18) y tetravalentes (n = 7). La mayoría de las mujeres tenían menos de 26 años de edad. Tres ensayos reclutaron mujeres de 25 años de edad o más. Se resumen los efectos de las vacunas en las participantes que habían recibido al menos una vacunación.

Variables principales de evaluación de la eficacia según el estado inicial del ADN del HPV

Negativo para HPV de alto riesgo

Las vacunas contra el HPV reducen la NIC2+, la NIC3+ y el AIS asociados con los HPV16/18 en comparación con placebo en las niñas adolescentes y las mujeres con 15 a 26 años de edad. Hay evidencia de certeza alta de que las vacunas disminuyen la NIC2+ de 164 a 2/10 000 (CR 0,01 [0 a 0,05]) y la NIC3+ de 70 a 0/10 000 (CR 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 (CR 0,10 [0,01 a 0,82]).

Las vacunas contra el HPV reducen el riesgo de cualquier NIC2+ de 287 a 106/10 000 (CR 0,37 [0,25 a 0,55], certeza alta) y probablemente reducen cualquier lesión de AIS de 10 a 0/10 000 (CR 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 tetravalentes (bivalentes: CR 0,08 [0,03 a 0,23], certeza alta; tetravalentes: CR 0,54 [0,36 a 0,82], certeza moderada). No hubo datos disponibles en las mujeres de más edad para esta comparación.

Negativo para HPV16/18

En las mujeres con edades de 15 a 26 años, las vacunas reducen la NIC2+ asociada con el HPV16/18 de 113 a 6/10 000 (CR 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 más pequeña (de 45 a 14/10 000, [CR 0,30 (0,11 a 0,81)], certeza moderada). Las vacunas contra el HPV reducen el riesgo de NIC3+ y AIS asociados con los HPV16/18 en las mujeres más jóvenes (CR 0,05 [0,02 a 0,14], certeza alta y CR 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, (CR 0,41 [0,32 a 0,52]) en las mujeres más jóvenes. No se informaron datos para las lesiones más graves.

Independientemente del estado de ADN del HPV

En las mujeres más jóvenes las vacunas contra el HPV reducen el riesgo de NIC2+ asociado con los HPV16/18 de 341 a 157/10 000 (CR 0,46 [0,37 a 0,57], certeza alta). Se observaron reducciones similares en el riesgo de NIC3+ asociada con HPV16/18 (certeza alta). El número de mujeres con AIS asociado con HPV16/18 se reduce de 14 a 5/10 000 con las vacunas contra el HPV (certeza alta).

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

En las mujeres vacunadas de 24 a 45 años de edad, hay evidencia de certeza moderada de que los riesgos de NIC2+ asociados con HPV16/18 y cualquier NIC2+ son similares entre las mujeres vacunadas y las no vacunadas (CR 0,74 [0,52 a 1,05] y CR 1,04 [0,83 a 1,30] respectivamente). No se informan datos en este grupo etario para la NIC3+ ni el AIS.

Efectos adversos

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

Resultados del embarazo

Entre las mujeres que quedaron embarazadas durante los estudios, no se encontró un mayor riesgo de aborto espontáneo (1618 versus 1424/10 000; CR 0,88 [0,68 a 1,14], certeza alta)

o terminación del embarazo (931 versus 838/10 000 CR 0,90 [0,80 a 1,02], certeza alta). Los efectos sobre las anomalías congénitas y los mortinatos no están claros (CR 1,22 [0,88 a 1,69], certeza moderada, y CR 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 HPV protegen contra las lesiones premalignas de cuello uterino en las niñas adolescentes y las mujeres jóvenes de 15 a 26 años de edad. El efecto es mayor para las lesiones asociadas con HPV16/18 que para las lesiones independientemente del tipo de HPV. El efecto es mayor en las mujeres que son negativas para HPV de alto riesgo o el ADN de HPV16/18 al momento del reclutamiento que en las que no se seleccionaron según el estado de ADN del HPV. Hay evidencia de certeza moderada de que las vacunas contra el HPV reducen la NIC2+ en las mujeres de más edad negativas para HPV16/18, pero no cuando no se seleccionan según el estado de ADN del HPV.

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 consideró que las muertes informadas en los estudios no están relacionadas con la vacuna. No es posible excluir un aumento del riesgo de resultados adversos del embarazo después de la vacunación contra el HPV, aunque el riesgo de aborto espontáneo y de terminación del embarazo son similares entre los brazos de los ensayos. Se necesita un seguimiento a largo plazo para monitorizar la repercusión sobre el cáncer de cuello uterino, la aparición de efectos perjudiciales poco frecuentes y los resultados del embarazo.

Resumen en términos sencillos

Vacunación contra el HPV para la prevención del cáncer y los cambios precancerosos del cuello del útero

Antecedentes Los virus del papiloma humano (HPV) se transmiten por vía sexual y son frecuentes en los jóvenes. Habitualmente son eliminados por el sistema inmunológico. Sin embargo, cuando los tipos de alto riesgo persisten, pueden causar el desarrollo de células cervicales anormales, a las que se les denomina cáncer de cuello uterino si están afectados al menos dos tercios de la capa superficial del cuello uterino. Las lesiones premalignas puede convertirse en cáncer de cuello uterino después de varios años. No todas las mujeres que presentan lesiones premalignas de cuello uterino desarrollarán cáncer de cuello uterino, pero predecir quién lo hará es difícil. Hay varios tipos diferentes de HPV de alto riesgo que pueden causar lesiones premalignas y el cáncer de cuello uterino. Los tipos HPV16 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 del HPV similares al virus en el músculo desencadena la producción de anticuerpos que protegen contra las infecciones futuras por el HPV.

Pregunta de la revisión ¿La vacunación contra el HPV previene la aparición del cáncer o las lesiones premalignas de cuello uterino? y ¿cuáles son los efectos perjudiciales?

Resultados principales Se incluyeron 26 estudios con 73 428 niñas 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 las lesiones malignas. Los resultados del cáncer de cuello uterino no están

disponibles. La mayoría de las participantes reclutadas fueron menores de 26 años. Tres ensayos reclutaron mujeres entre 25 y 45 años. Los estudios compararon la vacuna contra el HPV con una vacuna simulada.

Se evaluó la protección contra las lesiones premalignas en mujeres que no presentaban HPV de alto riesgo, no presentaban HPV16/18, o en las que presentaban o no infección por HPV al momento de la vacunación. Se evaluaron por separado las lesiones premalignas asociadas con HPV16/18 y cualquier lesión premaligna.

Protección contra el cáncer de cuello uterino

1) Mujeres sin HPV de alto riesgo

Los resultados solo se midieron en el grupo etario más joven para esta comparación (15 a 25 años). Las vacunas contra el HPV reducen el riesgo de lesión premaligna de cuello uterino asociado con HPV16/18 de 164 a 2/10 000 mujeres (certeza alta). También reducen cualquier lesión premaligna de 287 a 106/10 000 (certeza alta).

2) Mujeres sin HPV16/18

El efecto de las vacunas contra el HPV sobre el riesgo de lesión premaligna difiere según el grupo etario. En las mujeres más jóvenes, las vacunas contra el HPV reducen el riesgo de lesión premaligna asociada con HPV16/18 de 113 a 6/10 000 mujeres (certeza alta). Las vacunas contra el HPV reducen el número de mujeres con cualquier lesión premaligna de 231 a 95/10 000 (certeza alta). En las mujeres de más de 25 años, las vacunas reducen el número con lesiones premalignas asociadas con HPV16/18 de 45 a 14/10 000 (certeza moderada).

3) Todas las mujeres con o sin infección por HPV

En las mujeres vacunadas con una edad entre 15 y 26 años, la vacunación contra el HPV reduce el riesgo de lesiones premalignas asociadas con HPV16/18 de 341 a 157/10 000 (certeza alta) y cualquier lesión premaligna de 559 a 391/10 000 (certeza alta).

En las mujeres de más edad, vacunadas entre los 25 y 45 años, los efectos de la vacuna contra el HPV en la lesión premaligna son más pequeños, lo que se puede deber a la exposición anterior al HPV. El riesgo de lesión premaligna asociada con HPV16/18 probablemente se reduce de 145/10 000 en las mujeres no vacunadas a 107/10 000 mujeres después de la vacunación contra el HPV (certeza moderada). El riesgo de cualquier lesión premaligna es probablemente similar entre las mujeres no vacunadas y vacunadas (343 versus 356/10 000, certeza moderada).

Efectos adversos

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

Resultados del embarazo

Las vacunas contra el HPV no aumentaron el riesgo de aborto espontáneo o la terminación del embarazo. No hubo datos suficientes para tener seguridad acerca del riesgo de mortinatos ni de recién nacidos con malformaciones (certeza moderada).

Conclusión Hay evidencia de certeza alta de que las vacunas contra el HPV protegen contra las lesiones premalignas de cuello uterino en las niñas adolescentes y las mujeres que se vacunan entre los 15 y 26 años de edad. La protección es menor cuando una parte de la población

ya está infectada por el HPV. Se necesita un seguimiento a más largo plazo para evaluar la repercusión sobre el cáncer de cuello uterino. Las vacunas no aumentan el riesgo de eventos adversos graves, abortos espontáneos ni terminación del embarazo. Hay datos limitados a partir de los ensayos del efecto de las vacunas sobre las muertes, los mortinatos y los recién nacidos con malformaciones.

Antecedentes

Descripción de la afección

Carga del cáncer de cuello uterino

El cáncer de cuello uterino es el cuarto cáncer más frecuente entre las mujeres en todo el mundo. Se calcula que en 2012, aproximadamente 528 000 mujeres desarrollaron cáncer de cuello uterino y que 266 000 murieron de la enfermedad (Ferlay 2015). El 86% de los casos de cáncer de cuello uterino ocurren en los países en desarrollo (Arbyn 2011). El cáncer de cuello uterino es el cáncer predominante en las mujeres en África oriental, Asia meridional y central y Melanesia, donde el riesgo de una mujer de desarrollar esta enfermedad a la edad de 75 años varía entre el 2,3% y el 3,9%. En muchos países desarrollados la incidencia y la mortalidad por cáncer de cuello uterino escamoso ha descendido de manera significativa durante las últimas décadas como consecuencia de los programas de cribado poblacional (Arbyn 2009; Bray 2005a; Ferlay 2015; IARC 2005). Sin embargo, aproximadamente 54 000 y 11 000 casos se informan cada año en Europa y los EE.UU., respectivamente (Arbyn 2011; Ferlay 2013) y el método de detección por citología es menos efectivo para prevenir el adenocarcinoma cervical (Bray 2005; Smith 2000). A diferencia de muchas otras neoplasias malignas, el cáncer de cuello uterino afecta principalmente a mujeres más jóvenes; la edad máxima de incidencia en el Reino Unido actualmente está entre 25 y 29 años; entre 2012 y 2014, el 52% de los cánceres ocurrieron en mujeres menores de 45 años de edad (Cancer Research UK 2018). En el Reino Unido (2010 a 2011), a pesar de un programa de cribado integral, el 37% de las mujeres con cáncer de cuello uterino murieron por la enfermedad a los diez años del diagnóstico (Cancer Research UK 2018).

La neoplasia intraepitelial cervical de grado alto (NIC2+) se trata mediante la destrucción local (ablación) o la escisión del tejido neoplásico (Jordan 2009). Los procedimientos terapéuticos son igual de efectivos (Martin-Hirsch 2013), pero se asocian con un riesgo promedio de NIC2+ residual o recurrente del 7% (Arbyn 2017) y un riesgo mayor de aborto espontáneo tardío y trabajo de parto prematuro (Kyrgiou 2017). Por lo tanto, la prevención primaria de las lesiones de la NIC mediante la vacunación profiláctica (un agente utilizado para prevenir la enfermedad) puede reducir la carga, los costos y los efectos adversos asociados con su tratamiento.

Asociación entre la infección por el virus del papiloma humano (HPV) y el cáncer de cuello uterino y otros cánceres relacionados con el HPV y sus precursores

Los virus del papiloma son virus de ADN icosaédricos pequeños que consisten en una molécula única de ADN circular de doble cadena de aproximadamente 8000 pares de bases, contenidos dentro de una cápside proteica. La cápside está compuesta de dos proteínas estructurales, ambas

codificadas por el genoma viral: L1 y L2 (IARC 2007). La evolución natural de la infección por HPV hacia el cáncer de cuello uterino y finalmente el cáncer invasivo está bien documentada (Bosch 2002; Castellsagué 2006; IARC 2007). El desarrollo del cáncer de cuello uterino pasa por varias fases: (a) infección del epitelio cervical con el virus del papiloma humano de alto riesgo (HPV de alto riesgo); (b) persistencia de la infección por HPV; (c) progresión a lesiones premalignas con transformación maligna de las células infectadas; e (d) invasión del tejido circundante. Los pasos anteriores al desarrollo del cáncer pueden revertir espontáneamente, aunque la tasa de regresión disminuye cuando aumenta la gravedad de la lesión premaligna.

Doce tipos de HPV de alto riesgo (HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59) están vinculados causalmente con el desarrollo de cáncer de cuello uterino (Bouvard 2009). El HPV68 se considera probablemente carcinogénico (Schiffman 2009). Algunos otros tipos de HPV también pueden en algunas ocasiones causar cáncer de cuello uterino (Arbyn 2014). El HPV tipo 16, en particular, tiene un potencial alto para la transformación maligna de las células cervicales infectadas (Schiffman 2005). Los tipos 16 y 18 del HPV causan en conjunto siete de cada diez cánceres de cuello uterino en todo el mundo (Munoz 2004). Los cinco tipos siguientes de HPV de alto riesgo más importantes (HPV31, HPV33, HPV45, HPV52 y HPV58), junto con el HPV16/18, están vinculados causalmente con aproximadamente el 90% de los cánceres de cuello uterino (de Sanjose 2010). El HPV16 también está vinculado con tipos menos frecuentes de cáncer como el cáncer de vulva y vagina en las mujeres, el cáncer peniano en los hombres y el cáncer anal y orofaríngeo en las mujeres y los hombres (Cogliano 2005; IARC 2007).

Los HPV de bajo riesgo tipo 6 y 11 causa aproximadamente el 90% de las verrugas genitales en las mujeres y los hombres (Lacey 2006). Aparecen en las lesiones cervicales displásicas de grado bajo, pero no se asocian con el desarrollo de cáncer de cuello uterino (IARC 2007). Los tipos de HPV 6 y 11 causan papilomatosis respiratoria recurrente, una enfermedad poco frecuente pero muy grave de las vías respiratorias superiores que a menudo requiere intervenciones quirúrgicas repetitivas (Lacey 2006).

La vía principal de transmisión de los HPV es el contacto sexual. La infección ocurre generalmente poco después del inicio de la actividad sexual (Winer 2003; Winer 2008). La prevalencia de la infección por HPV en las mujeres alcanza el máximo en general en la adolescencia tardía o a principios de los veinte años (de Sanjose 2007). Habitualmente la infección por HPV es eliminada por el sistema inmunitario (Ho 1998). La infección por HPV puede dar lugar a lesiones premalignas de cuello uterino (neoplasia intraepitelial cervical [NIC]), que se puede detectar mediante el cribado citológico cervical. Mediante la inspección microscópica de un frotis cervical (también conocido como Papanicolaou o prueba de "Pap"), es posible detectar las lesiones cervicales (células escamosas atípicas de importancia indeterminada [CEA-ID], lesión intraepitelial escamosa de grado bajo [LIEGB], lesión intraepitelial escamosa de grado alto [LIEGA], células glandulares atípicas [CGA]; para una lista completa de las abreviaturas utilizadas en la revisión, ver el Apéndice 1), que se puede confirmar histológicamente después de una biopsia cervical en el examen colposcópico (Jordan 2008). En algunos países el método de cribado citológico del cáncer de cuello uterino se ha reemplazado por el método de cribado basado en el HPV porque este último es más efectivo para la prevención de la NIC3 o del cáncer invasivo futuros (Arbyn 2012; Ronco 2014).

Un grupo de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) aceptó una reducción en la incidencia de NIC de grado alto (NIC2+) y adenocarcinoma cervical in situ (AIS) o mayor como un resultado alternativo aceptable de los ensayos de vacunación contra el HPV (Pagliusi 2004). Lo anterior se debe a que la reducción en la incidencia del cáncer invasivo del cuello uterino requeriría estudios grandes y a muy largo plazo, que es poco probable que se realicen. Se considera que la progresión de la infección por HPV a cáncer invasivo demora como mínimo diez años (IARC 2007). Aunque la NIC puede experimentar una regresión, a partir de datos históricos se ha calculado que la NIC3 tiene una probabilidad del 12% al 30% de progresar hacia cáncer invasivo, mientras que en el caso de la NIC2 esta probabilidad es significativamente menor (McCredie 2008; Ostor 1993).

El reconocimiento de la asociación causal fuerte entre la infección por HPV y el cáncer de cuello uterino dio lugar al desarrollo de pruebas moleculares para el HPV para detectar precursores del cáncer de cuello uterino (Iftner 2003), y de vacunas que previenen la infección por HPV (vacunas profilácticas) o que tienen como objetivo tratar la infección por HPV presente o las lesiones inducidas por el HPV (vacunas terapéuticas) (Frazer 2004; Galloway 2003; Schneider 2003). Las vacunas terapéuticas todavía están en fase experimental temprana y no se considerarán en esta revisión.

Durante toda la revisión se utilizará el 2001 Bethesda System para definir las lesiones neoplásicas del epitelio cervical definidas citológicamente (Solomon 2002) y la nomenclatura NIC para definir la NIC histológicamente confirmada (Richart 1973).

Descripción de la intervención

La intervención evaluada en esta revisión es la vacunación profiláctica contra los tipos de HPV más carcinogénicos. Las vacunas profilácticas contra el HPV están compuestas de partículas similares a los virus (PSV) de la proteína L1, que es la proteína principal de la cápside (cápsula) del virus del HPV. Las PSV no contienen ADN viral y no son capaces de causar una infección activa.

Esta revisión aborda la evidencia de tres vacunas profilácticas contra el HPV que se han evaluado clínicamente en ensayos controlados aleatorios (ECA): una vacuna monovalente contra el HPV16 (fabricada por Merck, Sharpe & Dome [Merck], Whitehouse Station, NJ, EE.UU.); una vacuna tetravalente que contiene la proteína L1 de HPV6, HPV11, HPV16 y HPV18 (Gardasil®, producida por el mismo fabricante de la vacuna monovalente); y una vacuna bivalente que contiene L1 de los tipos 16 y 18 de HPV (Cervarix®, producida por GlaxoSmithKline [GSK], Rixensart, Bélgica). Las vacunas fabricadas por Merck contienen sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo como coadyuvante, mientras que la vacuna de GSK contiene sal de aluminio y AS04 o lípido monofosforil A, que es una molécula inmunoestimulante (WHO 2009). Recientemente Merck ha desarrollado una vacuna nonavalente que se dirige a nueve tipos del HPV (tipos HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 y 58). Es la revisión actual no se incluye la vacuna nonavalente porque los ensayos aleatorios que evalúan su eficacia no incorporaron un brazo control de vacunas no HPV; no obstante, los datos con respecto a la vacuna nonavalente se incluyen en la Discusión. En el Apéndice 2 se describen más detalles acerca de las vacunas profilácticas contra el HPV utilizadas.

De qué manera podría funcionar la intervención

Experimentos en animales han mostrado que los anticuerpos neutralizantes, producidos mediante la vacunación con PSV de virus del papiloma, previenen la infección específica para los tipos y el desarrollo posterior de lesiones luego de la exposición al virus (Breitburd 1995; Ghim 2000; Stanley 2006). La vacunación mediante inyección intramuscular de PSV L1 en seres humanos ha demostrado ser muy inmunogénica en ensayos de fase I, lo que significa que inducen títulos altos de anticuerpos anti-HPV en el suero, considerablemente mayores que los inducidos después de la infección natural. (Ault 2004; Brown 2001; Evans 2001; Harro 2001). Los anticuerpos séricos anti-L1 pueden trasudarse a la mucosa (cervical o de otros sitios), donde se obstaculiza una nueva infección por HPV mediante la neutralización del virus (Stanley 2012). Las vacunas profilácticas contra el HPV también pueden inducir memoria específica de los linfocitos B que tienen una función en la inmunidad humoral a largo plazo (Giannini 2006). Los anticuerpos anti-HPV no desencadenan la eliminación de una infección existente por HPV. Es necesaria la inmunidad mediada por células para la eliminación de los virus y la regresión de las lesiones de la NIC (Stanley 2012).

Por qué es importante realizar esta revisión

Hasta la fecha se han realizado varios estudios de fase II y III y numerosas revisiones han intentado resumir los resultados (Ault 2007; Arbyn 2007; Harper 2009; Initiative 2009; Kahn 2009; Kjaer 2009; Koutsky 2006; Lu 2011; Medeiros 2009; Rambout 2007; Szarewski 2010). Sin embargo, ninguna de las revisiones ha combinado la información sobre todas las variables principales de evaluación disponibles. El objetivo de la presente revisión fue agrupar los resultados de eficacia solo cuando los resultados se definieron de manera similar, y se tomó en cuenta el tiempo de seguimiento. Esta revisión también es importante porque proporciona una plantilla para presentar los resultados futuros de los ensayos de vacunación profiláctica según los diferentes resultados (infecciones o lesiones precancerosas cervicales, asociadas a infección con tipos de vacunas o independientemente de la infección por HPV) para diferentes grupos de exposición (definidos esencialmente por la ausencia de HPV de alto riesgo, la ausencia de los tipos de HPV incluidos en la vacuna, o independientemente de la infección por HPV al momento del reclutamiento). Se realizó un esfuerzo particular para evaluar los efectos adversos graves e informar a los profesionales sanitarios, a los proveedores, a las adolescentes y a las mujeres no solo acerca de los posibles efectos beneficiosos de las vacunas contra el HPV, sino también acerca de los posibles efectos perjudiciales.

Objetivos

Evaluar los efectos perjudiciales y la protección de las vacunas profilácticas contra el virus del papiloma humano (HPV) contra las lesiones premalignas de cuello uterino y la infección por HPV16/18 en adolescentes y mujeres.

Métodos

Criterios para la inclusión de los estudios para esta revisión

Tipos de estudios

Solo se consideraron los ensayos controlados aleatorios (ECA) de fase II y III.

Tipos de participantes

Se incluyeron los estudios que reclutaron participantes femeninas sin restricción de edad, y se diferenciaron:

La distinción en diferentes categorías de participantes según el estado del HPV al reclutamiento es fundamental, ya que es de esperar que los resultados de los ensayos difieran en las mujeres que ya están infectadas por tipos del HPV incluidos en la vacuna y las que no están infectadas. Se hicieron distinciones adicionales según:

No se incluyeron los estudios con participantes masculinos o grupos objetivo especiales como las mujeres inmunocomprometidas. Sin embargo, los ensayos que reclutaron mujeres y hombres fueron potencialmente elegibles siempre que se informaran o fuera posible obtener de los autores los resultados separados de las participantes femeninas.

Tipos de intervenciones

Intervención

Vacunación con vacunas profilácticas contra el HPV que contenían partículas similares a virus compuestas de proteína de la cápside L1 de HPV16 (vacuna monovalente), HPV16 y HPV18 (vacuna bivalente), o HPV6, HPV11, HPV16 y HPV18 (vacuna tetravalente) (ver Apéndice 2). Todas las vacunas se administraron mediante inyección intramuscular durante seis meses. Las vacunas monovalentes y tetravalentes se inyectaron al mes cero, a los dos y a los seis meses, mientras que la vacuna bivalente se administró al mes cero, al mes y a los seis meses.

Comparación

Administración de placebo que no contenía productos activos o solo el coadyuvante de la vacuna contra el HPV, sin PSV L1, u otra vacuna no HPV.

En los ensayos directos que compararon directamente la vacuna bivalente con la tetravalente, las participantes que recibieron la vacuna bivalente constituyeron el grupo experimental y las participantes que recibieron la vacuna tetravalente se consideraron el grupo de comparación.

Tipos de medida de resultado

Medidas de resultado principales

Medidas de resultado secundarias

Resultados y discusión

Resumen de los resultados principales

1. Observaciones sobre los resultados principales

Se incluyeron 26 ensayos controlados aleatorios (ECA) con 73 428 participantes, con un rango de 98 a 18 644 participantes por ensayo. Los estudios incluyeron vacunas monovalentes (un ensayo), bivalentes (18 ensayos) y tetravalentes (siete ensayos). La mayoría de los ensayos reclutaron adolescentes y mujeres con edades entre 15 y 26 años; tres ensayos reclutaron mujeres con edades entre 24 y 45 años. Se consideró que la mayoría de los ensayos incluidos presentaban un bajo riesgo de sesgo. Todos los ensayos excepto uno (CVT [ph3,2v]), fueron financiados por los fabricantes de la vacuna. Sin embargo, la eficacia de la vacuna y los efectos adversos

no fueron diferentes en los ensayos financiados por los fabricantes y el ensayo realizado con recursos públicos.

Protección contra la infección por el virus del papiloma humano (HPV) 16/18 y la lesión premaligna de cuello uterino asociada

La eficacia de la vacuna contra el HPV fue muy alta entre las mujeres jóvenes (de 15 a 26 años) contra la infección persistente a los seis y 12 meses por el HPV16/18 (cociente de riesgos [CR] # 0,10) (evidencia de alta calidad). También es alta contra la neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 y mayor (NIC2+) y la NIC de grado 3 y mayor (NIC3+) (CR # 0,10) y contra el adenocarcinoma in situ (AIS+) (CR # 0,12) asociados con estos tipos cuando las mujeres fueron negativas para el virus del papiloma humano de alto riesgo (HPV de alto riesgo) o negativas para el HPV16/18 al reclutamiento (evidencia de alta calidad para NIC2+ y NIC3+; evidencia de calidad moderada para AIS+). Las reducciones absolutas del riesgo ilustran de manera adicional los efectos relativos. Las vacunas contra el HPV reducen el riesgo de NIC2+ de 164 por 10 000 personas a 2 por 10 000, y de AIS de 9 por 10 000 a 0 por 10 000 en las negativas para el HPV de alto riesgo (Tabla 1 Resumen de los hallazgos). Aunque todos los ensayos se diseñaron como ensayos aleatorios de regímenes de tres dosis, también se incluyeron los análisis de menos de tres dosis. La protección contra las lesiones premalignas y la infección persistente también fue fuerte (CR # 0,15) cuando se recibieron menos de tres dosis. No fue posible determinar el posible sesgo en estos análisis debido a que las mujeres que no completaron el régimen de tres dosis tenían factores de riesgo diferentes a los de las que completaron el régimen de vacunación por protocolo. Entre todas las mujeres vacunadas, independientemente de los resultados de la prueba de ADN del HPV al inicio, la protección contra la infección persistente y las lesiones premalignas asociadas con el HPV16/18 fue más débil. El CR varió entre 0,36 y 0,55; lo que corresponde con las diferencias en el riesgo del 1,8% para la NIC2+ y del 0,09% para el AIS asociadas con el HPV16/18 (Resumen de los hallazgos, tabla 3). El seguimiento varió entre dos y ocho años y la mayoría de los estudios contribuyeron con datos obtenidos entre tres y cinco años posvacunación, lo que limita la posibilidad de medir los resultados del cáncer de cuello uterino, que requeriría períodos de seguimiento muy prolongados.

La protección contra la infección persistente por HPV16/18 y las lesiones NIC2+ asociadas (CR # 0,15) también se observó en las mujeres adultas de mediana edad (entre 24 y 45 años) cuando fueron negativas para el HPV16/18 al inicio y recibieron tres dosis de la vacuna. Menos de tres dosis ofrecieron alguna protección a las mujeres adultas de mediana edad negativas para el ADN del HPV16/18 contra la infección persistente por HPV16/18 (CR 0,34), pero no contra la NIC2+ asociada con el HPV16/18. Cuando se consideraron todas las mujeres adultas de mediana edad vacunadas, independientemente del estado de ADN del HPV al inicio, la vacunación ofreció alguna protección contra la infección persistente por HPV16/18 a los seis meses (CR 0,57), pero no contra la NIC2+ asociada con el HPV16/18.

La calidad de la evidencia fue moderada a alta y hubo poca evidencia de heterogeneidad para la valencia de la vacuna en la mayoría de los resultados.

Protección contra cualquier lesión premaligna de cuello uterino, independientemente del tipo de HPV

La eficacia de las vacunas contra el HPV fue generalmente inferior cuando se consideró cualquier lesión escamosa de grado alto, independientemente del tipo de infección por HPV, en comparación con la eficacia en las lesiones asociadas con el HPV16/18. La protección en las mujeres negativas para el HPV de alto riesgo después de la vacunación bivalente contra el desarrollo de NIC3+ (CR 0,08; Análisis 1.8.1), fue mayor que la observada para la vacuna tetravalente (CR 0,54; Análisis 1.8.2). La eficacia de tres dosis contra la NIC2+ (CR 0,40; Análisis 2.13) no fue diferente entre las vacunas bivalente y tetravalentes en las mujeres que inicialmente eran negativas para el HPV16/18. No se observaron diferencias significativas en la protección cuando se administraron menos de tres dosis (Análisis 2.14). La eficacia contra la NIC3+ de la vacuna bivalente (CR 0,55; Análisis 3.8.1) fue nuevamente mayor que la de la vacuna tetravalente entre todas las mujeres reclutadas independientemente del estado inicial del ADN del HPV (CR 0,81; Análisis 3.8.2). Sin embargo, las diferencias de la prevalencia del HPV en la población en los sitios de los ensayos, o las diferencias en los protocolos y las valoraciones utilizados en los estudios, pueden explicar el contraste en la eficacia. La calidad de la evidencia con respecto a la protección contra cualquier lesión premaligna, independientemente del tipo de HPV, entre las mujeres adultas de mediana edad es baja (Tabla 2).

Seguridad de la vacuna

Los eventos adversos locales a corto plazo fueron más frecuentes en las mujeres que recibieron la vacuna contra el HPV en comparación con los brazos control. El riesgo de eventos adversos sistémicos leves o graves fue similar entre los brazos de intervención y control (evidencia de alta calidad para los eventos adversos graves, ver Resumen de los hallazgos, tabla 3). Las muertes informadas en los ensayos tuvieron una causa identificada, y ninguna se consideró asociada a la vacunación. El riesgo en términos absolutos fue bajo en ambos brazos de los ensayos. La tasa de mortalidad fue 11 por 10 000 en los brazos control, y el intervalo de confianza es suficientemente grande para incluir una tasa entre 9 y 22 por 10 000 después de la vacunación (evidencia de calidad moderada). En los ensayos que reclutaron mujeres adultas de mediana edad se observó una tasa de mortalidad mayor en los brazos del HPV. Las muertes ocurrieron meses a años después de la vacunación. Sin embargo, no se identificó un patrón en las series para las causas de muerte y los investigadores de los estudios no establecieron una función causal de las vacunas contra el HPV en ninguna de las muertes.

No hubo evidencia suficiente disponible de los ECA para saber cómo afecta la vacunación a las mujeres que quedan embarazadas durante el período de vacunación. Los resultados del embarazo indicaron riesgos similares de abortos espontáneos y la terminación electiva del embarazo entre la vacunación y el control (evidencia de alta calidad). El análisis de los resultados de los mortinatos y las anomalías congénitas todavía no cuenta con suficiente información para excluir con seguridad el riesgo algo mayor o algo menor de la vacunación: mortinatalidad: 70 por 10 000 versus 78 (48 a 128) por 10 000 después de la vacunación contra el HPV (evidencia de calidad moderada); anomalías en los lactantes: 205 por 10 000 versus 250 (180 a 346) por 10 000 después de la vacunación contra el HPV (ver Resumen de los hallazgos, tabla 4).

2. Otros comentarios importantes 2.1. Duración de la protección

La mayor duración del seguimiento para la que se informan datos de eficacia de la vacuna fue 102 meses para la vacuna monovalente contra el HPV16 (Rowhani-Rahbar 2009), 113 meses para la vacuna bivalente (Naud 2014) y 60 meses para la vacuna tetravalente (Villa 2006). Para todas las vacunas se observó protección continua al final del período de seguimiento (Tabla 19).

2.2. Diferencias en la eficacia entre la vacuna bivalente y la tetravalente

A partir del análisis de subgrupos según las marcas de la vacuna, las vacunas autorizadas bivalentes y tetravalentes confieren una protección similar contra la infección y las lesiones cervicales HPV16/18 asociadas con el HPV16/18. Sin embargo, se encontró alguna evidencia de que la vacuna bivalente fue más efectiva que la vacuna tetravalente contra cualquier NIC2+ y NIC3+ (independientemente del tipo de HPV) entre las mujeres que eran negativas para el ADN del HPV de alto riesgo (Análisis 1.7; Análisis 1.8) y contra cualquier NIC3+ independientemente del estado de ADN del HPV al inicio (Análisis 3.8). Esta diferencia se puede deber a las diferencias en las poblaciones reclutadas en los ensayos, a las diferencias en los métodos serológicos o de ADN utilizados o a una mejor protección cruzada de la vacuna bivalente contra otros tipos de HPV de alto riesgo. La eficacia protectora cruzada de la vacuna se evaluó en un metanálisis reciente que incluyó datos de el ensayo FUTURE I (ph3,4v); el ensayo FUTURE II (ph3,4v); Malagon 2012; el ensayo PATRICIA (ph3,2v); el ensayo Phase2 (ph2,2v); el ensayo Phase2 (ph2,4v). Se encontró una mejor protección contra la infección persistente a los seis meses con el HPV31 y el HPV45 y contra la NIC2+ relacionada con el HPV33 y el HPV45 con la vacuna bivalente versus la tetravalente entre las mujeres que eran negativas para el HPV de alto riesgo al reclutamiento (Malagon 2012). Además, los ensayos CVT (ph3,2v) y VIVIANE (ph3,2v) proporcionaron eficacia protectora cruzada significativa de la vacuna bivalente con respecto a la NIC2+ asociada con los tipos de HPV de alto riesgo sin vacuna (Hildesheim 2014) y para la infección persistente por HPV31 y HPV45 (Skinner 2014), respectivamente (Tabla 20). Aunque puede haber alguna evidencia de disminución de la protección cruzada (Malagon 2012), se ha informado una duración de más de nueve años de la eficacia de la vacuna bivalente contra el HPV31, HPV33 y HPV45 incidentes (CR entre 0,29 y 0,65) (Starkie Camejo 2016; Taylor 2016).

Kuhs 2014 exploró si los diferentes métodos para las pruebas serológicas y criterios de ADN del HPV, utilizados para definir la subcohorte de mujeres no expuestas anteriormente al HPV en los ensayos, podría haber influido en las estimaciones de eficacia. La aplicación de criterios menos restrictivos en los ensayos FUTURE I/II (ensayo FUTURE II [ph3,4v]; ensayo FUTURE I [ph3,4v]) en lugar de los aplicados en el ensayo PATRICIA (ensayo PATRICIA [ph3,2v]) con respecto al CVT redujo la eficacia calculada contra cualquier NIC2+ (independientemente del tipo de HPV) del 81% al 69%, lo que indica que es parte de la explicación de las diferencias observadas entre las vacunas.

Se debe señalar la limitada diferencia intervacuna en cuanto a la eficacia contra cualquier NIC2+ (independientemente del tipo de HPV) (Análisis 1.7; Análisis 3.7), en la que la contribución de los tipos de HPV de alto riesgo no HPV16/18 es mayor que para la NIC3+ (Bzhalava 2013). Se han observado reducciones significativas comparables

en la prevalencia de HPV31, HPV33 y HPV45 en las mujeres jóvenes vacunadas versus no vacunadas que asisten al cribado en Australia (vacunadas principalmente con la vacuna tetravalente: Tabrizi 2014) y Escocia (vacunadas con la vacuna bivalente: Kavanagh 2014).

Las diferencias en la seguridad entre las marcas de vacunas se tratan en la sección 2.4.

2.3. Efectos adversos de las vacunas contra el HPV

Los eventos adversos locales en el sitio de inyección (dolor, rubor, edema) fueron más frecuentes en las participantes vacunadas que en las que recibieron placebo. Sin embargo, los síntomas sistémicos leves y los efectos adversos graves informados después de una dosis administrada se distribuyeron de manera similar entre los brazos de los ensayos.

El fabricante de la vacuna bivalente con adyuvante AS04 contra el HPV realizó un análisis agrupado de los datos de seguridad que incluyó 31 173 adolescentes y mujeres que recibieron la vacuna y 24 241 controles (Angelo 2014). Los síntomas adversos no deseados informados en los 30 días posteriores a cada dosis fueron ligeramente más frecuentes en el grupo de vacunación (30,8% versus 29,7%), mientras que las afecciones médicamente significativas (25,0% versus 28,3%), los efectos adversos graves (7,9% versus 9,3%) y las enfermedades de posible mediación inmune (0,52% versus 0,55%) informadas durante todo el período de estudio no fueron más frecuentes en las participantes vacunadas versus los controles (Angelo 2014).

La aparición de eventos autoinmunes, posiblemente asociados con la administración de los coadyuvantes AS04 (3-O-desacil-4'- monofosforil lípido A y aluminio) incluidos en varias vacunas como la vacuna bivalente contra el HPV, se evaluó en un análisis agrupado de los ensayos realizados por el fabricante (Verstraeten 2008). Se incluyeron más de 68 000 registros, en los cuales 39 160 participantes recibieron la vacuna L1 contra el HPV16/18. La duración media del seguimiento fue de 21 meses. La tasa general de afecciones relacionadas con la autoinmunidad fue aproximadamente del 0,5% y el riesgo relativo versus los grupos control fue 0,98 (IC del 95%: 0,80 a 1,21) para todas las vacunas con adyuvante AS04 y 0,92 (IC del 95%: 0,70 a 1,22) para la vacuna contra el HPV16/18. Para los eventos autoinmunes individuales, los riesgos relativos siempre incluyeron la unidad (Verstraeten 2008).

Todas las estimaciones de los efectos adversos de la presente revisión se limitaron a los informados en los ensayos aleatorios, por lo que no fue posible detectar eventos poco frecuentes para los cuales se necesita una monitorización posterior a la comercialización, actividades de farmacovigilancia y estudios de enlace, que vinculen a las vacunas y los registros de morbilidad. La vigilancia de la seguridad después del otorgamiento de la licencia en los EE.UU. confirmó el perfil general de seguridad de la vacuna tetravalente, que fue consistente con las observaciones de los estudios incluidos en la presente revisión, pero identificó un informe no proporcional de síncope y eventos tromboembólicos venosos. Sin embargo, no fue posible establecer una relación causal (Slade 2009). Los estudios posteriores no encontraron una asociación con los eventos tromboembólicos (Naleway 2016). Dos organizaciones de asistencia sanitaria en California (EE.UU.) evaluaron las afecciones autoinmunes de nueva aparición relacionadas con la inmunización con la vacuna tetravalente y no identificaron asociaciones significativas, con la excepción de la tiroiditis de Hashimoto (CR 1,29; IC del 95%: 1,08 a 1,56). Sin

embargo, la relación temporal y la plausibilidad biológica no mostraron evidencia de causalidad (Chao 2012). La Medicines and Healthcare products Regulatory Agency del Reino Unido diseñó un estudio de farmacovigilancia integral que evalúa la asociación temporal entre los síndromes de fatiga crónica y la administración de la vacuna bivalente contra el HPV (Donegan 2013). A pesar de la alta cobertura en las niñas y las mujeres jóvenes (entre 12 y 20 años de edad), no se observó una mayor incidencia de síndromes de fatiga después de la introducción de la vacunación contra el HPV (cociente de tasa de incidencia: 0,94; IC del 95%: 0,78 a 1,14). El análisis detallado de las series de casos clínicos autocontroladas de 187 niñas y mujeres jóvenes no mostró evidencia de que la vacuna contra el HPV causara síndromes de fatiga (cociente: 1,07; IC del 95%: 0,57 a 2,00). Un estudio de enlace grande que reunió los registros hospitalarios con los registros de vacunas contra el HPV en Suecia y Dinamarca, no mostró asociaciones entre la administración de la vacuna tetravalente y la mayoría de los eventos adversos autoinmunes, neurológicos o tromboembólicos venosos. Sin embargo, tres afecciones autoinmunes fueron más frecuentes (enfermedad de Behcet, enfermedad de Raynaud y diabetes tipo 1), y dos afecciones neurológicas fueron menos frecuentes (epilepsia y parálisis) en las cohortes vacunadas en comparación con las cohortes no vacunadas. Los autores consideraron que las comparaciones múltiples pueden explicar los resultados significativos (Arnheim-Dahlstrom 2013). No se detectó una mayor incidencia de tromboembolia o esclerosis múltiple u otras enfermedades neurológicas desmielinizantes después de la administración de la vacuna tetravalente en los estudios de enlace daneses-suecos (Scheller 2014; Scheller 2015).

En marzo de 2014, la Organización Mundial de la Salud (OMS) el Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) examinó la base de la evidencia sobre la seguridad de las vacunas contra el HPV y respondió las preguntas relacionadas con los informes sobre los posibles efectos adversos (como el síncope, la anafilaxia, la tromboembolia venosa, los resultados adversos del embarazo, el síndrome de Guillain-Barré [SGB], el accidente cerebrovascular, los efectos tóxicos del coadyuvante de aluminio, la esclerosis múltiple, la vasculitis cerebral, el síndrome de dolor regional complejo [SDRC] u otras afecciones de dolor crónico). El comité concluyó que el perfil de riesgo-efectos beneficiosos de las vacunas profilácticas contra el HPV aún es favorable y expresó sus inquietudes por las reclamaciones injustificadas de efectos perjudiciales para las que no hay evidencia biológica ni epidemiológica y que pueden afectar la confianza del público (Larson 2011). Al mismo tiempo, el comité alentó a las autoridades sanitarias a que indiquen la vigilancia continua y el examen de los posibles eventos adversos (WHO 2014).

Siete estudios grandes y una revisión de los CDC han investigado la asociación entre la vacunación contra el HPV y el síndrome de Guillain-Barré (SGB) y no encontraron evidencia de un aumento del riesgo (Arnheim-Dahlstrom 2013; CDC 2015; Chao 2012; Gee 2017; Grimaldi-Bensouda 2014; Ojha 2014; Vichnin 2015). Por otra parte, un estudio francés de enlace que vinculó los registros de vacunación contra el HPV y de morbilidad e incluyó más de 2 000 000 de niñas, encontró un riesgo mayor de SGB: 0,4 versus 1,4 por 100 000 para las niñas no vacunadas y las niñas y mujeres jóvenes vacunadas, respectivamente, cociente de riesgos instantáneos (CRI) ajustado: 4,00; IC del 95%: 1,84 a 8,69) (ANSM/SANTE 2015). La asociación entre el SGB y la vacunación contra el HPV fue más fuerte durante los primeros tres meses después de la última dosis.

A solicitud de las autoridades sanitarias danesas, el Pharmacovigilance Risk Assessment Committee de la European Medicine Agency investigó las reclamaciones de síndrome de dolor regional complejo (SDRC) y el síndrome de taquicardia ortostática postural (STOP) entre las mujeres jóvenes que recibieron vacunas contra el HPV (EMA 2015). No fue posible establecer una relación causal. Las conclusiones preliminares fueron confirmadas por el EMA Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) completado con representaciones de grupos de mujeres (EMA 2016). Un estudio danés de casos y controles comparó el comportamiento de búsqueda de atención sanitaria antes de la vacunación en niñas vacunadas contra el HPV que habían informado eventos adversos (casos) con cohortes pareadas de niñas vacunadas contra el HPV que no habían informado efectos adversos. Se informaron tasas mayores de problemas de salud en el grupo de casos (Molbak 2016). Se informaron tendencias hacia el aumento de la incidencia del síndrome de fatiga crónica, la enfermedad sistémica de intolerancia al esfuerzo y el STOP (evaluados a partir de los registros del alta hospitalaria) en las niñas con edades entre 12 y 15 años en la década anterior a la introducción de la vacunación contra el HPV en Finlandia (Skufca 2017). Los autores advirtieron acerca de las tendencias y las variaciones en la codificación de las enfermedades y el comportamiento de búsqueda de asistencia sanitaria, que puede influir en la interpretación de las asociaciones con la vacunación contra el HPV (Molbak 2016, Skufca 2017).

En su última afirmación, el GACVS confirmó las conclusiones anteriores sobre la seguridad de la vacuna contra el HPV después de la revisión de las señales recientes sobre el aumento de la aparición de SGB, STOP y SDCR (WHO 2016).

2.4. Comparación de los efectos adversos de las vacunas bivalentes versus las tetravalentes

La presente revisión mostró una tasa significativamente mayor de efectos localizados (Análisis 7.1) como el dolor (Análisis 7.2) y el edema (Análisis 7.4) en el sitio de inyección en las mujeres que recibieron la vacuna bivalente. Sin embargo, en una metarregresión con ajuste por la edad y el tipo de coadyuvante u otra vacuna administrada al grupo control, estas diferencias se tornaron no significativas (Tabla 21). El análisis de la metarregresión indicó una tasa mayor de efectos adversos locales asociados con la vacuna bivalente en comparación con la tetravalente (cociente de riesgos relativos [CRR] 1,69; IC del 95%: 0,96 a 2,96; valor de $P = 0,61$). La falta de significación se podría deber a la falta de poder estadístico de la metarregresión. También se observaron tasas mayores de efectos adversos locales en el sitio de inyección con la vacuna bivalente en un ensayo directo que comparó la inmunogenicidad y la seguridad de las dos vacunas autorizadas (Einstein 2011). Se observó una tasa significativamente mayor de reacciones locales en los sitios de inyección con la vacuna bivalente en comparación con la vacuna tetravalente (CR para el dolor: 1,30; IC del 95%: 1,25 a 1,34); CR para el edema: 1,67; IC del 95%: 1,43 a 1,98); CR para el rubor: 1,73; IC del 95%: 1,52 a 1,98). Se observó una frecuencia algo mayor no significativa de afecciones médicas significativas entre las mujeres que recibieron la vacuna bivalente: CR 1,15 (95% IC: 0,99 a 1,34). No hubo diferencias estadísticamente significativas para los otros efectos adversos: enfermedades crónicas de nueva aparición (CR 0,95; IC del 95%: 0,52 a 1,74), enfermedad autoinmune de nueva aparición (CR 0,60; IC del 95%: 0,22 a 1,64), efectos adversos graves (CR 1,05; IC del 95%: 0,59 a 1,85) (Einstein 2011).

2.5. Resultados del embarazo y del lactante

El embarazo o la actividad sexual sin anticoncepción fueron criterios de exclusión para el reclutamiento en los ensayos aleatorios de vacunación contra el HPV. Sin embargo, si las mujeres quedaban embarazadas, los resultados del embarazo se recogieron cuidadosamente. En un análisis agrupado de cinco ensayos de fase III que evalúan la vacuna tetravalente, el aborto espontáneo o las malformaciones congénitas no fueron más frecuentes en el brazo de vacuna en comparación con el brazo placebo (Garland 2009). No se encontró relación entre el momento de la administración de la vacuna hasta la concepción y los resultados adversos del embarazo o la aparición de malformaciones congénitas. La tasa de aborto espontáneo no fue mayor en las mujeres que quedaron embarazadas en el transcurso de 30 días de cualquier vacunación (18,2% en el brazo de vacuna versus 21,0% en el grupo placebo [valores de p o IC del 95% no calculables por falta de denominador]). Asimismo, en un análisis agrupado del ensayo PATRICIA y del Costa Rica Vaccination (Wacholder 2010), el aborto espontáneo no fue más frecuente en las mujeres que recibieron la vacuna bivalente contra el HPV (197/1709 = 11,5%) en comparación con las que recibieron la vacuna contra la hepatitis A en el grupo control (176/1727 = 10,2%): CR 1,13; IC del 95%: 0,93 a 1,37. Sin embargo, en las mujeres que quedaron embarazadas en el transcurso de 90 días de la administración de la vacuna bivalente, se observó un aumento significativo de la tasa de aborto espontáneo en las mujeres que recibieron la vacuna contra el HPV (58/394 = 14,7%) versus el grupo control (34/374 = 9,1%): CR 1,62; IC del 95%: 1,08 a 2,41) (Wacholder 2010). Sin embargo, este resultado no se confirmó en un estudio más grande (Panagiotou 2015). Después de finalizar el ensayo CVT (CVT [ph3,2v]), a las mujeres del brazo placebo se les ofreció la vacuna bivalente. Los resultados del embarazo se monitorizaron en las mujeres vacunadas (del brazo de vacuna + vacunación cruzada del brazo control) y en las mujeres control (del brazo placebo que recibieron la vacuna contra la hepatitis A solamente completado con una cohorte no vacunada). La tasa de aborto espontáneo fue 13,3% (451/ 3394) entre las mujeres que quedaron embarazadas en cualquier momento desde la vacunación bivalente contra el HPV versus 12,8% (414/3227) en las embarazadas del grupo control CR 1,04 (95%: 0,91 a 1,17; valor de $p = 0,29$) (Panagiotou 2015). No hubo un aumento del riesgo de aborto espontáneo entre las mujeres que quedaron embarazadas en el transcurso de 90 días de la vacunación (valor de $p = 0,436$) en general o en los subgrupos. Sin embargo, entre las mujeres que quedaron embarazadas en cualquier momento de la vacunación, se observó una tasa mayor de aborto espontáneo que ocurrieron a las 13 a 20 semanas de gestación (CR 1,35; IC del 95%: 1,02 a 1,77) (Panagiotou 2015).

En un estudio de vigilancia posterior a la comercialización con 517 mujeres que recibieron la vacuna tetravalente y quedaron embarazadas en los EE.UU., Canadá o Francia, las tasas observadas de aborto espontáneo y defectos congénitos no fueron mayores de las esperadas en la población general (Dana 2009). Un análisis actualizado que incluyó 1752 embarazadas que habían recibido la vacuna tetravalente confirmó las conclusiones anteriores (Goss 2015). No se observó una tasa general mayor de resultados adversos del embarazo en las mujeres británicas que recibieron la vacuna bivalente cerca del embarazo (-30 a + 45 o -30 a +90 días) versus las mujeres que quedaron embarazadas de seis a 18 meses después de la última dosis. Sin embargo, en un subgrupo que recibió dos dosis de la vacuna bivalente

alrededor del embarazo se encontró un aumento del riesgo de aborto espontáneo (CRI 2,55; IC del 95%: 1,09 a 5,93) (Baril 2015). Un estudio de cohortes retrospectivo evaluó los resultados del embarazo en las mujeres con nacidos vivos vacunadas con la vacuna tetravalente contra el HPV, según el momento coincidente de la administración de la vacuna y el embarazo: a) 720 recibieron la vacuna en el período periconcepcional (dos semanas antes y después del último período menstrual); b) 638 durante el embarazo y c) 8196 de cuatro a 18 meses antes del último período menstrual (Lipkind 2017). No se observó un aumento en el riesgo de eventos adversos obstétricos ni en los resultados del parto en los dos primeros grupos con respecto al grupo de comparación.

2.6. Seguridad de las vacunas contra el HPV coadministradas con otras vacunas

Una revisión sistemática que comparó las vacunas contra el HPV administradas solas versus coadministradas con otras vacunas (vacunas meningocócica conjugada, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis A y B combinadas, tétanos, difteria, tos ferina acelular y poliovirus desactivado) mostró tasas de seroconversión no inferiores y tasas similares de efectos adversos (Noronha 2014).

2.7. Eficacia de la vacuna noavalente contra el HPV

Un artículo reciente informó los efectos hasta 48 meses de la nueva vacuna noavalente que contiene partículas similares al virus (PSV) de la proteína L1 de los tipos de HPV 31, 33, 45, 52 y 58, así como los cuatro tipos incluidos en la vacuna tetravalente en mujeres con edades entre 16 y 26 años (Joura 2015). Los siete tipos de alto riesgo incluidos comprenden los tipos más prevalentes en el cáncer de cuello uterino y casi el 90% de todos los casos de cáncer de cuello uterino mundiales se pueden atribuir a estos tipos (Arbyn 2014; Bosch 2008). El ensayo aleatorio no se incluyó en la presente revisión porque comparó la vacuna noavalente con la vacuna tetravalente.

En las mujeres que eran negativas para el ADN del HPV de alto riesgo al inicio, el riesgo relativo (vacunadas con noavalente versus tetravalente) de infección persistente con el HPV tipos 31, 33, 45, 52 y 58, así como de NIC2+ asociada con estos cinco tipos fue 0,04 (IC del 95%: 0,03 a 0,06). En este grupo, el riesgo de cualquier NIC2+ independientemente de los tipos de HPV fue 0,60 (IC del 95%: 0,36 a 0,98). En el grupo de intención de tratar modificado, que incluyó mujeres sin lesiones citológicas independientemente del estado de ADN del HPV al inicio, no se observó protección contra cualquier NIC2+ independientemente del HPV (CR 1,00; IC del 95%: 0,96 a 1,16) (Joura 2015). Se observó 3% más de reacciones adversas locales en las mujeres que recibieron la vacuna noavalente: CR 1,03 (IC del 95%: 1,02 a 1,04) pero no se observaron diferencias significativas en los eventos adversos sistémicos graves. Un informe más reciente confirmó los resultados de eficacia durante un período de seguimiento de seis años (Huh 2017).

Se demostró una respuesta inmune similar de la vacuna noavalente en comparación con la vacuna tetravalente contra HPV6, HPV11, HPV16 y HPV18 en las niñas con edades entre nueve y 15 años (Vesikari 2015). Se mostró una inmunogenicidad no inferior de la vacuna noavalente en niñas y niños con edades entre nueve y 15 años en comparación con las mujeres jóvenes con edades entre 16 y 25 años (Van Damme 2015).

La eficacia y la seguridad de la vacuna noavalente se evaluarán en una actualización futura de esta revisión Cochrane cuando estén disponibles los resultados de

más ensayos. Esta actualización incluirá también las comparaciones intervacuna sin un brazo placebo.

2.8. Vigilancia poscomercialización de la efectividad de las vacunas contra el HPV

La presente revisión resume la eficacia calculada de los ensayos aleatorios, que no son necesariamente trasladables a las condiciones de campo. Sin embargo, los análisis de tendencias y los estudios de enlace que reúnen los registros de cribado de cáncer de cuello uterino y de vacunación informan una reducción significativa en la prevalencia de los tipos de HPV de las vacunas, las anomalías citológicas cervicales y la NIC en los países en los que se ha introducido la vacunación contra el HPV y en los que se ha logrado una considerable cobertura de vacunación contra el HPV (Arbyn 2016; Baldur-Felskov 2014; Brotherton 2011; Kavanagh 2014; Kavanagh 2017; Leval 2013; Markowitz 2013; Merckx 2015; Tabrizi 2012). Un metanálisis reciente evaluó los efectos de la vacunación en la población general mediante la comparación de la prevalencia de la infección por HPV antes y después de la introducción de la vacunación contra el HPV (Drolet 2015). Entre las niñas y las mujeres jóvenes con edades entre 13 y 19 años, se observó una reducción significativa de la infección por HPV16/18 (CR 0,36; IC: 0,12 a 0,89) y también de la infección por HPV31, HPV33 y HPV45 (CR 0,72; IC: 0,54 a 0,96), lo que indica protección cruzada. No se observaron diferencias significativas en las mujeres de 20 años o más (CR 0,89; IC: 0,79 a 1,02). Los efectos aumentaron con la cobertura de vacunación y los años desde la vacunación. No se observaron diferencias según el tipo de vacuna (bi o tetravalente). Estos resultados corroboran los resultados de los ensayos aleatorios. Las mujeres vacunadas a edades más tempranas reflejan los hallazgos en mujeres jóvenes que no presentaban infección por HPV al momento del reclutamiento en los ECA. Se ha mostrado inmunidad grupal (protección de las mujeres no vacunadas que viven en poblaciones con alta cobertura de vacunación contra el HPV) en estudios de vigilancia recientes, estudios de enlace de vacunación contra el HPV y determinación de genotipo del HPV del espécimen cervical en mujeres jóvenes que ingresaron en el programa de cribado en Escocia (Kavanagh 2017) y Australia (Tabrizi 2014).

El efecto sobre la incidencia de las verrugas genitales es el primer efecto clínico de la vacunación contra el HPV (con la vacuna tetravalente) y puede ser un indicador de protección contra el (pre)cáncer cervical. La disminución de la incidencia de verrugas genitales en hombres heterosexuales jóvenes (de 12 a 26 años), pero no homosexuales, y en la incidencia de los tipos de HPV de las vacunas en mujeres jóvenes no vacunadas en Australia, indican cierto nivel de inmunidad grupal (Donovan 2011; Tabrizi 2014). Sin embargo, en Suecia se informaron tasas mayores (aunque estadísticamente no significativas) de verrugas genitales en las mujeres vacunadas mayores de 20 años (Leval 2013). Este fenómeno se explica de manera más verosímil por la asociación entre la tendencia de la vacunación oportunista y el comportamiento de alto riesgo de las mujeres adultas sexualmente activas que fueron vacunadas después de la exposición a la infección por HPV. El metanálisis de Drolet 2015 indica inmunidad grupal al observar la reducción de la prevalencia de las verrugas genitales en los hombres menores de 20 años (CR 0,66; IC: 0,47 a 0,91) y en las mujeres en el rango de edad de 20 a 39 años (0,68; 0,51 a 0,89) en los países en los que la cobertura de vacunación en las mujeres jóvenes excedió el 50%.

Para finalizar, estos datos de efectividad de la vida real coinciden con las conclusiones de la presente revisión con respecto a la eficacia derivada de los ensayos aleatorios.

Exhaustividad y aplicabilidad de la evidencia

1. Completitud de la evidencia

La Figura 12 resume las principales estimaciones de la eficacia. Es posible distinguir siete variables principales de evaluación (NIC2+, NIC3+, AIS+ asociado con los tipos de HPV cubiertos por las vacunas o cualquier lesión independientemente de los tipos de HPV e infección persistente por HPV16/18), cinco grupos de exposición (definidos por el estado de ADN del HPV al inicio y el número de dosis recibidas) y dos grupos etarios principales (entre 15 y 26 años y entre 25 y 45 años). En total, fue posible completar 70 celdas de datos de las bases de datos de ensayos. Sin embargo, para 32 celdas no fue posible extraer datos y para las otras 38 solo un número limitado de ensayos contribuyeron con datos. No obstante, para las combinaciones de los grupos más relevantes de las variables principales de exposición, fue posible obtener evidencia suficiente que permite tomar decisiones basadas en evidencia.

2. Variable principal de evaluación cáncer de cuello uterino

El objetivo de la vacunación profiláctica contra el HPV es reducir la incidencia del cáncer de cuello uterino. Sin embargo, no fue posible evaluar este resultado en la presente revisión, ya que los ensayos realizados no tuvieron poder estadístico ni incluyeron períodos de seguimiento suficientes para demostrar esta variable principal de evaluación. De acuerdo con la recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la reducción de las neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC) de grado 2 o mayor clasificadas histológicamente, asociadas con los tipos de HPV objetivo de la vacuna, fue la variable principal de evaluación propuesta para los ensayos de eficacia de la vacunación (Pagliusi 2004). La definición de cáncer invasivo como un resultado de los ensayos se consideró como una variable principal de evaluación poco ética y no factible, y se requerirían períodos de observación sumamente costosos y extensos y aplazar la disponibilidad de las vacunas durante décadas (Pagliusi 2004). La observación de una reducción en la incidencia de cáncer de cuello uterino (y otros cánceres relacionados con el HPV) en las cohortes vacunadas de deberá obtener a partir de estudios poblacionales que vinculen los registros de cáncer y vacunación (Lehtinen 2006).

3. Datos informados limitados para ciertas variables principales de evaluación y grupos de exposición

La presente revisión Cochrane utilizó principalmente datos de eficacia extraíbles de los informes publicados revisados por pares. Debido a que en principio todos los ensayos evaluados al inicio reclutaron mujeres según la presencia de genotipos del HPV, además de la citología, y la serología del HPV, hay más datos de eficacia disponibles que se ajustarían a los grupos definidos de análisis incluidos en esta revisión Cochrane. Sin embargo, a menudo solo se informó una serie restringida de resultados, lo que limita el número de estudios en cada uno de los análisis (que varió de uno a ocho) y crea brechas de resultados no informados (Figura 6 y Figura 7). De hecho, solo los variables principales de evaluación NIC2+ relacionada con el HPV16/18 (Análisis 2.2) e infección persistente por HPV16/18 a los seis meses (Análisis 5.4) en las mujeres que eran negativas para el ADN HPV16/18 al reclutamiento tienen hasta ocho ensayos en un diagrama de bosque. Originalmente se planificó solicitarles los datos a los propietarios de los datos para completar las brechas con los datos no publicados

disponibles. Sin embargo, debido a las limitaciones de tiempo y otros recursos esto no fue posible. No se considera que este hecho haya disminuido la importancia de la presente revisión. Para cada resultado principal incluido en la Tabla 1 Resumen de los hallazgos y la Tabla 3 Resumen de los hallazgos, fue posible obtener estimaciones precisas de los efectos de la vacuna sobre los dos principales grupos relevantes de salud pública: A) las mujeres jóvenes que eran negativas para el HPV de alto riesgo al reclutamiento y recibieron al menos una dosis de la vacuna, que recuerdan la primera población objetivo de los programas de vacunación contra el HPV basados en las escuelas (niñas adolescentes con edades entre 12 y 14 años) y B) las mujeres jóvenes independientemente del estado del HPV al reclutamiento, que recibieron al menos una dosis de la vacuna, los que refleja la captación para la vacunación dirigida a las adolescentes de más edad o a las mujeres adultas jóvenes. Entre esta última categoría es probable que haya una considerable proporción de mujeres que ya han comenzado las relaciones sexuales. En las mujeres adultas de edad mediana (edades entre 24 y 45 años), casi no se informaron datos en cuanto a la protección contra cualquier NIC de grado alto, independientemente del tipo de HPV.

4. Ensayos no publicados

Se consultó el registro de ensayos <https://clinicaltrials.gov/> para identificar los ensayos aleatorios que potencialmente podrían contener datos de eficacia o seguridad de las mujeres vacunadas con vacunas profilácticas contra el HPV, pero que no se publicaron o de los cuales no fue posible extraer datos (Apéndice 6). Se observó un nivel alto de información para el resultado de seguridad: los resultados del 96% de las mujeres (97% y 95%, para la vacuna bivalente y para la tetravalente, respectivamente) reclutadas en los ensayos registrados estaban incluidos en los estudios de la presente revisión. De cuatro ensayos pequeños de la vacuna bivalente no fue posible obtener datos. Tres ensayos (uno de bivalente (Denny 2013); dos de tetravalente (Li 2012; Reisinger 2007)) fueron excluidos. Cuando no se tuvieron en cuenta los estudios excluidos de la revisión Cochrane, la cobertura de inclusión se convirtió en el 97,7% para la vacuna bivalente y del 100% para la vacuna tetravalente.

5. Inmunogenicidad de las vacunas contra el HPV

La inyección intramuscular de las vacunas contra el HPV basadas en la L1 inducen la producción de anticuerpos específicos de los virus en el suero que exuda a los epitelios y, mediante la unión a las partículas del HPV, impiden una nueva infección (Stanley 2006). La demostración de las respuestas serológicas en las niñas menores de 15 años de edad, que no fueron inferiores a las de las mujeres con edades entre 15 y 26 años (en las que se demostró la eficacia clínica y virológica), fue fundamental para aceptar las vacunas contra el HPV para su uso antes del inicio de las actividades sexuales (Schiller 2009).

Los ensayos de la vacuna bi y tetravalente contra el HPV han utilizado diferentes pruebas para medir los títulos de anticuerpos específicos de los virus, lo que dificulta la comparación cuantitativa de los datos serológicos. Se conoce que el inmunoensayo con quimioluminiscencia (IEqL), utilizado generalmente para medir la respuesta serológica en los ensayos de la vacuna tetravalente, es más específico para ciertas fracciones de anticuerpos neutralizantes de los virus, mientras que los ensayos por inmunoabsorción ligados a enzimas (ELISA) también pueden detectar anticuerpos no neutralizantes. La pérdida del anticuerpo detectable anti-HPV18 por IEqL no se asoció con disminución de la

protección. Además, en los informes de los ensayos cada empresa utilizó medidas de concentración específicas de los tipos. Recientemente se han propuesto las unidades internacionales estandarizadas para cuantificar las respuestas serológicas específicas de los tipos de anti-HPV (Unger 2010). Sin embargo, estas unidades internacionales todavía no se han aplicado en los informes de los ensayos de vacunas. Hasta el momento no se ha identificado un correlativo inmunológico para la eficacia clínica.

Por lo tanto, la inmunogenicidad de las vacunas profilácticas contra el HPV no se evaluó en la versión actual de la presente revisión Cochrane, como se previó originalmente en el protocolo (Arbyn 2013).

Hubo un ensayo directo en el que las mujeres se asignaron al azar a recibir las vacunas bi o tetravalentes (Einstein 2009). La inmunogenicidad de ambas vacunas se pudo comparar directamente al medir las respuestas de anticuerpos en el suero y las secreciones cervicovaginales con las mismas valoraciones. Los títulos de anticuerpos y los niveles de células B de memoria fueron significativamente mayores en todos los grupos etarios para el HPV16 y el HPV 18 con la vacuna bivalente en comparación con la tetravalente. Las diferencias se mantuvieron 30 meses después de la finalización de la vacunación. Sin embargo, se indicó que el agregado de los antígenos PSV de otros tipos de HPV a la vacuna bivalente con adyuvante AS04 dio lugar a respuestas anti-HPV16 y anti-HPV18 inferiores (Van Damme 2014).

Apenas se acuerde un marco inmunológicamente comparativo para la inmunogenicidad, esta revisión se actualizará y se ampliará con las variables principales de evaluación definidas mediante serología.

Calidad de la evidencia

La calidad de la evidencia se calificó y los resultados se presentan en Resumen de los hallazgos, tabla 1; Resumen de los hallazgos, tabla 2; Resumen de los hallazgos, tabla 3 para los resultados de eficacia en las tres poblaciones tal como lo definió el estado del HPV al inicio. Los análisis de los resultados del embarazo se presentan en Resumen de los hallazgos, tabla 4.

Los estudios que proporcionan datos para esta revisión son grandes y se valoró que tienen bajo riesgo de sesgo en los criterios de valoración de eficacia en las mujeres que recibieron tres dosis o al menos una dosis. Para unos pocos resultados, se consideró que el número de eventos fue bajo, incluso con tamaños de la muestra grandes, lo que significa que no es posible descartar tamaños del efecto diferentes de los encontrados para el adenocarcinoma in situ (AIS) asociado con el HPV16/18 y cualquier AIS, independientemente del tipo de HPV, en mujeres que eran negativas para el HPV de alto riesgo al inicio (Resumen de los hallazgos, tabla 1). Aunque fue posible identificar pocos ensayos para una combinación determinada de grupos de exposición/variable principal de evaluación, en general los resultados fueron consistentes entre las variable principal de evaluación de eficacia en las mujeres que eran negativas para el HPV de alto riesgo y negativas para el HPV16/18 al inicio (Resumen de los hallazgos, tabla 2). Para la protección contra las lesiones premalignas asociadas con el HPV16/18 conferida por menos de tres dosis de la vacuna contra el HPV, el nivel de la calidad de la evidencia se disminuyó a bajo o muy bajo porque el riesgo en los brazos placebo varió según el número de dosis recibidas (Tabla 2: Análisis 2.3; Análisis 2.6; Análisis 2.9; Análisis 2.12; Análisis 2.15).

La calidad de la evidencia se consideró alta con respecto a la falta de aumento del riesgo de efectos adversos sistémicos

graves asociados con la vacunación contra el HPV. Con respecto a la mortalidad asociada con la vacunación contra el HPV, la calidad de la evidencia es baja. Para el nivel de la evidencia con respecto a la seguridad obstétrica, la calidad de la evidencia se consideró moderada o alta.

Más de 70 000 mujeres se incluyeron en total en los ensayos aleatorios y en las combinaciones más importantes de los grupos de exposición/variables principales de evaluación se reclutaron más de 10 000 mujeres, lo que dio lugar a estimaciones precisas. Para ciertos análisis post hoc con respecto a los efectos en las mujeres que habían recibido solamente una o dos dosis se incluyeron menos de 1000 mujeres, lo que produjo estimaciones agrupadas con intervalos de confianza más amplios.

La evolución natural de la NIC y el cáncer de cuello uterino está altamente vinculada a la infección persistente por HPV de alto riesgo (Forman 2012; IARC 2007), y la contribución de los tipos del HPV 16 y 18 en la carga general del cáncer de cuello uterino es de alrededor del 71% (Arbyn 2014). Debido a esta conexión fuerte, es posible aceptar un nivel alto de direccionalidad entre la prevención observada de la infección persistente, la NIC y la prevención esperada prevista del cáncer de cuello uterino lograda mediante la vacunación contra el HPV. No obstante, se debe reconocer que no es posible observar una reducción en la incidencia del cáncer invasivo del cuello uterino en las mujeres vacunadas contra el HPV en los ensayos disponibles (ver Discusión 2.2).

No fue posible evaluar formalmente el sesgo de publicación debido al número pequeño de ensayos que informan datos clínicos de eficacia. Sin embargo, el nivel de completitud del informe y la falta de correlación entre el tamaño del estudio y los efectos permiten concluir que el riesgo de sesgo de informe puede ser pequeño.

2. Separación estricta por tipo de variable principal de evaluación y el estado del ADN del HPV al reclutamiento

Se separaron los grupos de exposición con respecto a la edad y el estado al reclutamiento, basado principalmente en la presencia o ausencia de ADN del HPV de alto riesgo o ADN del HPV16/18 y la distinción de los resultados de los ensayos, como las lesiones premalignas de cuello uterino asociadas con los tipos de la vacuna contra el HPV o independientemente del tipo de HPV. Lo anterior permitió agrupar los datos comparables, algo que no parecía posible a priori debido al uso de diferentes definiciones de grupos de exposición en los informes originales de los ensayos, como por protocolo, población sin vacunación previa, intención de tratar, cohorte completa vacunada, intención de tratar modificada. Otros metanálisis pasaron por alto este principio y agruparon resultados de grupos muy heterogéneos. Por ejemplo, Rambout 2007 consideró los datos de eficacia de los ensayos FUTURE-1 y 2 (ensayo FUTURE I [ph3,4v], ensayo FUTURE II [ph3,4v]), que incluyeron mujeres positivas para el HPV16/18 al reclutamiento para la vacunación con la vacuna tetravalente y los combinaron con los datos de eficacia del ensayo Phase2 (ph2,2v) y el ensayo PATRICIA (ph3,2v), que excluyeron a las mujeres positivas para el HPV16/18 vacunadas con la vacuna bivalente. La protección fue mayor en el último grupo, lo que se puede deber al reclutamiento de más mujeres que nunca habían estado expuestas al HPV de alto riesgo, en lugar de a las diferencias en la eficacia de la vacuna. Al distinguir los grupos de exposición y los resultados en la presente revisión, fue posible combinar los conjuntos de datos homogéneos y fue posible demostrar una protección significativa. Se demostró protección contra el AIS

asociado con el HPV16/18 en las mujeres vacunadas con vacunas bivalentes o tetravalentes y que fueron inicialmente negativas para el ADN del HPV de alto riesgo o negativas para los tipos de la vacuna (Análisis 1.5; Análisis 1.9; Análisis 2.10), o incluso independientemente del estado inicial de ADN del HPV (Análisis 3.5). Sin agrupar los ensayos de diferentes vacunas la protección no fue significativa, ya que el AIS es menos frecuente que la NIC de grado alto. El agrupamiento en el metanálisis se considera relevante solo en ausencia de heterogeneidad. Por el contrario, también se encontraron situaciones en las que la eficacia de la vacuna fue significativamente diferente entre las dos vacunas autorizadas. Por ejemplo, al considerar la protección contra cualquiera NIC2+ o NIC3+, independientemente del tipo de HPV, en las mujeres que eran negativas para el ADN del HPV de alto riesgo al inicio, se encontró mayor protección para la vacuna bivalente en comparación con la vacuna tetravalente (CR 0,33 versus 0,57; valor de $p = 0,0004$ [Análisis 1.7] o CR 0,08 versus 0,54; valor de $p = 0,001$ [Análisis 1.8], respectivamente). También en el total de las cohortes vacunadas, cualquiera que sea el estado de ADN del HPV al inicio, las mujeres que recibieron al menos una dosis de la vacuna bivalente en comparación con la vacuna tetravalente tuvieron mejor protección contra cualquier NIC3+ (CR 0,55 versus 0,81; valor de $p = 0,01$ [Análisis 3.8]). Ver la discusión adicional de los posibles motivos metodológicos de esta diferencia en la sección 2.2 de la Discusión.

3. Resultados calculados sin informar: efecto de vacunación cuando se administraron menos de tres dosis

Un enfoque original de esta revisión fue la estimación de la eficacia de menos de tres dosis al restar el número de eventos en las poblaciones que recibieron las tres dosis de los que recibieron al menos una dosis. Al hacer esta sustracción se encontró protección significativa en las mujeres inicialmente negativas para HPV16/18 contra la NIC2+ y la NIC3+ asociadas con el HPV16/18 en las mujeres más jóvenes, pero no en las mujeres adultas de edad mediana (Análisis 2.3). Es importante recordar que estos fueron análisis post hoc y que los ensayos no se diseñaron para evaluar los efectos de menos de tres dosis. Además, no fue posible evaluar las diferencias entre las mujeres vacunadas con tres dosis y las que no completaron las series.

Ensayos aleatorios recientes han demostrado niveles de anticuerpos no inferiores anti-HPV16 y anti-HPV18 inducidos después de un régimen de dos dosis al mes cero y a los seis meses en las niñas con edades entre 9 y 14 años en comparación con los esquemas habituales de tres dosis de la vacuna bivalente o tetravalente en mujeres jóvenes con edades entre 15 y 26 años (Dobson 2013; Lazcano-Ponce 2014; Romanowski 2011). Estas observaciones han convencido a algunos organismos reguladores de que permitan un régimen de dos dosis para las niñas con edades entre nueve y 14 años (EMA 2014a; EMA 2014b). Los hallazgos de la presente revisión indican que dos dosis podrían proporcionar protección a las mujeres jóvenes (edades entre 15 y 26 años), pero no a mujeres adultas de mediana edad (24 a 45 años). Algunos expertos han expresado inquietudes con respecto a que el régimen de dos dosis podría afectar la duración de la protección (Stanley 2014). Las autoridades de salud pública deben establecer una vigilancia cuidadosa de la duración de la protección según la edad y el número y el momento de las dosis recibidas. Un análisis agrupado post hoc reciente (PATRICIA & CVT [ph3,2v]) mostró una eficacia similar de la vacuna bivalente contra la infección incidente contra el

HPV16/18 entre las mujeres que eran negativas para el ADN del HPV16/18 al inicio y que recibieron una dosis (CR 0,16; IC del 95%: 0,06 a 0,29), dos dosis (CR 0,24; IC del 95%: 0,15 a 0,38) o tres dosis (CR 0,23; IC del 95%: 0,21 a 0,25) (Kreimer 2015). La protección pareció ser mayor en las que recibieron dos dosis cuando el intervalo entre administración fue de seis meses en comparación con un mes. No se informaron datos sobre la protección de menos de tres dosis contra las lesiones cervicales. Datos recientes muestran la durabilidad de la protección contra el HPV16/18 lograda con menos de tres dosis de la vacuna bivalente durante al menos siete años (Safaian 2018).

Los estudios posautorización de la vacuna tetravalente en los EE.UU. (Hofstetter 2016) y Australia (Brotherton 2015; Crowe 2014; Gertig 2013) han mostrado una reducción en las tasas de lesiones cervicales de grado alto o de grado bajo en las mujeres jóvenes parcialmente vacunadas versus las mujeres jóvenes no vacunadas que comenzaron en el cribado del cáncer de cuello uterino. Sin embargo, la efectividad de la vacuna fue de magnitud inferior que cuando se administraron tres dosis. Un informe reciente de un ensayo aleatorio grupal interrumpido realizado en la India comparó la inmunogenicidad de la vacuna tetravalente según el número real de dosis administradas a las niñas con edades entre diez y 18 años. La respuesta inmunitaria (con respecto a la media geométrica de los niveles de anticuerpos) en el grupo que recibió dos dosis al mes cero y al mes seis o posteriormente no fue inferior a la del grupo que recibió tres dosis a los meses cero, dos y seis o después. Sin embargo, la respuesta inmunitaria fue inferior en los grupos que recibieron dos dosis al mes cero y al mes dos o en los grupos que solo recibieron una dosis (Sankaranarayanan 2016).

Un estudio reciente escocés de vigilancia de la efectividad de la vacuna bivalente demostró protección significativa contra la infección prevalente de HPV16/18 conferida por dos dosis (CR 0,45; IC del 95%: 0,29 a 0,69) o una dosis (CR 0,52; IC del 95%: 0,31 a 0,83) entre las mujeres detectadas mediante la captación para la vacunación dirigida a niñas con edades entre 14 y 18 años y que ingresaron al programa de cribado (Cuschieri 2016). Sin embargo, la protección fue menor que con tres dosis (CR 0,27; IC del 95%: 0,20 a 0,36). No se observó protección significativa contra las lesiones neoplásicas cervicales intraepiteliales independientemente de los tipos de HPV asociados con menos de tres dosis (Pollock 2014).

Se debe recalcar que las mujeres parcialmente vacunadas en los estudios posautorización publicados tenían edades mayores que las mujeres con vacunación completa (por lo que es más probable que hubieran estado expuestas al HPV antes de la vacunación) y la mayoría de las mujeres con dos dosis tenían un intervalo de uno o dos meses entre las administraciones de las vacunas.

Sesgos potenciales en el proceso de revisión Análisis post hoc de los efectos de la vacuna asociados con una o dos dosis

En esta revisión, se hicieron estimaciones de la eficacia en las mujeres que solo recibieron una o dos dosis, al restar los eventos y el número total de mujeres que recibieron tres dosis de las que recibieron al menos una dosis. Este cálculo se realizó para los datos presentados dentro del mismo informe para un período de seguimiento determinado. Este es un análisis post hoc que tiene limitaciones porque el recuento de eventos a menudo comenzó para las mujeres que recibieron al menos una dosis el día uno, mientras que para las que

recibieron las tres dosis el recuento comenzó el día de la última administración. La mayoría de las mujeres del grupo que recibió al menos una dosis recibieron tres dosis. Se supuso que la posible protección, no explicada en el grupo que recibió tres dosis, inducida por la vacuna en el período entre la 1ª y la 2ª dosis, sería pequeño. Los datos observados informados en el Costa Rica Trial, separados por grupos que recibieron solo una, dos o tres dosis, coinciden con las estimaciones de esta revisión (Kreimer 2011).

Un hallazgo importante relevante para la salud pública, fue que una o dos dosis de la vacuna bi o tetravalente no protegió contra la NIC2+ asociada con el HPV16/18 en las mujeres mayores de 24 años, aunque fueran negativas para el HPV16/18 al reclutamiento (CR 0,98; IC del 95%: 0,20 a 4,83), mientras que las mujeres menores de 26 años recibieron protección contra la NIC2+, NIC3+ y el AIS+ relacionados con el HPV16/18 si eran negativas para el ADN del HPV16/18 al inicio.

Otros sesgos potenciales

Como se mencionó en la Completitud general y aplicabilidad de la evidencia, para varios resultados no hubo información disponible para el grupo de mujeres adultas de mediana edad. Los esfuerzos se centraron en obtener los datos no publicados de los estudios registrados para los eventos adversos. Se probó la suposición de que hay diferencias entre los resultados obtenidos a partir de los informes publicados de los ensayos y el registro de ensayos y los sitios web de resultados de los ensayos para los eventos adversos graves y la mortalidad, según el Análisis de sensibilidad. Los informes de los ensayos publicados en revistas proporcionan datos en puntos temporales fijos, mientras que el registro de ensayos y los sitios web de resultados de los estudios se pueden actualizar con el transcurso del tiempo porque los datos se recogen a partir del seguimiento más reciente. El análisis de sensibilidad según la fuente de los datos brinda cierta confianza de que los datos publicados y del registro de datos o los datos procedentes de sitios web son similares para el mismo estudio. Sin embargo, los datos de fuentes reguladoras y los datos de los estudios no registrados y no publicados no se consultaron para las variables principales de evaluación de eficacia y menos para los eventos adversos graves.

La comparación de los riesgos de eventos adversos estuvo comprometida por la administración de diferentes productos a las participantes del grupo control, que variaron de adyuvantes (a menudo hidróxido de aluminio u otro compuesto de aluminio) a una vacuna alternativa (a menudo hepatitis A o hepatitis B). Por lo tanto, los riesgos agrupados de efectos adversos asociados con las vacunas contra el HPV y los riesgos supuestos de los grupos control se deben interpretar con cuidado (Resumen de los hallazgos, tabla 4).

Acuerdos y desacuerdos con otros estudios o revisiones

En años recientes los organismos reguladores y las instituciones que desarrollan guías de práctica han realizado múltiples revisiones y análisis combinados (Ault 2007; Haupt 2011; Harper 2009; Kjaer 2009; Lehtinen 2013; Romanowski 2011; Schiller 2012; Stanley 2014; WHO 2009) y revisiones sistemáticas (Delere 2014; Lehtinen 2013; Lu 2011; Malagon 2012; McKeage 2011; Medeiros 2009; Rambout 2007). La presente revisión se diferencia de las revisiones anteriores por su actualidad debido a la inclusión de informes posteriores de datos de los ensayos incluidos. Lo anterior incluye los resultados más recientes del ensayo VIVIANE (Wheeler 2016) y los últimos informes de seguridad del ensayo chino

bivalente (July 2016). En general, la revisión corrobora los hallazgos de otras revisiones importantes. Sin embargo, dos hallazgos no se habían informado previamente: 1) la protección estadísticamente significativa contra el AIS asociado con el HPV16/18 e independientemente del tipo de HPV y 2) la protección significativa contra el NIC2+ asociado con el HPV16/18, inducida con menos de tres dosis de la vacuna en mujeres que eran negativas para el HPV16/18 al inicio, aunque fue un análisis post hoc.

Trabajo futuro

La revisión actual se centró principalmente en la protección contra las lesiones premalignas de cuello uterino relacionadas con los tipos de HPV incluidos en la vacuna o cualquier lesión premaligna de cuello uterino independientemente del tipo de HPV. En el futuro, la infección persistente a los seis meses por los tipos de HPV incluidos en la vacuna probablemente se convertirá en el resultado principal evaluado, que es una variable principal de evaluación más medible y altamente correlacionada con los resultados clínicos (IARC 2013). En las revisiones futuras la protección contra la infección persistente por los tipos de la vacuna se puede convertir en el resultado primario.

Se propone la realización de revisiones Cochrane adicionales sobre la eficacia de la vacuna contra el HPV para otras enfermedades relacionadas con el HPV como las verrugas genitales, la neoplasia intraepitelial vaginal, vulvar, anal y peneana y el cáncer, así como la infección por HPV en estos sitios anatómicos y en la cavidad bucal. Estas revisiones pueden incluir otros diseños de estudios, además de los ensayos aleatorios, como los estudios de cohortes, los estudios de enlace de registros y los análisis de tendencias. También se podría considerar la incidencia de papilomatosis respiratoria, que es una afección poco frecuente pero muy grave relacionada con el HPV6 y el HPV11.

Las revisiones deben evaluar los efectos en grupos particulares como los hombres, las poblaciones con inmunodepresión, los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y las mujeres que tienen sexo con mujeres (MSM), los lactantes y los grupos etarios de adultos de edad mediana.

Un área particular importante para los estudios de investigación adicionales es la pregunta de cómo integrar la protección primaria contra la enfermedad relacionada con el HPV con el cribado actual y futuro sobre la base de la citología o del HPV para el cáncer de cuello uterino. Estos estudios de investigación y los análisis agrupados posteriores deben abordar cómo cribar a las cohortes vacunadas y si las cohortes no vacunadas negativas para el HPV se beneficiarían de la vacunación al momento del cribado (Bosch 2016).

Organismos reguladores (EMA 2014a; EMA 2014b) aprobaron los regímenes de dos dosis para las vacunas contra el HPV L1 en las niñas jóvenes, sobre la base de las tasas de seroconversión no inferiores y los niveles de anticuerpos anti-HPV (Romanowski 2011; Stanley 2014). La presente revisión proporciona cierta evidencia clínica de eficacia que apoya esta decisión. Además, datos recientes indican la protección conferida por una sola dosis de la vacuna contra el HPV (Kreimer 2015; Safaeian 2018). Sin embargo, no es posible excluir que los esquemas con menos de tres dosis inducirían una protección de menor duración. Los registros integrales de vacunas vinculados al cribado, la citopatología, la virología del HPV, los datos de registros del cáncer y vinculables a los biobancos de citología cervical e histología serán herramientas muy útiles para que la vigilancia epidemiológica responda las preguntas sobre la duración de la protección, la aparición de protección cruzada y el reemplazo de los tipos (Arbyn 2010; Dillner 2011).

Por motivos relacionados con el poder estadístico y los costos, los ensayos a menudo evalúan resultados combinados (infección persistente, lesión citológica, NIC1+, lesiones anogenitales externas). Aunque lo anterior es aceptable para la toma de decisiones clínicas, a los autores se les debe invitar a que informen los resultados separados para facilitar el futuro agrupamiento en metanálisis. Los redactores de las revistas también deben apoyar la publicación de estos informes detallados en los apéndices.

En las actualizaciones posteriores se prevé la inclusión de los datos de eficacia y seguridad de los ensayos que evalúan la vacuna noavalente y otras posibles vacunas que no incluyen las comparaciones con un grupo placebo pero incluyen comparaciones con otras vacunas contra el HPV.

Conclusiones de los autores

Implicaciones para la práctica

En los estudios diseñados para evaluar la prevención de la lesión premaligna de cuello uterino, una variable principal de evaluación establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los organismos reguladores como un resultado indirecto para el cáncer de cuello uterino, se demostró una alta eficacia de la vacuna. Los estudios no se diseñaron para evaluar el cáncer de cuello uterino y la duración de los estudios fue demasiado corta para determinar los efectos de la vacunación contra el virus del papiloma humano (HPV) sobre los resultados del cáncer de cuello uterino. Aunque los ensayos fueron grandes y no se establecieron problemas de seguridad, la seguridad de la vacuna requiere evaluación en estudios de vigilancia después de la introducción de los programas de vacunación.

En las mujeres jóvenes con edades entre 15 y 26 años negativas para el virus del papiloma humano de alto riesgo (HPV de alto riesgo) o negativas para el HPV16/18 al inicio, la vacunación contra el HPV reduce el riesgo de infección persistente por HPV16/18, neoplasia intraepitelial cervical de grado alto o mayor (NIC2+) y adenocarcinoma in situ (AIS) asociado con los tipos de la vacuna. Las tasas promedio de NIC2+ se redujeron de 164 a 2 por 10 000 y las de NIC3+ de 70 por 10 000 a 0 por 10 000. Los resultados en estos grupos no expuestos son relevantes para las niñas adolescentes antes del inicio de las actividades sexuales. La presente revisión indica que menos de tres dosis pueden ofrecer protección contra las variables principales de evaluación HPV16/18 en este grupo etario. No se encontró evidencia de que una o dos dosis de la vacuna bivalente o tetravalente proporcionen protección significativa contra cualquier NIC2+, independientemente de los tipos de HPV, en las mujeres jóvenes (15 a 26 años).

Debido a que las vacunas profilácticas contra el HPV no eliminan la infección por HPV existente, la protección es menos efectiva en las poblaciones ya expuestas al HPV. Sin embargo, la protección todavía es moderada en las mujeres jóvenes (15 a 26 años) consideradas como una cohorte general independientemente del estado de infección por el HPV al inicio, lo que puede ser relevante para la toma de decisiones con respecto a los programas de captación para la vacunación.

Aunque la eficacia de las vacunas bivalentes y tetravalentes contra las lesiones premalignas de cuello uterino asociadas con el HPV16 o 18 es similar, la protección de la vacuna bivalente contra cualquier lesión premaligna de cuello uterino independientemente de los tipos de HPV parece ser mayor.

Entre las mujeres adultas de mediana edad (24 a 45 años), aunque la evidencia muestra que tres dosis administradas a mujeres negativas para el HPV proporciona protección significativa contra la NIC2+ asociada con el HPV16/18, la

evidencia hasta la fecha indica que menos de tres dosis de la vacuna contra el HPV no proporciona protección contra la NIC2+ asociada con el HPV16/18 o cualquier NIC2+ independientemente del tipo de HPV.

Las vacunas contra el HPV son responsables de efectos locales en el sitio de inyección, que en general se toleran bien. No se observó una incidencia mayor de efectos adversos graves en las participantes vacunadas. No se encontró evidencia definitiva de un aumento del riesgo de malformaciones congénitas ni resultados adversos del embarazo en las mujeres vacunadas que quedaron embarazadas en todos los ensayos. Sin embargo, se necesita más evidencia para determinar los resultados a largo plazo en las mujeres embarazadas que recibieron la vacuna.

Aunque ocurrieron muertes durante el seguimiento de las participantes en los ensayos, se evaluó que ninguna se debió a la vacuna y todas ocurrieron meses a años después de la vacunación. Ocurrieron más muertes después de la vacunación de mujeres adultas de mediana edad. Los investigadores de los estudios consideraron que estas muertes no estaban relacionadas con la vacunación debido a la falta de agrupamiento de las causas de muerte y a la falta de una relación temporal (Tabla 5 y Tabla 6).

La evidencia sobre los efectos perjudiciales potenciales poco frecuentes como los trastornos autoinmunes es difícil de obtener en ensayos controlados aleatorios (ECA). Los resultados de esta revisión se deben analizar en el contexto de los estudios de vigilancia que se han realizado a nivel global desde la homologación de las vacunas y han demostrado sistemáticamente un buen perfil de seguridad para su uso en las poblaciones, examinado por el Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) de la OMS en múltiples ocasiones. Un único estudio francés encontró un aumento pequeño del síndrome de Guillain-Barré entre las niñas vacunadas contra el HPV, lo que no se confirmó en otros siete estudios.

Implicaciones para la investigación

Se necesitan vigilancia a largo plazo y estudios de investigación basados en registros (vinculación de las bases de datos de vacunación con el cribado, la cito-histopatología, los registros de cáncer y los biobancos; y vinculación con los registros de morbilidad, mortalidad y partos/maternidad) para establecer la eficacia y la seguridad de la vacuna con el transcurso del tiempo. Lo anterior también ayudará a evaluar el reemplazo de los tipos, la protección cruzada, la duración de la protección asociada con tres o menos dosis y la seguridad de la vacuna en las mujeres embarazadas.

Se necesitan ensayos y estudios de investigación basados en registros combinados con modelos matemáticos para definir nuevas estrategias integradas de la prevención del cáncer de cuello uterino mediante la combinación de la vacunación y el cribado.

En las mujeres adultas de edad mediana (24 a 45 años) se informaron datos limitados con respecto a resultados diferentes de las infecciones y la enfermedad objetivo según el tipo. Los estudios son más difíciles de realizar en este grupo etario debido a la menor incidencia de nuevas infecciones y enfermedades incidentes y debido a la infección y la enfermedad prevalentes. Por este motivo, se recomienda la vigilancia de las cohortes vacunadas con el transcurso del tiempo para evaluar la efectividad general de la vacunación con el tiempo sobre la carga de la enfermedad cervical en las mujeres adultas de mediana edad. La presente revisión mostró la necesidad de actualizar continuamente la evidencia

existente y completar las lagunas en el conocimiento actual
acumulado con los datos disponibles pero no publicados.