

Vacuna contra el virus del papiloma humano: reflexiones acerca del proceso de difusión, la evidencia científica y las incertidumbres

La inclusión en el calendario vacunal de la vacuna del virus del papiloma humano (VPH), aprobada a finales del pasado mes de septiembre por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, ha sido una decisión rodeada de polémica. No sólo las sociedades científicas y médicas han estado implicadas en la controversia, también los grupos políticos y los medios de comunicación han jugado un papel en la creación de un estado de opinión.

¿Por qué se ha tomado esta decisión con prisas (en España y otros países) como si hubiera una epidemia mundial de cáncer de cérvix? Es evidente que la industria farmacéutica se ha empleado a fondo para conseguir la implicación de todos los actores que pudieran empujar en este sentido, y lo ha hecho de forma muy inteligente y exitosa. Durante meses, las empresas implicadas con la vacuna han promovido en todo el mundo una campaña de concienciación acerca del cáncer de cérvix, dirigida a todos los públicos: población, profesionales sanitarios, autoridades sanitarias, grupos políticos, periodistas, etc. En estos momentos, la vacuna se anuncia en revistas de divulgación de forma encubierta (sin nombrarla directamente) y alarmista para los padres (con afirmaciones como “protege la vida de tu hija” y similares). Estos anuncios remiten para mayor información a un sitio web (<http://www.cuentaselo.org>) organizado por la empresa farmacéutica que comercializa Gardasil® (la primera vacuna autorizada). La iniciativa en internet, con versiones en distintos idiomas y para diversos países, pretende que las propias mujeres difundan la información de la vacuna. En el caso español, está apoyada por sociedades científicomédicas que tienen gran prestigio ante la sociedad.

Sin embargo, el posicionamiento de las sociedades científicas acerca de la vacunación no ha sido unáni-

me. Por una parte, un grupo de sociedades médicas publicó un documento de consenso en el que se recomienda la vacunación contra el VPH de forma prioritaria en las niñas entre 9 y 14 años y, posteriormente, su ampliación a las mujeres de hasta 26 años y a los niños de 9 a 13 años. Este documento lo suscribieron 7 sociedades médicas de nuestro país y la Asociación Española Contra el Cáncer¹. Por otro lado, la Junta Directiva de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria hizo una declaración en la que manifiesta que considera precipitada la decisión de incluir la vacuna en el calendario vacunal². En el mismo sentido ha manifestado su inquietud la Junta Directiva de la Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria³.

Además de las sociedades científicas, algunos profesionales a título individual han manifestado sus opiniones en los medios de comunicación, dando argumentos tanto a favor como en contra de la vacunación masiva⁴⁻⁷. Un grupo de profesionales, en el que se incluye quien escribe, ha propiciado una declaración en la que se pide una moratoria en la inclusión de la vacuna en el calendario oficial español de vacunaciones⁸. La polémica no se limita a España, y algunos autores han opinado que la decisión de vacunación universal en otros países, como por ejemplo Canadá, se puede considerar prematura, dado los muchos interrogantes que aún hay acerca de los efectos de la vacuna y que no se está en una situación de epidemia⁹.

Ante este contexto de controversia, con la implicación de muchas instancias con opiniones diversas, y dado que en cualquier caso la inclusión de la vacuna en el calendario oficial ha sido ya aprobada en España, conviene que los profesionales sanitarios conozcan más acerca de la vacuna y estén preparados para informar a la población. Para ello es necesario distin-

guir los conocimientos probados de las incertidumbres. El objetivo de este texto es aportar alguna luz en este sentido.

Algunos apuntes previos acerca de la infección por el virus del papiloma humano y el cáncer de cérvix

La infección por el VPH se transmite durante las relaciones sexuales y puede prevenirse (aunque no al 100%) con el uso de preservativo. En España se estima que se infecta en torno a un 3% de las mujeres de 20 a 70 años⁴, pero la infección es autolimitada en la mayor parte de los casos, en el 70% de las mujeres infectadas desaparece al año y en el 90% a los 2 años⁹. Sólo algunos tipos del VPH tienen una relación causal con el cáncer de cérvix, sobre todo los tipos 16 y 18, ambos cubiertos en las 2 vacunas hasta ahora existentes (Gardasil® y Cervarix®) y que vienen a estar relacionados con algo más de dos tercios de los cánceres de cérvix⁹. Algunos tipos de VPH se han asociado con otros cánceres (de ano, pene, vagina, vulva, boca, orofaringe, laringe, conjuntiva), así como con enfermedades no malignas (como las verrugas genitales)¹⁰.

Se sabe que sólo un pequeño porcentaje de infecciones por el VPH acaba dando lugar a lesiones precancerosas, la mayoría de las cuales no pasará del grado de leve. De hecho, en una estimación para 2002 en España, se suponía que podía haber unas 677.583 mujeres con lesiones precancerosas leves y sólo 7.560 con lesiones precancerosas de grado avanzado⁴ (relación de 9 a 1 entre estos 2 tipos de lesiones). España es uno de los países del mundo con una incidencia de cáncer de cérvix más baja, y se estima que en 2002 hubo unos 2.000 casos. Lo mismo ocurre con la mortalidad, con unas 600-700 muertes al año, lo que supone un 0,4% de la mortalidad total en mujeres⁷.

El paso de la infección por el VPH al cáncer de cérvix es muy lento, y pueden transcurrir entre 15 y 30 años. Por este motivo, el cribado es efectivo y se recomienda en todas las mujeres, ya que permite detectar lesiones precancerosas que pueden eliminarse fácilmente, evitando así que se transformen en cánceres invasivos. Además, la infección por un tipo de VPH de alto riesgo es una causa necesaria pero no suficiente de cáncer de cérvix. Algunas de las variables que se han relacionado con el paso desde infección por el VPH de alto riesgo a cáncer son: el hábito de fumar, el uso a largo plazo de anticonceptivos,

una alta paridad y otras infecciones de transmisión sexual¹⁰.

Conocimientos e incertidumbres acerca de los efectos de la vacuna

Hay 2 vacunas de las que hay ensayos clínicos en fases II y III publicados actualmente: Gardasil® (la vacuna que se está utilizando en España, que cubre los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH) y Cervarix® (aprobada recientemente en Europa y que cubre los tipos 16 y 18). En una revisión sistemática publicada en noviembre de 2007, centrada en ensayos en fase III y cuya búsqueda de la bibliografía cubrió hasta julio de este mismo año, se encontraron 5 ensayos clínicos con asignación aleatoria que comparaban la vacuna con placebo: 2 de Cervarix® (que sumaban cerca de 20.000 mujeres de 15 a 25 años) y 3 de Gardasil® (que sumaban casi 19.000 mujeres de 16 a 26 años). En ninguno de estos ensayos hay seguimiento suficiente (el máximo es de 3 años) para demostrar ningún efecto de la vacuna en la reducción de los 2 resultados principales: incidencia de cáncer de cérvix y mortalidad¹¹. Es más, estos efectos no podrán demostrarse aún durante muchos años, dado el largo tiempo de latencia entre la infección y las lesiones precancerosas, y entre éstas y el cáncer.

En estos mismos ensayos clínicos no se han encontrado diferencias en los efectos adversos entre la vacuna y el placebo, salvo en términos de reacciones locales en el sitio de la inyección¹¹. Por tanto, con los datos que hay hasta ahora, la vacuna parece segura. Esto no descarta, sin embargo, que con el empleo masivo en la población se puedan encontrar efectos secundarios que, por ser muy raros, aún no se han mostrado diferentes entre las mujeres que en los ensayos han recibido la vacuna y las que han recibido el placebo.

En la cadena causal, antes del cáncer invasivo están las lesiones precancerosas. Ambas vacunas han mostrado un efecto protector frente a lesiones precancerosas totales (de cualquier grado) y frente a lesiones precancerosas de grado alto (que mezcla grados 2 y 3), causadas por los tipos de VPH frente a los que cubren. Comparado con placebo, las *odds ratio* (OR) de Gardasil® son de 0,16 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,11-0,25) para el total de lesiones precancerosas y de 0,135 (IC del 95%, 0,07-0,25) para lesiones de grado alto. Los datos para Cervarix® también

muestran un efecto protector¹¹. Estos resultados son menos impactantes en términos absolutos, sobre todo si la incidencia de este tipo de lesiones es baja en la población (hay que tener en cuenta que la OR es una medida de eficacia relativa).

En una revisión publicada en agosto de 2007 se incluyen –además de los ensayos en fase III– algunos ensayos en fase II sobre ambas vacunas, que llegan a un seguimiento mayor (hasta 5 años)¹⁰. La información que estos ensayos añaden es, fundamentalmente, acerca de la duración de la respuesta inmunitaria (seropositividad frente a los tipos del VPH incluidos en las vacunas): con Cervarix® la seropositividad sigue siendo del 100% frente a los tipos 16 y 18 del VPH a los 51-53 meses de seguimiento; con Gardasil® la duración máxima estudiada de la respuesta inmunitaria llega a los 24 meses, donde un 96% de los vacunados era seropositivos frente a los tipos 6, 11 y 16 del VPH, pero la respuesta frente al tipo 18 había bajado al 68%. No hay estudios que lleguen más allá en el tiempo, por lo que se desconoce cómo variará la respuesta inmunitaria después de los 2 años con Gardasil® y después de los 4,5 años con Cervarix®¹⁰ y, por tanto, no es posible saber si será necesaria la revacunación ni cuántas veces a lo largo de la vida. El tema de la necesidad de revacunar es clave. La vacuna frente al VPH es cara (464 euros las 3 dosis de 1 vacunación) y si su coste-efectividad es ahora dudoso, lo será mucho más si es necesario poner nuevas dosis.

Hay aún otras muchas más preguntas sin responder acerca del impacto de la vacuna. En primer lugar, aspectos relacionados con el contexto real (diferente al de los ensayos clínicos): ¿será efectiva la vacuna cuando se administre al mismo tiempo que otras vacunas?, ¿será efectiva y segura en personas con comorbilidades o algún tipo de problemas de salud? En segundo lugar, no se sabe si la inmunidad conseguida a corto plazo con la vacuna puede alterar la historia natural de la infección por el VPH (esto ha ocurrido con la varicela, donde los casos que aparecen en personas mayores están siendo más graves que los que se dan en los niños)⁹, ni si se pueden producir cambios en los tipos de VPH no cubiertos por la vacuna, como la proliferación de otros virus de alto riesgo oncológico o la transformación de los de bajo riesgo¹². Por otra parte, y quizás más importante, un motivo de preocupación es si la vacuna va a dar una falsa sensación de seguridad que lleve a un menor uso del cribado y de los preservativos (con posible incremento de embarazos no deseados y de las enfermedades de transmisión sexual).

A modo de resumen, puede decirse que lo que está demostrado hasta ahora es que la vacuna es eficaz para reducir la incidencia de lesiones precancerosas debidas a los tipos del VPH cubiertos. Aun si en el futuro se demostrara que esto se traduce en una reducción de la incidencia de cáncer y de la mortalidad, lo que sí puede preverse es que en España, donde la incidencia es baja, el número de personas que hay que vacunar para evitar un caso de cáncer o una muerte será muy alto⁸.

El coste de oportunidad de la vacunación masiva

Cabe señalar que la vacuna no sustituye ninguna otra intervención sanitaria, ya que el cribado periódico de cáncer de cérvix sigue siendo necesario en las mujeres vacunadas. Se sabe que la cobertura del cribado en España tiene mucho espacio para mejorar, dado que actualmente se hace de forma oportunista. En la medida que el cribado mejore su cobertura, el efecto adicional que pueda tener la vacuna en términos de reducción de la incidencia de cáncer invasivo y mortalidad será menor.

Como se ha comentado anteriormente, el coste de la vacuna es alto, mucho más que cualquier otra vacuna del calendario oficial; si la inmunidad no dura de por vida y hay que revacunar, el precio se irá multiplicando por persona. En un contexto donde está clara la necesidad de controlar el crecimiento del gasto sanitario, la implantación de una nueva prestación como la vacuna, que va a suponer millones de euros al Sistema Nacional de Salud, lleva a cuestionar el coste de oportunidad. Es decir, no está claro todo lo que se dejará de hacer para poder financiar la vacunación, ni todo el sufrimiento y muertes que se podrían evitar poniendo estos millones de euros en otras prestaciones no cubiertas actualmente por el sistema sanitario (o cubiertas pero no difundidas o bien implantadas)⁸.

Conclusiones y reflexiones finales

Disponer de vacunas en las que las investigaciones hasta ahora publicadas sugieren que pueden ser efectivas en la reducción del cáncer de cérvix es una buena noticia; sobre todo si fueran a utilizarse en los países y poblaciones donde la incidencia y mortalidad es especialmente alta. Sin embargo, hay muchas preguntas sin respuesta acerca de sus resultados; y en países como España, con baja incidencia, hubiera sido importante

valorar las incertidumbres y el coste de oportunidad antes de su introducción en el calendario vacunal.

Partiendo de la situación actual, donde la vacuna ya está incluida en el calendario para las niñas que aún no han iniciado las relaciones sexuales, caben aún algunas acciones importantes.

En primer lugar, sería muy oportuno que las autoridades sanitarias promovieran la farmacovigilancia, monitorizando la aparición de efectos adversos y analizando si en el futuro se comprueba la efectividad en términos de prevención del cáncer de cérvix y de muertes asociadas. También habría que vigilar otros aspectos del impacto posible de la vacuna, como cambios en el uso de preservativos en adolescentes y jóvenes (y si esto ocurre, impacto en términos de incidencia de otras enfermedades de transmisión sexual y embarazos no deseados), uso del cribado en personas vacunadas, cambios en los tipos del virus y sus efectos, etc.

En segundo lugar, habrá que estar atentos a los nuevos resultados que se vayan publicando de todos los ensayos clínicos en marcha acerca de las 2 vacunas actuales, y también los ensayos acerca de otras vacunas que puedan aparecer. Estos resultados y los de estudios de farmacovigilancia deberían servir para decidir si la vacuna debe seguir incluida o no entre las prestaciones del Sistema Nacional de Salud, y también para evitar la ampliación de indicaciones sin evidencias sólidas (la industria está ya apostando muy fuerte por la vacunación en varones y en mujeres que han iniciado la actividad sexual).

Por último, pero muy importante, sería fundamental que se hiciera cumplir la regulación en materia de promoción directa al público de la vacuna, algo dudoso si se analiza la publicidad que actualmente se está haciendo. Para contrarrestar la información que llega de mano de la empresa interesada, los profesionales sanitarios tienen un papel clave. Es fundamental que informen a los ciudadanos para que puedan separar efectos probados de la vacuna de lo que aún no se ha demostrado, ayudando así a que los propios padres puedan decidir con conocimiento de causa.

Declaración de conflictos de interés: *La autora declara que no tiene conflictos de interés económicos ni de*

otro tipo que puedan afectar a su opinión acerca de la vacunación contra el virus del papiloma humano. Ha manifestado previamente su opinión en otros foros y forma parte del grupo de profesionales que ha promovido una iniciativa para pedir una moratoria en la introducción de la vacuna en el calendario oficial en España (<http://www.caps.pangea.org/declaracion>).

SOLEDAD MÁRQUEZ-CALDERÓN

Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud.

Correo electrónico: smarquez_2005@yahoo.com

Bibliografía

1. Documento de Consenso de las Sociedades Científicas. Vacunas profilácticas frente al VPH (internet) [publicada, 31 Ene 2007; citada, 5 Dic 2007]. Disponible en: http://www.vacunasaep.org/pdf/2007/consenso_sociedades_vacuna%20_vph.pdf
2. Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. La semFYC considera precipitada la decisión de incluir la vacuna del Virus del Papiloma Humano (VPH) en el calendario vacunal. Noticias semFYC. 2007;34 (revista en internet) [publicada, Oct 2007; citada, 7 Dic 2007]. Disponible en: <http://server1.semfyce.es/noticias/NOTICIASemfyce/octubre307/opinionA.htm>
3. Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria. Declaración de la Junta Directiva de SESPAS sobre la inclusión de una vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) en el calendario oficial (internet) [publicada, 12 Nov 2007; citada, 9 Dic 2007]. Disponible en: http://www.sespas.es/fr_comun.html
4. De San José S, Bosch X, Castellsagué X. A favor y en contra de la vacuna del papilomavirus. Grandes beneficios y pocos riesgos. El País. 13 octubre 2007; sección Salud (p. 6).
5. Hernández I, Porta M. A favor y en contra de la vacuna del papilomavirus. Salud pública, política y conflictos de intereses. El País. 13 octubre 2007; sección Salud (p. 7).
6. Cortés-Bordoy J. Encuentros digitales. El Mundo (internet) [publicado, 17 Abr 2007; citado, 9 Dic 2007]. Disponible en: <http://www.elmundo.es/encuentros/invitados/2007/04/2434>.
7. Segura A. Los pros y contras de una vacuna. El País. 11 septiembre 2007; sección Sociedad Salud (p. 38).
8. Álvarez-Dardet C, Márquez Calderón S, González López-Valcarcel B, Artazcoz L, Taboada L, Hernández-Aguado I, et al. Razones para no decidir con prisas. El País. 6 noviembre 2007; sección Sociedad Salud (p. 46).
9. Lippman A, Melnychuk R, Shimmin C, Boscoe M. Human papillomavirus, vaccines and women's health: question and cautions. CMAJ. 2007;177:484-7.
10. Dawar M, Deeks S, Dobson S. Human papillomavirus vaccines launch a new era in cervical cancer prevention. CMAJ. 2007;177:456-60.
11. ECRI Institute. Evidence Report: Human papillomavirus (cervical cancer) vaccines. Plymouth: ECRI Institute; 2007.
12. Gérvas J. La incierta prevención del cáncer de cuello de útero con la vacuna contra el virus del papiloma humano. Rev Port Clin Geral. 2007;23:547-55.