

## Vacunas frente al papiloma humano

Miguel Ángel Martínez-González, Carlos Zozaya-Nieto, Jokin de Irala

c0180

### INTRODUCCIÓN

Cada año, medio millón de mujeres desarrollan cáncer de cuello de útero (CCU) en todo el mundo, lo cual, en términos de frecuencia, supone globalmente el segundo cáncer en las mujeres<sup>1</sup>. Un 70% de estos cánceres se deben al virus del papiloma humano (VPH) de los tipos 16 y 18. El 80% de los CCU se producen en países de bajos recursos. En otros países (p. ej., España) su frecuencia es baja y la mortalidad por este cáncer está descendiendo<sup>2,3</sup> (fig. 36-1).

Ya desde principios del siglo XIX llamó la atención que el CCU era muy frecuente en prostitutas, pero excepcional en monjas<sup>4</sup>. Se pensó que era un cáncer transmitido por vía sexual. En 2008, Harald Zur Hausen recibió el Premio Nobel por demostrar que una infección de transmisión sexual (ITS), la debida al VPH, era causa necesaria (pero no suficiente) del CCU.

Hay más de 100 tipos de VPH (cuadro 36-1). De los aproximadamente 40 tipos de transmisión sexual, hay al menos 18 oncogénicos<sup>5,6</sup>. Los VPH genitales son altamente contagiosos por contacto sexual aunque no sea penetrativo. Son causa también de cánceres anales (varones con prácticas homosexuales) y orofaríngeos<sup>7</sup>.

Desde la primera década del siglo XXI se dispone de dos vacunas (tabla 36-1), que contienen *virus-like particles* (VLP) altamente inmunógenas. La vacunación requiere aplicar tres dosis intramusculares en un período de 6 meses. El precio inicial de la vacunación completa fue de aproximadamente 300 euros, aunque posteriormente el coste para la sanidad pública ha ido bajando, sigue siendo una vacuna muy cara. Desde 2007 está vigente también en el calendario vacunal español. Se vacuna a chicas preadolescentes (11-14 años) porque es poco probable que a esas edades estén infectadas y la vacunación sólo es eficaz en quienes están libres de infección (*HPV-naive*)<sup>\*\*</sup>.

\*Hay 15 tipos clasificados como de alto riesgo de CCU (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82); otros 3 se clasifican como de riesgo medio o probable (26, 53, 66), y otros 12 se clasificaron como de bajo riesgo (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108)<sup>2</sup>.

\*\*Véase: <http://www.unav.es/departamento/preventiva/sp-vph>.

### VENTAJAS DE LAS VACUNAS CONTRA VPH

Ambas vacunas han demostrado no sólo una alta inmunogenicidad (>97,5%), sino también una gran eficacia frente a lesiones precancerosas causadas por los tipos 16 y 18 en chicas *HPV-naive* (tabla 36-2). Hay sugerencias de una posible protección cruzada frente a los tipos 31 y 45, aunque requieren confirmación<sup>8</sup>.

Los ensayos disponibles<sup>9-13</sup> han usado las lesiones precancerosas (neoplasia intraepitelial cervical grados 2 o 3 [CIN-2, CIN-3], o adenocarcinoma *in situ* [AIS]), como resultado (*end-point*)<sup>7</sup>. Se hizo análisis por intención de tratar porque se incluyó a todos los participantes en los ensayos, independientemente de que fuesen *HPV-naive* o no, pero *no* contabilizaron como caso a quienes desarrollaron lesiones precancerosas por otros genotipos distintos del 16 y el 18. Cuando se incluyeron también lesiones preneoplásicas (CIN 2/3 o AIS) por otros VPH, la eficacia era menor del 40%<sup>9</sup>.

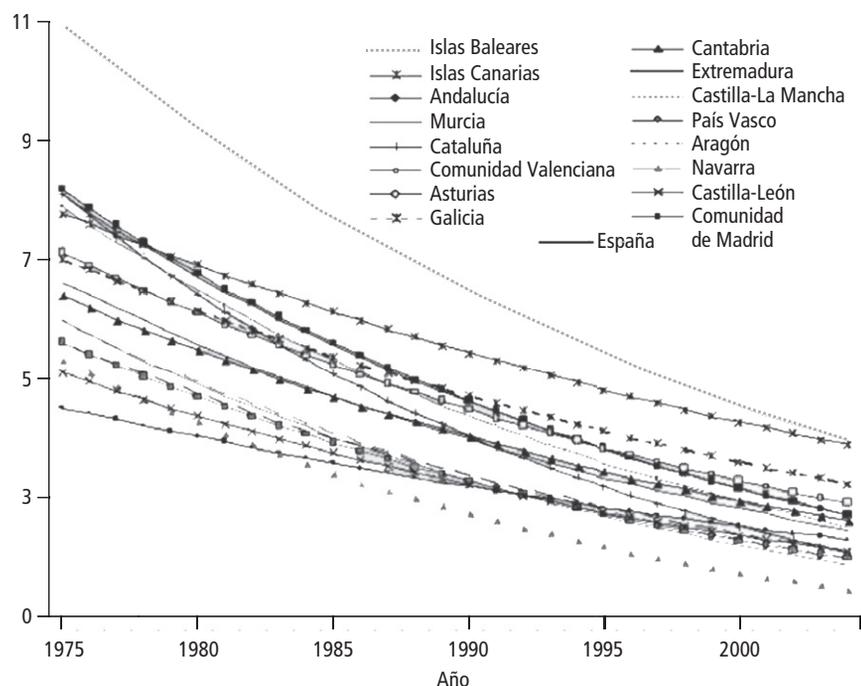
*La vacuna no ha demostrado prevenir el cáncer, sino lesiones precancerosas, de las cuales un porcentaje importante revierte espontáneamente.*

A pesar de cierta alarma social, los datos de seguridad iniciales son aceptables y, aunque las complicaciones existen, su frecuencia absoluta no es alta<sup>14</sup>.

La aceptación y la aprobación por las principales agencias reguladoras fueron rápidas. En junio de 2006, la Food and Drug Administration (FDA) norteamericana aprobó la tetravalente para mujeres de 9-26 años, y en octubre de 2009, la bivalente. En 2010 aprobó el uso en los varones.

La mayoría de las sociedades científicas se han pronunciado a favor de la vacunación sistemática de chicas jóvenes. Han surgido dudas sobre posibles conflictos de interés no suficientemente declarados<sup>1,15</sup>.

Científicamente, esta vacuna ha supuesto una demostración irrefutable de que los tipos 16 y 18 del VPH son agentes *causales* de lesiones preneoplásicas (criterio de evidencia experimental de Bradford Hill): al prevenir la



**FIGURA 36-1** Tendencias de la mortalidad (muertes por 100.000 mujeres) por cáncer de cuello de útero en España según la comunidad autónoma. Téngase en cuenta que la vacuna empezó a aplicarse en España a finales de 2007. Tomado de Rodríguez-Rieiro et al<sup>9</sup>.

**CUADRO 36-1** Virus del papiloma humano (VPH) y tumores relacionados

**VPH**

- > 100 tipos
- 40 tipos son de transmisión sexual
- 18 oncogénicos

**Tumores relacionados con el VPH**

- Genitales (CCU, vaginal)
- Ano
- Orofaringeos
- CCU: cáncer de cuello de útero.

**TABLA 36-1** Vacunas frente al virus del papiloma humano (VPH)

Vacuna	Tetraivalente	Bivalente
VPH	16, 18 (oncogénicos) 6, 11 (verrugas genitales)	16, 18 (oncogénicos)
Nombre/casa comercial	Gardasil®/ Merck-Sanofi-Pasteur & Co	Cervarix™/ Glaxo-Smith-Kline

infección por VPH, se previenen lesiones precursoras del cáncer. Por eso se piensa que con la vacuna dejarán de existir esos cánceres.

Pero la práctica es más compleja y la introducción sistemática de la vacuna quizá hubiese requerido más prudencia y sosiego<sup>\*1,3,16</sup>.

\*En España se solicitó una moratoria, apoyada por miles de firmas. Véase: «Razones para no decidir con prisas», en el País del 6 de noviembre de 2007, por Carlos Álvarez-Dardet (catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública) y otros profesores.

Ver [http://elpais.com/diario/2007/11/06/salud/1194303609\\_850215.html](http://elpais.com/diario/2007/11/06/salud/1194303609_850215.html) (consultado el 9/7/12).

En ese artículo se estima que, en España, prevenir una sola muerte con esta vacuna, después de 30 años, habrá costado 8 millones de euros.

Otros problemas han aparecido en los siguientes artículos de divulgación:

- Viñes JJ. Una vacunación diferente. Diario de Navarra 12-12-2007.
- Incógnitas aún por aclarar. El País 17-02-2009.
- Diario El Mundo. La vacuna contra el papilomavirus o el triunfo del marketing. El Mundo, 21/08/2008.
- Martínez K. ¿A quién beneficia la vacuna del papiloma? Gara, 19-11-2007.

**TABLA 36-2** Ensayos con vacunas frente al virus del papiloma humano

Vacuna	Tetraivalente	Bivalente
Ensayo clínico principal	FUTURE <sup>9</sup>	PATRICIA <sup>10</sup>
Duración	5 años	8,4 años
Sexo	Mujeres/varones	Mujeres/varones
Edad	9-45/10-26	10-55/10-18
Introducción vacuna	1. <sup>a</sup>	2. <sup>a</sup>
Inmunogenicidad <sup>11</sup>	–	+
End-points estudiados <sup>12</sup>	CIN-2 y 3, neoplasia intraepitelial cervical, neoplasia intraepitelial anal y verrugas genitales	CIN-2 y 3, neoplasia intraepitelial cervical
Eficacia vacunal (metaanálisis 2009: 6 ensayos) <sup>13</sup>	62% (IC del 95%: 27-70)	93% (IC del 95%: 87-96)

CIN: neoplasia intraepitelial cervical; IC: intervalo de confianza.

st0035 Las vacunas disponibles frente a VPH son de alta eficacia frente a lesiones precancerosas originadas por los tipos 16 y 18 del VPH.

p0135

## EFICACIA DEL CRIBADO FRENTE A LA EFICACIA VACUNAL

u0025

u0030 Un estudio de coste-efectividad realizado en Bélgica<sup>17</sup> comparó distintas estrategias con los siguientes resultados:

u0035

- *Lifetime risk* CCU (sin cribado ni vacuna): 1/28 mujeres sexualmente activas.
- Vacuna (sin cribado): 1/70 mujeres sexualmente activas.
- Cribado (sin vacuna): 1/217 mujeres sexualmente activas.
- Cribado + vacuna (asumiendo protección durante toda la vida): 1/556 mujeres sexualmente activas.

Este estudio, a pesar de que probablemente sobrestime la primera cifra (1/28 parece excesivo), resalta la importancia de mantener el cribado (Papanicolaou), que, aplicado conjuntamente con la vacunación, sería la opción más efectiva. Pero si la cobertura de cribado disminuyese un 10%, la estrategia de vacunación + cribado sería entonces más cara que el cribado solo, y no reduciría el número de neoplasias cervicales.

p0165

En Finlandia, el 70% de las mujeres acuden al cribado, con lo que la frecuencia de CCU ha disminuido en un 75% en los últimos 60 años. Pero cuando las mujeres de 20-29 años dejaban de acudir al cribado, el CCU se convertía en 4 veces más frecuente al cabo de 5 años<sup>7</sup>. La duración a largo plazo de la efectividad de la vacuna es por el momento la gran incógnita. Además, habrá CCU por otros tipos de VPH. Por eso el cribado sigue siendo indispensable.

st0040

## LAS VACUNAS NO CAMBIAN EL CURSO DE LA INFECCIÓN

p0170

p0175 Es necesario matizar un optimismo que puede no estar tan bien fundamentado científicamente, aunque tenga beneficios políticos y, sobre todo, comerciales.

La vacunación no sirve en las mujeres previamente infectadas\* por VPH<sup>18</sup>. Esto ha obligado a vacunar sólo a chicas muy jóvenes (9-13 años). Pero las chicas de estas edades no han estado muy representadas en los ensayos (v. tabla 36-2), que casi siempre se han hecho sólo con chicas de más edad<sup>19,20</sup>. Es cierto que la inmunogenicidad es superior en las más jóvenes<sup>10</sup>, pero la medicina basada en la evidencia requiere que los ensayos no se queden en resultados intermedios (cambios en títulos de anticuerpos) sino que lleguen a eventos clínicos definitivos (*hard end-points*).

fn0035 \*Véase: [www.judicialwatch.org/documents/2008/JWRReportFDAhpVaccineRecords.pdf](http://www.judicialwatch.org/documents/2008/JWRReportFDAhpVaccineRecords.pdf) (consultado el 9/7/2012).

## NO ES UNA VACUNA CONTRA EL CCU

st0045

Nunca se ha hecho un ensayo usando un evento «duro» (mortalidad o cáncer invasivo) como *end-point*, tal como se exige para los ensayos con medidas preventivas (mamografías, hormonas en la menopausia, tamoxifeno, sangre oculta en heces, PSA) frente a otros cánceres. Por eso no es una «vacuna contra el cáncer» sino contra el VPH o, en todo caso, contra lesiones precursoras de cáncer.

p0180

## CASI TODAS LAS INFECCIONES POR VPH SE RESUELVEN SOLAS

st0050

En los pocos casos en que el virus oncogénico persiste, sólo la mitad de las mujeres con estas infecciones persistentes (>2 años) acabarán progresando a lesiones precancerosas (CIN 2/3) al cabo de otros 3 años (cuadro 36-2). Se ha criticado especialmente la inclusión de CIN-2 como *end-point* pues en el 40% de las ocasiones regresa espontáneamente y sólo el 20% de CIN 2/3 progresarán a cáncer invasivo al cabo de 5 años<sup>6</sup>. Quizá no es coste-efectivo gastar tanto en infecciones que mayoritariamente desaparecerán solas<sup>21,22</sup>, sobre todo cuando hay otras alternativas.

p0185

## ¿ES UNA PRIORIDAD?: COSTE DE OPORTUNIDAD

st0055

El elevado gasto que se añade al sistema sanitario al sumar esta vacuna tan costosa hubiese precisado de mayor ponderación y prudencia. Hay otras intervenciones preventivas altamente efectivas y recomendadas (cribado del cáncer de colon, políticas contra el tabaco\*) que, sin embargo, no se realizan de manera sistemática y ambiciosa. El *coste de oportunidad* significa que lo que se gaste en una medida preventiva no estará disponible para otra. En España, el CCU ocupa el puesto 15 de mortalidad por cáncer en la

p0190

### CUADRO 36-2

### Evolución de la infección por virus del papiloma humano (VPH)

b0015

#### Porcentaje de resolución espontánea

Primer año de infección: 50-70%

Segundo año de infección: 90%

Estadio de CIN-2: 40%

La mayor parte de las infecciones por VPH desaparecen espontáneamente<sup>6,21</sup>.

st0020

p0050

p0055

p0060

p0065

\*La ley sobre el tabaco que entró en vigor en 2011 es exigente, pero cabe preguntarse si no debería haberse acompañado de unas medidas impositivas más decididas para aumentar el precio del tabaco. Se piensa que esto a la larga, por reducción del consumo, disminuiría los ingresos del erario público. Parece como si no se hubiese querido invertir tanto en mejorar la salud (v. caps. 41 y 66).

fn0030

mujer. Hay actividades más prioritarias y efectivas para prevenir la mortalidad por tumores.

### st0060 **INCERTIDUMBRES EN LAS EVALUACIONES ECONÓMICAS**

p0195 Los numerosos análisis económicos<sup>17,19,21-22</sup> sobre esta vacuna no son definitivos, pues hay incertidumbres. La principal es que no se sabe cuánto durará la inmunidad conferida por la vacuna. Si a los 10 años hubiese que volver a vacunar (dosis *booster*), cambiarían drásticamente los resultados. Hay evaluaciones que han asumido, además, que no habrá reemplazo por otros tipos de VPH, que las vacunadas continuarán sometándose al cribado y que la inmunidad natural no se verá afectada, pero se desconoce si todo esto es asumible<sup>20</sup>.

### st0065 **LA INDUSTRIA ES QUIEN HA FINANCIADO LOS ENSAYOS**

p0200 Los ensayos han sido financiados, parcial o totalmente, por la misma industria que comercializa las vacunas<sup>1,21</sup>. Hubiese sido interesante disponer de ensayos independientes sin relación alguna con la industria<sup>23</sup>.

### st0070 **MÁS DE 30 AÑOS PARA CONSTATAR BENEFICIOS**

p0205 La vacuna se aplica entre los 9 y los 14 años, pero el CCU es excepcional antes de los 30. El pico de incidencia está en los 40-50 años. De haber beneficios, sólo se cosecharían de manera palpable hacia el año 2035<sup>3</sup>. ¿Qué sucederá en tanto tiempo? ¿Puede asegurarse que no se encontrará nada mejor que ofrecer? ¿Son admisibles inversiones multimillonarias para lograr beneficios sólo probables y a tan largo plazo?

### st0075 **LA PRINCIPAL LIMITACIÓN: LA VACUNA ES INCOMPLETA**

p0210 Pero ninguna de éstas es la principal limitación. Lo principal es que se trata de una vacuna *incompleta*, por faltarle eficacia frente a otros VPH distintos del 16 y el 18.

b0030 *Son vacunas parciales, ya que hay otros tipos (más de 15) de VPH oncogénicos que no están incluidos en la vacuna.*

p0220 En España no se puede afirmar que el 70% de los CCU se deban a VPH-16 o VPH-18. El porcentaje está más bien en torno al 60%<sup>7</sup>. Es cierto que se están investigando vacunas con otros genotipos oncogénicos de VPH (los tipos 31, 33, 45, 52, 68), pero cuando se disponga de esta otra vacuna será para aplicarla a *quienes ya se han vacunado*<sup>6</sup>.

El peligro de una posible potenciación de otros VPH por desplazamiento del nicho ecológico es una posibilidad, aunque parezca algo remota al haberse comprobado protección cruzada frente a otros tipos. El temor es que, si mediante la vacunación, se suprime la competencia de los tipos 16 y 18, los otros tipos oncogénicos serán relativamente más fuertes, podrían crecer en proporción y acabar ocupando su sitio<sup>24</sup>. Se habría gastado una fortuna simplemente en cambiar unos virus por otros, pero los nuevos virus podrían seguir causando las mismas tasas totales de CCU. De hecho, esto mismo ha sucedido con la vacunación heptavalente frente al neumococo<sup>25</sup>.

### **TEMPESTIVIDAD**

Es paradójico que en ninguna de las campañas de prevención de ITS en España se haya hablado nunca del VPH, y sólo cuando se comercializó la vacuna, parecía que empezaba a existir un problema de Salud Pública con esta infección. No hay epidemia alguna de CCU en España. Las prisas no son buenas, salvo que haya amenazas graves y reales para la salud de la población. En cuanto a la financiación con fondos procedentes de los impuestos, que es el caso de España, parece que hubo prisas<sup>7</sup>. ¿Por qué no se esperó a tener aprobadas las dos vacunas, bivalente y tetravalente, y aprovechar entonces la doble oferta para negociar un mejor precio? ¿Por qué en algunos lugares se ha cambiado la tetravalente por la bivalente? Esta vacuna, cuando se introdujo, fue más cara que todas las demás que había en el calendario vacunal juntas.

Sorprende que el primer ensayo con resultados clínicos (CIN o AIS) se conoció en 2007 y la FDA aprobase un año antes (2006) la primera vacuna<sup>6,18</sup>. Tampoco se ha esperado a poder compararlas cara a cara en un ensayo a largo plazo donde se distribuyese aleatoriamente a unas chicas a recibir la bivalente y a otras a recibir la tetravalente.

Hasta 2009 no se publicó un ensayo que comparara ambas vacunas, aunque sólo se compararon marcadores intermedios (inmunogenicidad). Se observó que la vacuna tetravalente, usada mayoritariamente, presentaba *peores* parámetros de inmunogenicidad que la bivalente. Tal ensayo (que es sólo parcial) apareció tras haber gastado ingentes recursos en la administración de millones de dosis de una de estas vacunas<sup>6,11</sup>. Los ensayos deben preceder a las actuaciones de Salud Pública; no tiene sentido hacerlos después, sobre todo con intervenciones de tan elevado coste.

*Independientemente de su opinión, el profesional sanitario tendrá que seguir las directrices oficiales en cada momento y aplicar la vacuna VPH a sus pacientes mientras esta vacuna siga incluida en el calendario de su administración sanitaria, pero deberá expresar su opinión en los foros profesionales (congresos, publicaciones) para contribuir a una medicina preventiva basada en las mejores pruebas epidemiológicas existentes y no en otros intereses.*

### st0085 **AUNQUE SE VACUNE, ES PRECISO EDUCAR SOBRE LAS ITS**

p0250 Otra limitación del programa de vacunación es que asume el supuesto de que las chicas adoptarán conductas futuras de riesgo. Sin embargo, no hay pruebas convincentes de que vaya a ser así. Dado que se conocen las conductas sexuales de riesgo para adquirir el VPH (multiplicidad de parejas sexuales, precocidad en la iniciación sexual y número de parejas previas o concurrentes de la propia pareja), lo indicado sería informar mejor a la población sobre dichos determinantes de infección.

p0255 A diferencia de la hepatitis B, la infección por VPH se adquiere casi exclusivamente por contacto sexual y no por otras vías. Por ello, los padres podrían percibir la invitación a vacunar a sus hijas como una asunción tácita de que acabarán adoptando determinadas conductas. Esto puede condicionar la aceptabilidad de la vacunación por parte de los padres.

b0040 *El cribado del cáncer de cuello de útero y las precauciones frente a otras infecciones de transmisión sexual y embarazos imprevistos siguen siendo necesarias, incluso más necesarias todavía por la falsa sensación de seguridad que puede dar la vacuna (compensación de riesgos).*

### st0090 **MENOR EFICACIA SI HUBO MÁS PAREJAS**

p0265 En los grandes ensayos no se ha admitido a chicas con mayor número de parejas (>5-6). Las pocas veces en que se han presentado los ensayos estratificando a las participantes según su principal factor de riesgo (número de parejas), se ha apreciado una *menor* eficacia en quienes tenían más de tres parejas seriadas en su vida<sup>26</sup>. La vacuna es menos eficaz en quienes más la necesitan.

### st0095 **COMPENSACIÓN DE RIESGOS**

p0270 Se ha hablado de un posible efecto poblacional paradójico por «compensación de riesgos» como en otras ITS<sup>3,27,28</sup>. Quien se vacuna suele creer que está más protegido de lo que realmente está. Esto, que suele pasar con otras vacunas, puede ser muy peligroso por las tasas crecientes de otras ITS y por existir la posibilidad de infectarse por otros VPH oncogénicos. Saberse vacunada podría llevar a una persona a descuidarse más en su comportamiento o a no tener cuidado al elegir pareja. Hay estudios que no encontraron diferencias *significativas* entre vacunadas y no vacunadas en sus conductas. Estos estudios no se diseñaron específicamente para demostrar equivalencia, y es sabido que *lo no significativo no significa nada*. En definitiva, aún falta un conocimiento suficiente para

apreciar en su conjunto los efectos poblacionales de una vacunación anti-VPH masiva.

### **EFFECTOS ADVERSOS**

Se ha argumentado que la vacuna se ha declarado inocua porque sus efectos adversos fueron iguales a los del grupo placebo. La crítica es que en estos ensayos se usó un placebo con aluminio, y no un placebo de suero salino. El aluminio produce reacciones locales y debilita los argumentos de inocuidad basados en comparaciones con el placebo<sup>18</sup>. Lo más habitual para ambas vacunas son reacciones leves locales (sitio de la inyección) que suelen durar 1-2 días (tabla 36-3).

En España se notificaron dos casos graves de convulsiones, que obligaron a retirar un lote de la vacuna tetravalente<sup>29</sup>. Las reacciones adversas graves de este tipo son muy raras.

Esta rareza de complicaciones graves se ha constatado en EE.UU. en la vigilancia poscomercialización de los efectos adversos (VAERS, del inglés *Vaccine Adverse Events Reporting System*). Pero también ha llevado a posturas más críticas frente a la vacuna tetravalente<sup>6,14,30,31</sup>. Este sistema de notificación pasiva recibió más de 12.000 comunicaciones de efectos adversos en EE.UU. entre el 1 de junio de 2006 y el 31 de diciembre de 2008 cuando se habían distribuido más de 23 millones de dosis. Se notificaron 772 casos de efectos adversos graves, incluidos 32 fallecimientos. Dentro de la rareza global de estos sucesos, las tasas eran desproporcionadamente altas (respecto a lo esperable para cualquier otra vacuna) para tromboembolismo venoso, incluyendo embolias pulmonares, y para el síncope. El exceso de tromboembolias podría explicarse por otros factores de riesgo simultáneamente presentes, como el uso de contraceptivos orales. El sistema VAERS usó como denominador las dosis de vacuna distribuidas y no las realmente administradas<sup>30</sup>, lo cual aumenta artificialmente el denominador y conduce a infraestimar las verdaderas tasas absolutas. A pesar de ello, la tasa global de efectos adversos triplicaba a las habituales para las vacunas<sup>14,30</sup>. La incidencia de síncope posvacunales en chicas jóvenes creció significativamente en EE.UU. desde la introducción de la vacuna tetravalente<sup>31</sup>. Se duda de que esta vacuna pudiera incrementar el riesgo de síndrome de

**TABLA 36-3 Efectos adversos de la vacuna frente al virus del papiloma humano**

Complicaciones	Frecuencia
Reacciones locales	Frecuentes (las más frecuentes)
Tromboembolismo venoso	Más frecuentes de lo esperado
Síncope	
Guillain-Barré	Posible/en duda
Esclerosis lateral amiotrófica	

Guillain-Barré o de síndromes neurológicos letales tipo esclerosis lateral amiotrófica<sup>3,16,30</sup>. En todo caso, las tasas de incidencia absolutas de cualquiera de estos efectos siempre serían bajas.

p0290 Es posible que las acciones comerciales de la industria<sup>23,32,33</sup> hayan desempeñado cierto papel para no prestar más atención a posibles inconvenientes, incluyendo los efectos adversos<sup>1,15</sup>. También sorprende la autorización subsiguiente (y también rápida) de la FDA para la vacunación en los varones, a pesar de las dudas sobre su efectividad poblacional<sup>34</sup>.

bi0010

## BIBLIOGRAFÍA

- bib0010 1. Haug C. The risks and benefits of HPV vaccination. *JAMA*. 2009;302:795-6.
- bib0015 2. Rodríguez-Rieiro C, Aragonés N, Pollan M, López-Abente G, Pérez-Gómez B. Evolución de la mortalidad por cáncer de cérvix por regiones en España entre 1975 y 2004. *Med Clin (Barc)*. 2009;133:41-6.
- bib0020 3. Martínez-González MA, Carlos S, de Irala J. Vacuna contra el virus del papiloma humano: razones para el optimismo y razones para la prudencia. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:256-63.
- bib0025 4. Zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers-a brief historical account. *Virology*. 2009;384:260-5.
- bib0030 5. Muñoz N, Bosch X, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:518-27.
- bib0035 6. Harper DM. Current prophylactic HPV vaccines and gynecologic premalignancies. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009;21:457-64.
- bib0040 7. Harper DM, Williams KB. Prophylactic HPV vaccines: Current knowledge of impact on gynecologic premalignancies. *Discov Med*. 2010;10:7-17.
- bib0045 8. Herrero R. Human Papillomavirus (HPV) vaccines: limited cross-protection against additional HPV types. *J Infect Dis*. 2009;199:919-22.
- bib0050 9. The FUTURE, (The Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease) Study II, Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*. 2007;356:1915-27.
- bib0055 10. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsagué X, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:89-99.
- bib0060 11. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Fox B, Scholar S, et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine: follow-up from months 12-24 in a Phase III randomized study of healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin*. 2011;7:1343-58.
- bib0065 12. Fernández ME, Allen JD, Mistry R, Kahn JA. Integrating clinical, community, and policy perspectives on human papillomavirus vaccination. *Annu Rev Public Health*. 2010;31:235-52.
- bib0070 13. Medeiros LR, Rosa DD, da Rosa MI, Bozetti MC, Zanini RR. Efficacy of Human Papillomavirus Vaccines. A Systematic Quantitative Review. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19:1166-76.
- bib0075 14. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A, et al. Postlicensure Safety Surveillance for Quadrivalent Human Papillomavirus Recombinant Vaccine. *JAMA*. 2009;302:750-7.
15. Marquez-Calderon S, Lopez-Valcarcel BG, Segura A. Medical societies' recommendations for immunization with Human Papillomavirus vaccine and disclosure of conflicts of interests. *Prev Med*. 2009;48:449-53. bib0080
16. Cuzick J. Long-term follow-up in cancer prevention trials (It ain't over 'til it's over). *Cancer Prev Res (Phila Pa)*. 2010;3:689-91. bib0085
17. Thiry N, De Laet C, Hulstaert F, Neyt M, Huybrechts M, Cleemput I. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in Belgium: do not forget about cervical cancer screening. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009;25:161-70. bib0090
18. Judicial Watch. Examining the FDA's HPV vaccine records. Washington, DC: Judicial Watch, Inc; 2008. bib0095
19. De Kok IM, van Ballegooijen M, Habbema JD. Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in the Netherlands. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:1083-92. bib0100
20. Haug CJ. Human Papillomavirus Vaccination. Reasons for Caution. *N Engl J Med*. 2008;359:861-2. bib0105
21. Lippman A, Melnychuk R, Shimmin C, Boscoe M. Human papillomavirus, vaccines and women's health: questions and cautions. *CMAJ*. 2007;177:484-7. bib0110
22. Lippman A, Boscoe M, Scurfield C. Do you approve of spending \$300 million on HPV vaccination? No. *Can Fam Physician*. 2008;54:175-81. bib0115
23. Rothman SM, Rothman DJ, Marketing HPV. Vaccine. Implications for Adolescent Health and Medical Professionalism. *JAMA*. 2009;302:781-6. bib0120
24. Mejlhede N, Pedersen Bv, Frisch M, Fomsgaard A. Multiple human papilloma virus types in cervical infections: competition or synergy? *APMIS*. 2010;118:346-52. bib0125
25. Guevara M, Barricarte A, Gil-Setas A, García-Irure JJ, Beristain X, Torroba L, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease following increased coverage with the heptavalent conjugate vaccine in Navarre, Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:1013-9. bib0130
26. Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, et al. A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (Types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. *Cancer Prev Res (Phila Pa)*. 2009;2:868-78. bib0135
27. De Irala J, Alonso A. Changes in sexual behaviours to prevent HIV. *Lancet*. 2006;368:1749-50. bib0140
28. Hanley M, de Irala J. Affirming love, avoiding AIDS. What Africa can teach the West. Filadelfia, PA: NCBC; 2010. bib0145
29. Centro Nacional de Epidemiología. Efectos adversos relacionados con la administración de un lote de una de las vacunas frente al virus del papiloma humano. *Bol Epidemiol Sem*. 2008;16:181-2. bib0150
30. Debold V, Hurwitz E. Adverse events and quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA*. 2009;302:2657. bib0155
31. CDC.. Syncope after vaccination: United States, January 2005-July 2007. *MMWR*. 2008;57:457-60. bib0160
32. Angell M. The truth about the drug companies: how they deceive us and what to do about it. Nueva York: Random House; 2005. bib0165
33. Cohen D, Carter P. Conflicts of Interest: WHO and the pandemic flu «conspiracies». *BMJ*. 2010;340:1274-9. bib0170
34. Centers for Disease Control and Prevention (CDC).. FDA licensure of quadrivalent human papillomavirus vaccine (HPV4, Gardasil) for use in males and guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2010;59:630-2. bib0175
- st0110

1. Trabaja en atención primaria y le consulta la madre de una chica de 12 años sobre si su hija debe vacunarse contra el virus del papiloma humano (VPH). ¿Qué le respondería? p0000
- a) Que al estar incluida en el calendario vacunal oficial tendría que recibirla, y debería recibir también otras medidas educativas o0015
  - b) Que la vacuna ofrece una protección sólo parcial, transitoria y tiene efectos adversos, por lo que no es recomendable o0020
  - c) Que es una vacuna muy cara, que está promovida por la industria farmacéutica que la comercializa, y que, por muchos motivos técnicos, incluida la sustitución del nicho ecológico, puede acabar teniendo un efecto contraproducente, por lo que se opone rotundamente a administrarla o0025
  - d) La desaconsejaría, pero sólo como consejo o0030
  - e) No se pronunciaría ni a favor ni en contra, lo dejaría a la elección de la madre o de la hija o0035
- Correcta: a. Independientemente de su opinión, el profesional sanitario deberá aplicar la vacuna VPH a sus pacientes mientras esté incluida en el calendario de su administración sanitaria, pero deberá expresar su opinión en los foros profesionales (congresos, publicaciones) para contribuir a una medicina preventiva basada en las evidencias. p0335
2. La vacuna contra el VPH que está presente actualmente en la mayoría de los calendarios vacunales españoles consiste en: p0040
- a) Vacuna tetravalente. Contiene los tipos 16, 18, y los tipos 6 y 11, responsables de verrugas genitales, pero de bajo riesgo oncogénico o0045
  - b) Vacuna bivalente, con los tipos 16 y 18, que son los más prevalentes y de mayor riesgo oncogénico en España o0050
  - c) Se usa una vacuna tetravalente con virus vivos (tipos 6, 11, 16 y 18) que ha demostrado, mediante ensayos clínicos aleatorizados y controlados frente a placebo, su efectividad en la prevención del cáncer de cuello de útero invasivo o0055
  - d) Se usa mayoritariamente la vacuna tetravalente por tener una mayor eficacia vacunal que la bivalente frente a lesiones cancerosas cervicales, vulvares, vaginales y anogenitales o0060
  - e) Se usan tanto la bivalente como la tetravalente porque se ha demostrado en los ensayos clínicos que ambas confieren la misma inmunogenicidad frente al VPH y tienen la misma eficacia frente a las lesiones neoplásicas o0065
- Correcta: a. La primera vacuna que se aprobó fue la tetravalente y rápidamente se incluyó en los calendarios vacunales españoles. La tetravalente incluye dos subtipos no oncogénicos, pero responsables de verrugas genitales. Posteriormente algunos calendarios han cambiado a la vacuna bivalente, que parece ser más inmunógena frente a los subtipos 16 y 18; aunque no incluya los subtipos responsables de verrugas genitales. Las verrugas genitales constituyen un problema relativamente menor. p0375
- Las vacunas no contienen virus vivos, sino partículas sintéticas *virus-like* con capacidad inmunógena. p0380
3. La mayor limitación de las vacunas frente al VPH es: o0070
- a) De haber beneficios, sólo se cosecharán de manera palpable hacia el año 2035, ya que el pico de incidencia está entre los 40 y los 50 años o0075
  - b) El programa de vacunación asume el supuesto de que las chicas jóvenes adoptarán conductas sexuales de riesgo en el futuro o0080
  - c) Los efectos secundarios graves, aunque sean muy poco frecuentes o0085
  - d) Se trata de una vacuna incompleta, por faltarle eficacia frente a otros VPH distintos del 16 y el 18 o0090
  - e) Los ensayos han sido financiados, parcial o totalmente, por la misma industria que comercializa las vacunas o0095
- Correcta: e. Aunque todas ellas son limitaciones, la mayor limitación es que la vacuna es eficaz para los tipos 16, 18, 6 y 11. Pero hay más tipos de VPH de transmisión sexual y con un alto riesgo oncogénico. p0415

4. De las siguientes estrategias, ¿cuál es la mejor para evitar la infección por VPH y el subsiguiente desarrollo de cáncer de cérvix?

- a) La vacuna poblacional del VPH tanto a mujeres como a varones
- b) El cribado de cáncer de cérvix mediante citología
- c) Fomentar el uso del preservativo
- d) Favorecer el retraso de la iniciación sexual y evitar la multiplicidad de parejas
- e) Fomentar la realización de análisis para diagnosticar la infección por VPH

Correcta: *d*. Puesto que se trata de una infección de transmisión sexual, la mejor medida para evitar la infección es aquella que incida en los determinantes de los determinantes, es decir, en la conducta sexual de riesgo. Se aplica la misma estrategia que para el sida. Aunque el preservativo disminuye el riesgo de infección, no lo elimina (el VPH se transmite por contacto piel-piel). Por tanto, las medidas encaminadas a disminuir el número de parejas sexuales (retraso de la iniciación sexual y monogamia mutua) son las más eficaces para evitar la infección.

o0100

o0105

o0110

o0115

o0120

o0125

p0450

st0115

**Caso**

Asiste usted a un congreso en 2011 donde un ponente presenta los estudios epidemiológicos que históricamente permitieron identificar al virus del papiloma humano (VPH) como causa necesaria, aunque no suficiente, del cáncer de cuello de útero (CCU). Resulta muy convincente la fuerte consistencia de los estudios que han encontrado el mismo resultado en diferentes países. Son estudios bien diseñados y publicados en las mejores revistas médicas.

El ponente presenta también los cofactores que aumentan el riesgo de desarrollar CCU en presencia de infección por VPH (tabaco, contraceptivos orales, inmunodepresión, alta paridad, desnutrición) y los estudios que han permitido identificar a estos cofactores.

Insiste en que si se erradicasen los VPH que más cánceres producen (tipos 16 y 18, responsables de más del 70% de los casos), el cáncer de cérvix podría seguir un curso análogo al que siguió la viruela cuando se consiguió erradicar mediante la vacunación sistemática. Presenta fotos antiguas de cuando la policía de Boston obligaba a los mendigos a recibir la vacunación contra la viruela para obtener así una adecuada cobertura poblacional.

Muestra que los ensayos realizados con las dos vacunas (tetraivalente y bivalente) frente al VPH han tenido un éxito rotundo, con eficacias cercanas al 100%. En su presentación, el ponente recoge el consenso de muchas sociedades científicas que han apoyado con entusiasmo la introducción sistemática de la vacuna. Más demostrativo todavía resulta el hecho de que las autoridades sanitarias aprobaron la inclusión en el calendario de la vacuna contra el VPH para niñas prepúberes y que durante 3 años consecutivos ya se ha aplicado sistemáticamente en su país este plan de vacunación con financiación pública del gasto de la vacuna.

La sociedad científica que organiza el congreso, en cambio, no se ha pronunciado al respecto. Al contrario, algunos de sus miembros más destacados han formulado críticas frente a la vacuna y han invocado una actitud de prudente espera. El ponente solicita al final de su intervención que la sociedad científica que organiza el congreso se pronuncie y apoye la vacunación. Surge un debate.

Usted sabe que su país se distingue en el contexto internacional por tener una de las más bajas mortalidades por CCU y que, además, la mortalidad por cáncer de cérvix está descendiendo.

1. Uno de los temas que se discuten a continuación de la ponencia se refiere a diversas características de los ensayos de los que ha hablado el ponente. Es cierto que estos ensayos:

- Cuentan con la garantía de que su financiación provino habitualmente de fuentes públicas e independientes y no de la industria que comercializa la vacuna
- Utilizaron como *end-point* principal la incidencia de CCU invasivo y no sólo de lesiones preneoplásicas
- Sólo utilizaron como resultado los títulos de anticuerpos protectores
- Encontraron una menor eficacia en chicas que habían tenido más parejas sexuales
- Los de seguimiento más prolongaron sólo duraron 4 años.

Correcta: *d*.

2. Se pregunta usted que, si se consigue una amplia cobertura vacunal frente a esos dos subtipos (16 y 18), ¿qué pasará con los casos de CCU producidos por otros VPH que no son ni el 16 ni el 18? Señale la respuesta correcta:

- No suele ser habitual la coinfección por distintos subtipos del VPH
- La vacuna frente al VPH permitirá proteger al paciente frente a todos o casi todos los subtipos oncogénicos, ya que existe abundante inmunidad cruzada
- Si se consiguen erradicar dos subtipos de VPH, automáticamente descenderán las infecciones por los otros subtipos
- Dado que hay que esperar muchos años para valorar la eficacia de la vacuna frente al cáncer, podría haber sido prudente esperar a tener vacunas con más subtipos virales
- No tienen mucho interés los otros subtipos, pues ya resulta un gran avance en salud pública poder combatir al subtipo 16 y el subtipo 18 que conjuntamente son responsables de más del 80% de los casos en España.

Correcta: *d*.

3. En el debate que sigue a la intervención del ponente se ponen de relieve varias lagunas que existen todavía en el conocimiento de la epidemiología del VPH y su relación con el CCU. Si al volver a su centro de salud, la madre de una chica de 11 años le preguntase sobre si su hija debería vacunarse contra el VPH, ¿qué le respondería?
- a) Que al estar incluida oficialmente en el calendario vacunal tendría que recibirla, pero debería recibir también otras medidas educativas o0190
  - b) Que la vacuna ofrece una protección sólo parcial, transitoria y tiene efectos adversos, por lo que no es recomendable o0195
  - c) Que es una vacuna muy cara, que está intensamente promovida por la industria farmacéutica que la comercializa, y que, por muchos motivos técnicos, incluida la sustitución del nicho ecológico, puede acabar teniendo un efecto contraproducente, por lo que usted se opone rotundamente a administrarla o0200
  - d) La desaconsejaría, pero sólo como consejo o0205
  - e) No se pronunciaría ni a favor ni en contra, lo dejaría a la elección de la madre o de la hija o0210
- Correcta: a. o0215  
p0590
4. Otro de los aspectos relevantes del debate se refiere a cómo afectará la vacunación masiva a un aspecto principal de las acciones preventivas del CCU y a sus costes. Señálelo:
- a) Resulta considerablemente más barata la vacuna bivalente, pero se ha introducido la tetravalente en todos los calendarios vacunales, por ser la primera que se aprobó o0220
  - b) No es cierto que haya una posible protección cruzada frente a VPH-31 y VPH-45, que también son causantes de cáncer de cérvix y no están incluidos en la vacuna, por lo que se necesitará otra vacuna que incluya al VPH-31 y el VPH-45 y que será mucho más cara o0225
  - c) La eficacia vacunal también es de aproximadamente un 100% en análisis por intención de tratar frente a las lesiones precancerosas, sean éstas producidas por virus vacunales o por otros tipos de VPH, por lo que no son necesarias nuevas vacunaciones o0230
  - d) Existe la certeza de que no se tendrá que dar un dosis *booster* a los 5-10 años de la primera vacunación o0235
  - e) La vacuna no permitirá prescindir en el futuro del cribado sistemático del cáncer de cérvix o0240
- Correcta: e. o0245  
p0625
5. Al valorar en el debate las alternativas de vacunación se habla de una de las siguientes características de la vacuna contra el VPH que es cierta. Señálela:
- a) Reducción considerable de la eficacia a los 2-3 años de recibir la vacunación o0250
  - b) Mayor eficacia en chicas inicialmente infectadas por el VPH o0255
  - c) Contiene virus completos atenuados o0260
  - d) En un principio se optó mayoritariamente por incluir la vacuna bivalente en los calendarios o0265
  - e) Mayor y más duradera inmunogenicidad con la vacuna bivalente (Cervarix®) que con la tetravalente (Gardasil®) o0270
- Correcta: e. o0275  
p0660
6. Una de las siguientes afirmaciones sobre las infecciones por el VPH y sus lesiones asociadas preneoplásicas cervicales (CIN, del inglés *cervical intraepithelial neoplasia*) es falsa. Señálela:
- a) El 50-70% de las infecciones por VPH desaparece espontáneamente en un año y el 90% han desaparecido al cabo de 2 años o0280
  - b) Sólo el 20% de CIN 2/3 progresarán a cáncer invasivo al cabo de 5 años o0285
  - c) Un 40% de los CIN-2 regresan espontáneamente o0290
  - d) Después de 30 años de seguimiento, sólo el 40% de CIN 2-3 pasan a cáncer invasivo o0295
  - e) Hay consenso en que CIN-2 es un buen *end-point* en ensayos o0300
- Correcta: e. o0305  
p0695
7. Es posible que la vacunación masiva frente al VPH, sin discriminar en función de riesgos individuales pueda alterar el comportamiento de las chicas vacunadas. En Salud Pública se conoce un fenómeno psicológico por el cual, cuando bajan unos riesgos, hay otros que suben, y el balance global sigue inalterado. Esto explica el efecto paradójico que los cinturones de seguridad tienen cuando sus usuarios asumen que ponerse el cinturón les permitirá adoptar impunemente estilos descuidados de conducción. Esto sucede de manera patente en las infecciones de transmisión sexual. Además, en el caso de la vacuna anti-VPH, este fenómeno puede llevar a una o0310

menor frecuentación de los programas de cribado del cáncer de cérvix que son claramente eficaces. Este posible abandono del cribado es una amenaza importante, porque se estima que el número de cánceres prevenibles sólo con la vacunación frente al VPH será menor que el de los prevenibles sólo por cribado. En concreto, si la vacunación masiva resultase en una reducción del 10% en el cumplimiento del cribado, se perderá todo el beneficio de la vacunación, y el saldo global será fútil o contraproducente. Todo este proceso paradójico representa un concepto básico en Salud Pública. El fenómeno descrito se conoce como:

- a) Coste de oportunidad
  - b) Compensación de riesgos
  - c) Análisis de sensibilidad
  - d) Eficiencia relativa
  - e) Tasa de descuento
- Correcta: b.

### DISCUSIÓN

En los análisis por intención de tratar se apreció una menor eficacia en chicas con tres o más parejas sexuales a lo largo de su vida (eficacia: 48,1%) que en las que habían tenido una o dos parejas (eficacia: 54,4%) o ninguna (eficacia: 86,5%). Véase Kjaer et al (*Cancer Prev Res [Phila Pa]*. 2009;2:868-7). La vacuna no es eficaz en chicas que ya están infectadas, por eso se vacuna a chicas prepúberes.

La principal limitación de esta vacuna es que se trata de una vacuna incompleta, por faltarle eficacia frente a otros VPH distintos del 16 y 18.

No obstante, las limitaciones que existen en el conocimiento, una vez que una vacuna está incluida en el calendario vacunal oficial, como explica la presentación del caso, el médico debe indicarla en las edades correspondientes, por eso la respuesta correcta a la madre que pregunta si debe vacunar a su hija es afirmativa.

Hay países como España, donde sólo en torno al 60% de los casos de CCU se deben a VPH-16 o VPH-18. Es cierto que se están investigando vacunas con otros genotipos oncogénicos de VPH (los tipos 31, 33, 45, 52, 68), pero cuando se disponga de esta otra vacuna será para aplicarla a quienes ya se han vacunado y esto encarecerá aún más la intervención.

Es real el peligro de una posible potenciación de otros VPH por desplazamiento del nicho ecológico. Si, mediante la vacunación, se suprime la competencia de los tipos 16 y 18, los otros tipos oncogénicos serán relativamente más fuertes, podrían crecer en proporción y acabar ocupando su sitio. Se habría gastado una fortuna simplemente en cambiar a unos virus por otros, pero los nuevos virus podrían seguir causando las mismas tasas totales de cáncer. De hecho, esto mismo ha sucedido con la vacunación heptavalente frente al neumococo.

La mayor parte de las infecciones por VPH desaparecen espontáneamente. En los pocos casos en que el virus oncogénico persiste, sólo la mitad de mujeres con estas infecciones persistentes (>2 años) acabarán progresando a lesiones precancerosas (CIN 2/3) al cabo de otros 3 años. Se ha criticado especialmente la inclusión de CIN-2 como *end-point*, pues en el 40% de las ocasiones regresa espontáneamente y sólo el 20% de CIN 2/3 progresarán a cáncer invasivo al cabo de 5 años. Quizá no es coste-efectivo gastar tanto en infecciones que mayoritariamente desaparecerán solas, sobre todo cuando hay otras alternativas.

La necesidad de mantener el cribado está clara, ya que hay otros virus no vacunales. La importancia de mantener el cribado deriva de que, aplicado conjuntamente con la vacunación, sería la opción más efectiva. Pero si la cobertura de cribado disminuyese un 10%, la estrategia de vacunación + cribado sería entonces más cara que el cribado solo, sin reducir el número de neoplasias cervicales.

La comparación cara a cara de ambas vacunas fue desfavorable (en cuanto a parámetros inmunológicos) para la tetravalente, que es la primera que se introdujo y se aprobó. Véase Einstein et al (*Hum Vaccin*. 2009;5:715-9 y *Hum Vaccin*. 2011;7:1343-58).

o0315  
o0320  
o0325  
o0330  
o0335  
p0730

st0125  
p0735

p0740

p0745

p0750

p0755

p0760

p0765

p0770