

Vacuna contra el virus del papiloma humano. No es oro todo lo que reluce

Sr. Director: En relación con el «Editorial» publicado en su revista¹ sobre la vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH), nos gustaría realizar algunas consideraciones, dado que existen ciertos aspectos no aclarados que pueden tener importancia en relación con los beneficios reales y «sociales» de la vacunación.

En primer lugar, en los estudios en los que se ha investigado la eficacia para reducir las infecciones incidentes y prevalentes, así como las lesiones precursoras del cáncer de cérvix, llaman la atención algunos aspectos metodológicos, curiosamente poco comentados en la bibliografía científica. En los ensayos clínicos en los que se ha demostrado la utilidad de la vacuna²⁻⁵, después de la aleatorización se realiza el análisis sólo en el 71,8, 84,8, 82,5 y 86,8%, respectivamente, de los casos, y en los dos primeros ensayos^{2,3} completaron el seguimiento el 68,5 y el 40,9% de las mujeres, con lo que menos de la mitad de las incluidas en la aleatorización inicial finalizaron el seguimiento. Es muy posible que se pierda bastante del efecto beneficioso que la aleatorización aporta en un ensayo clínico. Por otro lado, en los ensayos clínicos para cualquier fármaco, y antes de su aplicación clínica, se tienen muy en cuenta cuáles son sus resultados tras realizar los análisis por intención de tratar. En el caso que nos ocupa, cuando se aplica este método de intención de tratar (en estos ensayos, un método modificado), los resultados no son tan espectaculares. A modo de ejemplo, la eficacia de la vacuna tetravalente para las lesiones precancerosas pasa del 98 al 44% (en este caso se incluye en el análisis a todas las mujeres que habían sido aleatorizadas, presentasen o no una infección previa por el VPH)⁵.

Con respecto a la eficacia de la vacuna, aunque es espectacular cuando se refiere a las lesiones causadas por los VPH 16 y 18,

cuando se calcula la eficacia global para disminuir las lesiones precancerosas de alto grado relacionadas con cualquier tipo de VPH oncogénico la eficacia es del 17%⁵, dado que muchas de las lesiones precancerosas están relacionadas con virus diferentes al 16 y 18. En un reciente estudio sobre eficacia para prevenir la neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 (CIN 2), de los 23 casos en los que se produjo esta lesión precancerosa, 14 contenían virus oncogénicos diferentes a los serotipos 16 y 18⁶.

Por otro lado, la propuesta de vacunación en las niñas de 9 a 14 años se basa en la muy razonable «teoría» de que es antes de las relaciones sexuales cuando más puede prevenirse con la vacuna el efecto de contactos posteriores con el VPH y, por tanto, evitar a la larga el desarrollo de lesiones precancerosas. No obstante, esto no ha sido demostrado en los ensayos clínicos porque ninguno incluye a estos grupos de edad. Se realiza una aproximación a este esperado resultado suponiendo que dado que hay seroconversión en este grupo de edad ello protegerá de las lesiones precancerosas, lo que tampoco está demostrado. Pudiera ser que se perdiera con el tiempo la capacidad de respuesta inmunológica y el resultado no fuese el esperado.

Por último, aunque sea lógico suponer que será así, no hay hasta la fecha ningún estudio que haya demostrado que la vacunación reduzca la incidencia ni la mortalidad por cáncer de cérvix. Podría existir un fenómeno de reemplazo de virus con alto potencial oncogénico, especialmente aquellos cuya prevalencia no es despreciable, sobre todo los serotipos 45 y 31.

La valoración de implementación de campañas vacunales en países como el nuestro, con baja incidencia de cáncer y sobre todo teniendo en cuenta el coste de las vacunas, sobre todo el de la tetravalente, merece cuanto menos detenidos análisis de coste-beneficio y de coste-oportunidad. Parece que en este caso se ha saltado cualquier análisis lógico de prioridades y con toda seguridad existen necesidades o actividades preventivas pendientes de mejorar y que sí han demostrado una disminución de morbilidad o un menor coste de la intervención por vida salvada (como podría ser, por ejemplo, reducir la edad de las campañas de realización de mamografías a los 40 años).

En los próximos meses seguramente veamos cómo se amplían las edades de vacunación (muy por encima de los 26 años) o en varones, aunque los estudios no hayan acabado de demostrar beneficios en estos grupos. En cualquier caso se debería evitar que decisiones no científicas prevalezcan sobre las científicas y se den los pasos correctos en la utilización e inclusión en los calendarios vacunales de una vacuna que sin duda aportará grandes beneficios en un futuro cercano.

**Joaquín Morera Montes^a
y Helena Navarro Gómez^b**

^aMedicina de Familia y Comunitaria. Centro de Salud Mirasierra. SERMAS. Área 5. Madrid. España.

^bServicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Puerta de Hierro. Madrid. España.

1. Comín Bertrán E. La vacuna contra el virus del papiloma humano: ¿primer paso hacia la erradicación del cáncer de cérvix? *Aten Primaria*. 2007;39:587-9.
2. Harper DM, Franco EI, Wheeler C, Ferris DG. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 y 18 in young women: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2004;364:1757-65.
3. Villa LL, Costa RL, Petto CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncology*. 2005;6:271-8.
4. Garland SM, Hernández-Ávila M, Wheeler CM, Pérez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Females United to Unilaterally Reduce Endo/exocervical Disease (FUTURE) I Investigators. Quadrivalent Vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 2007;356:1928-43.
5. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent Vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*. 2007;356:1915-27.
6. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón, J, Wheeler CM, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomized controlled trial. *Lancet*. 2007; 369:2161-70.

Palabras clave: Vacuna del papiloma humano. Prevención. Cáncer de cérvix.