

Vacuna contra el papilomavirus humano: actitud ante una consulta sobre una novedad terapéutica

César Alameda González^a y Antonio de Lorenzo-Cáceres Ascanio^b

Definición del problema

En la era de la información, los pacientes realizan frecuentemente consultas sobre novedades terapéuticas. Leen artículos, escuchan y ven programas de divulgación —más o menos científica— en los medios de comunicación de masas y, sobre todo en los últimos años, consultan internet. Cada vez con más frecuencia no son los médicos quienes proponen un tratamiento o una prueba diagnóstica a sus pacientes, sino que son éstos quienes los solicitan. Muy a menudo las informaciones que consultan están redactadas o patrocinadas por la industria farmacéutica. Las técnicas de *marketing* empleadas buscan repetir una y otra vez un determinado mensaje. Este mensaje será tomado por el público general como una verdad y se habrá conseguido crear una falsa necesidad¹.

Si hay un terreno abonado para la creación de falsas necesidades, ése es el de las actividades preventivas: con mínimo o ningún efecto secundario, se pretende que el paciente reduzca o elimine el riesgo de presentar una enfermedad. Si a esto le sumamos la dificultad para que los encuentros entre médicos y pacientes finalicen sin una prescripción, tenemos creado el ambiente idóneo para que se produzcan consultas como la que da origen a este trabajo.

Situación clínica

En febrero de 2007, una mujer consulta si debe vacunar a su hija de 14 años contra el virus del papiloma humano (VPH). La vacuna no se encuentra aún comercializada en España pero la puede conseguir en Estados Unidos, pagán-

Puntos clave

Pregunta

¿En una adolescente de 14 años, es mejor la vacunación combinada con la citología cervical que la citología cervical sola para prevenir el cáncer de cérvix?

Respuesta y comentarios

- En el momento actual (junio de 2007), no hay pruebas que demuestren que la vacunación de esta paciente reducirá su probabilidad de tener cáncer de cérvix.
- La vacuna ha demostrado ser eficaz para prevenir la infección persistente por el virus del papiloma humano (VPH) y las lesiones displásicas causadas por los serotipos de VPH incluidos en ella.
- La vacuna tetravalente previene además la aparición de verrugas genitales.
- Debería esperarse a disponer de pruebas más numerosas y más sólidas para recomendar la inclusión de esta vacuna en los calendarios vacunales.

dola de su propio bolsillo. Su médico, pese a que ha oído hablar de esa vacuna, desconoce sus indicaciones concretas y decide citar a la paciente más adelante para realizar una revisión clínica con la que responder a su consulta.

Pregunta clínica

¿En una adolescente de 14 años, la vacunación combinada con la citología cervical es mejor que la citología cervical sola para prevenir el cáncer de cérvix?

Síntesis de las evidencias

En marzo de 2007, se buscaron revisiones sistemáticas con el término MeSH «papillomavirus vaccines» en: Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database, Clinical Evidence, TRIP Database, UpToDate y PubMed de MEDLINE. Se buscaron ensayos clínicos en: PubMed de MEDLINE, EMBASE y Cochrane Controlled Trials Register. Se revisaron las recomendaciones de

^aMedicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Universitario Ciudad Jardín. Gerencia de Atención Primaria Área 2. Servicio Madrileño de Salud. Madrid. España.

^bFacultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid (UAM). Centro de Salud Universitario Ciudad Jardín. Gerencia de Atención Primaria Área 2. Servicio Madrileño de Salud. Madrid. España.

Este trabajo ha obtenido el premio a la mejor comunicación oral en las IX Jornadas de Residentes de la Sociedad Madrileña de Medicina Familiar y Comunitaria. Madrid, 9 de marzo de 2007.

Correspondencia: C. Alameda González.
 Centro de Salud Universitario Ciudad Jardín.
 Pantoja, 3. 28002 Madrid. España.
 Correo electrónico: alameda79@hotmail.com

Manuscrito recibido el 13-3-2007.
 Manuscrito aceptado para su publicación el 1-10-2007.

Palabras clave: Vacuna. Papilomavirus humano. Cáncer de cérvix. VPH.

TABLA 1 Revisiones sistemáticas y recomendaciones de sociedades e instituciones que responden a la pregunta clínica

Autor	Resultados
Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (Argentina) ³	Ambas vacunas son altamente eficaces en mujeres jóvenes para prevenir las lesiones premalignas vinculadas a los tipos de virus del papiloma humano (VPH) incluidos en ellas. Además, la vacuna tetravalente disminuyó la incidencia de lesiones vulvares y vaginales y verrugas genitales. Esto podría implicar en el largo plazo una reducción de la incidencia de cáncer por el VPH. No está establecida la duración de la protección, la mejor estrategia de vacunación a nivel sanitario, y el coste-efectividad en comparación con las diferentes intervenciones preventivas.
Schmiedeskamp MR, Kockler DR ⁴	Ambas vacunas son efectivas para la prevención de la infección por VPH y lesiones cervicales. La vacuna tetravalente previene además las verrugas genitales. No está establecida la eficacia en la prevención del cáncer de cérvix, la duración de la protección, la edad óptima de vacunación, la combinación ideal de serotipos ni la combinación más eficaz de vacunación y cribado.
American College of Obstetricians and Gynecologists ⁵	Recomendada para mujeres de 9 a 26 años.
American Academy of Pediatrics (calendario vacunal 2007) ⁶	Vacunar a las niñas de 11 y 12 años. Vacunar a las niñas de 13 a 18 años si no están vacunadas.
UpToDate ⁷	Recomendada para mujeres de 9 a 26 años.
Advisory Committee on Immunization Practices ¹⁶	Recomendada para las niñas de 11 y 12 años. Se puede comenzar la vacunación a los 9 años. Recomendada para las mujeres de 13 a 26 años si no están vacunadas o lo están de forma incompleta.
National Advisory Committee on Immunization ¹³	Recomendada para mujeres de 9 a 26 años.

los organismos encargados de la vacunación de Estados Unidos (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP), Reino Unido (Joint Committee on Vaccination and Immunisation, JCVI), Canadá (National Advisory Committee on Immunization, NACI) y España (Comisión Nacional de Salud Pública, CNSP). Se revisó el informe público europeo de evaluación de la vacuna realizado por la European Medicines Agency, EMEA². Se consultó la bibliografía citada en las publicaciones seleccionadas.

Se ha restringido la búsqueda a documentos en inglés o castellano y, de las revisiones sistemáticas, a las realizadas en 2006 y 2007.

Se localizaron 18 revisiones sistemáticas potencialmente relevantes. Se excluyeron 13 (76,47%) por ser anteriores a 2006. No se excluyó ninguna por la limitación del idioma. De las 5 revisiones restantes³⁻⁷ ninguna fue excluida por no responder a la pregunta clínica. Sus resultados se resumen en la tabla 1. Se encontraron 28 ensayos clínicos (ECA) potencialmente relevantes; 24 (85,71%) se excluyeron porque no respondían a la pregunta clínica, sus resultados eran análisis intermedios de ECA publicados posteriormente por los mismos autores^{8,9} o porque utilizaban otra vacuna que no está aún autorizada. No se excluyó ninguno por la limitación del idioma. No se excluyó un ensayo de fase IIb de una vacuna monovalente¹⁰, pues empleaba una dosis idéntica de uno de los antígenos

de la vacuna tetravalente actualmente autorizada. Los resultados de los 4 ECA^{2,10,11} que responden a la pregunta clínica se resumen en la tabla 2.

Se encontraron 2 recomendaciones de organismos estatales responsables de vacunaciones: una del ACIP estadounidense (provisional)¹² y otra del NACI canadiense¹³ (tabla 1). En junio de 2007, se volvió a realizar una búsqueda siguiendo la misma metodología, con el fin de actualizar los datos encontrados en la revisión anterior.

TABLA 2 Ensayos clínicos que responden a la pregunta clínica

Ensayo	Sujetos	Vacuna	Tiempo de seguimiento	Variables medidas	Efectividad (IC del 95%)
FUTURE II ^{14,a}	n = 12.167 Mujeres 15-26 años 3 continentes	Tetravalente (6,11,16,18)	3 años	CIN 2-3/AIS	17 (1-31) CIN 2: 22 (3-38) CIN 3: 21 (< 0-38) AIS: 37 (< 0-84)
FUTURE I ^{15,a}	n = 5.455 Mujeres 16-24 años 3 continentes	Tetravalente (6,11,16,18)	3 años	CIN 1-3/AIS	20 (8-31) CIN 1: 25 (12-36) CIN 2: 13 (< 0-34) CIN 3: -9 (< 0-22) AIS: 83 (< 0-100)
Villa LL et al ^{11,b}	n = 552 Mujeres 16-23 años 2 continentes	Tetravalente (6,11,16,18)	3 años (n = 311) 5 años (n = 241)	CIN 1-3 ^c	100 (31-100)
Mao C et al ^{10,d}	n = 2.409 Mujeres 16-23 años Estados Unidos	Monovalente (16)	4 años	CIN 1-3 ^d	83 (62-94) CIN 1 ^c : 92 (68-99) CIN 2 ^c : 69 (< 0-93) CIN 3 ^c : 91 (36-100)

AIS: adenocarcinoma in situ; CIN: neoplasia intracervical cervical; IC: intervalo de confianza; VPH: virus del papiloma humano.

^a Análisis por intención de tratar (todas las mujeres que recibieron al menos una dosis de vacuna o placebo, independientemente de su estado de infección por el VPH o de su citología en el inicio del ensayo).

^b Análisis por intención de tratar (todas las mujeres que recibieron al menos una dosis de vacuna o placebo, sin datos de infección por los serotipos 6, 11, 16 y 18 en el inicio del ensayo).

^c Causadas únicamente por los serotipos incluidos en la vacuna.

^d Análisis por intención de tratar (todas las mujeres que recibieron al menos una dosis de vacuna o placebo, independientemente de su estado de infección por VPH 16 en el inicio del ensayo). El antígeno y su dosis son los mismos que los de la vacuna tetravalente de los ensayos anteriores.

No se encontró ninguna revisión sistemática nueva. Se encontró una publicación con los resultados finales de dos ensayos clínicos^{14,15}, de los que en marzo solamente había resultados de análisis intermedios¹⁰. Se encontró que las recomendaciones del ACIP estadounidense habían dejado de ser provisionales¹² y se habían hecho definitivas¹⁶. Tras analizar los documentos seleccionados (fig. 1), podemos concluir:

1. La vacuna ha demostrado ser eficaz para prevenir la infección persistente por VPH y algunas de las lesiones displásicas causadas por él, concretamente, la neoplasia cervical intraepitelial (CIN) 1 y 2.
2. La vacuna tetravalente previene además la aparición de verrugas genitales.
3. Estos hallazgos hacen pensar que probablemente sea también capaz de prevenir la aparición de cáncer de cérvix, pero no se ha observado todavía dicho efecto en ningún ensayo clínico. Es muy probable que esto se deba a que los pacientes han sido seguidos durante menos tiempo que el que necesita el VPH para producir lesiones malignas^{17,18}, de

modo que es razonable suponer que se observará una reducción en la aparición de cáncer de cérvix en algún momento de los 10 años que está previsto que duren los ensayos clínicos de fase III.

4. También queda por establecer si es necesario administrar dosis de recuerdo periódicamente para mantener la efectividad de la vacuna.

5. En resumen, en el momento actual (junio de 2007), no hay pruebas que demuestren que la vacunación de esta paciente reducirá su probabilidad de tener cáncer de cérvix.

Implicaciones para la práctica clínica

En la aplicación de las actividades preventivas hay que tener un especial cuidado no sólo con la efectividad, sino también con la no maleficencia de las novedades terapéuticas¹⁹. La pregunta clínica nos plantea administrar un tratamiento nuevo a una persona sana, en una situación que no es de emergencia, en una zona de baja prevalencia²⁰ de una enfermedad para la que, además, ya existen medidas preventivas efectivas²¹. En este contexto, la introducción de una novedad preventiva debería basarse en pruebas sólidas. Fabricar una vacuna es un proceso largo, difícil y costoso. Así, el primer ensayo publicado sobre una vacuna para el papilomavirus bovino data de 1988²². Los laboratorios que las desarrollan esperan obtener una legítima rentabilidad por sus esfuerzos investigadores. Sin embargo, es preciso ser cautos con las expectativas que se han generado sobre esta vacuna, basadas en ECA de duración insuficiente y en recomendaciones de grupos de expertos, que en algunos casos presentan conflicto de intereses con los propios laboratorios.

Por el momento no deberíamos dejarnos llevar por el entusiasmo ante lo que, si se aportan las pruebas suficientes, será un importante avance en la prevención del segundo cáncer femenino más frecuente en el mundo²³.

Otras consideraciones, ajenas a los objetivos de este artículo, serían necesarias para valorar las pruebas existentes con el fin de recomendar la inclusión o no de esta vacuna en los calendarios vacunales, tanto autonómicos como nacional. Además de la efectividad que puedan demostrar los ECA en curso^{14,15}, habría que considerar factores como la incidencia y la mortalidad por cáncer de cérvix en nuestro país (inferior a la de países de nuestro entorno)²⁰, la necesidad de 3 dosis para la primovacuna, el desconocimiento de la necesidad de revacunación y el elevado coste actual de la vacuna (aproximadamente, 360 euros las 3 dosis). Asimismo, si la vacuna se demostrara realmente efectiva para reducir la prevalencia de cáncer de cérvix, el valor predictivo de la prueba de Papanicolaou también disminuiría, de modo que podría ser necesario cambiar los métodos de detección precoz por otros más sensibles y más caros (prueba del VPH). Todo esto debería evaluarse en análisis de coste-efectividad y coste-oportunidad antes de efectuar recomendaciones poblacionales.

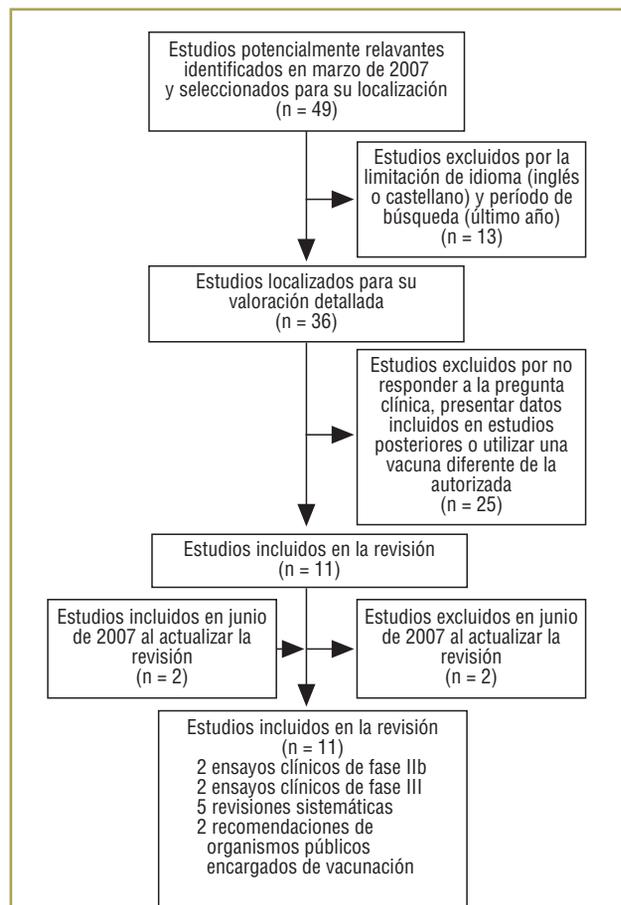


FIGURA 1

Revisión clínica de estudios y/o artículos sobre la vacuna contra el papilomavirus humano.

Conclusiones

Si nos ceñimos estrictamente a las pruebas y no a meros postulados, la vacuna contra el VPH autorizada no ha demostrado reducir el riesgo de cáncer de cérvix en pacientes como la que nos ha llevado a la realización de esta revisión.

Bibliografía

- Mintzes B. Disease mongering in drug promotion: do governments have a regulatory role? *PLoS Med.* 2006;3:e198 [Epub 2006 Abr 11].
- Gardasil. European public assessment report. Scientific discussion [citado 7 Mar 2007]. Disponible en: www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/070306en6.pdf
- Pichon-Rivière A, Augustovski F, Alcaraz A, Bardach A, Colantonio L, García S, et al. Eficacia de la vacuna para el virus del papiloma humano (HPV). Buenos Aires: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Documentos de evaluación de tecnologías sanitarias. Informe de respuesta rápida 86. 2006 Oct [citado 7 Mar 2007]. Disponible en: www.iecs.org.ar/iecs-visor-publicacion.php?cod_publicacion=510
- Schmiedeskamp MR, Kockler DR. Human papillomavirus vaccines. *Ann Pharmacother.* 2006;40:1344-52.
- Committee on Adolescent Health Care; ACOG Working Group on Immunization. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion No. 344: Human papillomavirus vaccination. *Obstet Gynecol.* 2006;108:699-705.
- American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Recommended immunization schedules for children and adolescents—United States, 2007. *Pediatrics.* 2007;119:207-8.
- Harper DM. Human papillomavirus vaccines. *UpToDate Online* 15.1. Waltham (MA): UpToDate (Estados Unidos). C2007 [actualizado 8 Sep 2006; citado 7 Mar 2007]. Disponible en: www.utdol.com
- Villa LL, Costa RL, Petta 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 randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* 2005;6:271-8.
- Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine.* 2006;24:5571-83.
- Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2006;107:18-27. Erratum in: *Obstet Gynecol.* 2006;107:1425.
- Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer.* 2006;95:1459-66.
- Advisory Committee on Immunization Practices. ACIP provisional recommendations for the use of quadrivalent HPV vaccine. 2006 Jun [citado 7 Mar 2007]. Disponible en: www.cdc.gov/nip/recs/provisional_rec/hpv.pdf
- National Advisory Committee on Immunization. Statement on human papillomavirus vaccine. *Can Commun Dis Rep.* 2007;33:1-32.
- FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 2007;356:1915-27.
- Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med.* 2007;356:1928-43.
- Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization and Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2007;56:1-24.
- Hunter MI, Holschneider CH. Cervical intraepithelial neoplasia: Etiology, diagnosis, and natural history. *UpToDate Online* 15.1. Waltham (MA): UpToDate (Estados Unidos). C2007 [actualizado 20 Oct 2006; citado 7 Mar 2007]. Disponible en: www.utdol.com
- Schiffman M, Castle PE. The promise of global cervical-cancer prevention. *N Engl J Med.* 2005;353:2101-4.
- Spier RE. Ethical aspects of vaccines and vaccination. *Vaccine.* 1998;16:1788-94.
- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide.* IARC CancerBase No. 5. version 2.0, IARC Press, Lyon, 2004 [citado 7 Mar 2007]. Disponible en: www-dep.iarc.fr
- Marzo-Castillejo M, Bellas-Beceiro B, Nuin-Villanueva M, Cierco-Peguera P, Moreno-Baquerano M, Rubio-Toledano L. Grupo de Prevención del Cáncer del PAPPs. Actualizaciones 2005. *Aten Primaria.* 2005;36 Supl 2:S47-65.
- Pass F. Vaccines for latent viruses. *J Am Acad Dermatol.* 1988;18:224-6.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:74-108.