

# La incierta prevención del cáncer de cuello de útero con la vacuna contra el Virus del Papiloma Humano<sup>1</sup>

JUAN GÉRVAS\*

*En 2007 se ha comercializado de la vacuna contra el virus del papiloma humano, con la que se propone vacunar a niñas de 11 y 12 años para la prevención primaria del cáncer de cuello de útero, dada la fuerte asociación entre el cáncer y algunos tipos oncogénicos del virus. La vacuna ha sido rápidamente incluida en los calendarios vacunales de la mayoría de los países desarrollados. En este texto se revisa el fundamento científico de dicha decisión. Son puntos clave: la ausencia de cambios en la epidemiología de la infección, la estabilidad o disminución de la incidencia y mortalidad del cáncer de cuello de útero, la falta de correlación entre respuesta inmunitaria serológica y la inmunidad natural, el impacto de la vacuna en la ecología del virus, las evaluaciones coste-efectividad que dependen de la duración desconocida de la inmunización, la dependencia excesiva de la investigación financiada por la industria farmacéutica, y la necesidad de mantener la citología de cribado. Se precisaría más tiempo e información antes de introducir la vacunación en el calendario vacunal.*

**Palabras-clave:** Vacunas, Virus del papiloma humano, Evaluación.

## ONCE PREGUNTAS BÁSICAS (SIN RESPUESTA CONCLUYENTE)

Con un ímpetu frenético, sin parangón en el campo vacunal, la vacuna contra el virus del papiloma humano se ha incluido en los calendarios vacunales de casi todos los países

europeos, Alemania, Austria, Bélgica, Dinamarca, España, Grecia, Holanda, Italia, Luxemburgo, Reino Unido, Suecia y Suiza<sup>1</sup> y en otros desarrollados como Australia, Canadá y EEUU.

¿Indica la unanimidad lógica y certeza científica? No. La prevención es campo aparte, como se deduce de otros casos; por ejemplo, respecto al cribado de la displasia del desarrollo de caderas en el recién nacido.<sup>2</sup>

En el caso de la vacuna contra el virus del papiloma humano existen dudas razonables acerca de la racionalidad de la decisión de su inclusión en el calendario vacunal. Al me-

nos hay once preguntas básicas sin respuesta concluyente, que hacen dudar de la oportunidad de la aprobación del nuevo calendario:

1. ¿Hay cambios recientes en lo que respecta a la infección por virus del papiloma humano? No. De hecho, desconocemos su historia natural. Es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente y la más benigna (el 90% de las infecciones curan espontáneamente).<sup>3</sup> Seguimos sin saber por qué algunas infecciones son persistentes y cancerígenas (al cabo de 20-30 años provocan cáncer de cuello de útero).
2. ¿Hay cambios en los países desarrollados de la epidemiología del cáncer de cuello de útero que lo justifiquen? No. Por ejemplo, en España la incidencia se mantiene estable y baja, así como la mortalidad (respectivamente, de 7,11 y de 2,4 casos por 100.000 mujeres y año).<sup>4</sup> En EEUU disminuye, y cada año hay unos 11.100 nuevos casos y unas 3.700 muertes por cáncer de cuello de útero.<sup>3</sup>
3. La inmunidad natural, ¿conlleva la presencia de anticuerpos en sangre? No. La cifra de anticuerpos en sangre es muy baja o inexistente (en la mitad de los casos) en las mujeres inmunes naturalmente. La infección no conlleva viremia (la replicación vírica se produce en la superficie epitelial, muy lejos de la células presentadoras de antígeno y de los macrófagos).<sup>5</sup> Desconocemos en detalle la respuesta inmunológica normal, pero es muy efectiva. Además, no se ve afectada por la re-exposición debida a la actividad sexual continuada.
4. La vacuna, y re-vacuna, provoca la presencia en sangre de anticuerpos, en dosis de hasta veinte veces las máximas normales,

1. Este texto se basa en la presentación del autor: "La prevención del cáncer de cuello uterino desde la atención primaria de salud", el 30 de Agosto de 2007, en el seminario "Vacunar contra el virus del papiloma humano: implicaciones de una decisión", celebrado en la Universidad Internacional Menéndez Pelayo, Santander (España).  
\*Médico de Canencia de la Sierra, Garganta de los Montes y El Cuadrón (Madrid) España  
Equipo CESCA, Madrid, España

pero ¿existe relación demostrada entre el nivel de anticuerpos y la eficacia de la vacuna? No. No hay correlación inmunológica demostrada. Ignoramos el mecanismo de acción de la vacuna. Se supone que los anticuerpos en sangre ayudan a eliminar los virus en la superficie epitelial, pero no sabemos cómo.<sup>3,6</sup> La inmunidad natural es celular, no serológica.

5. Si la vacuna elimina los virus, ¿puede tener un doble efecto, beneficioso y perjudicial? Sí. Por ejemplo, la vacuna disminuye las infecciones persistentes y las lesiones pre-malignas *causadas por los virus contra los que se vacuna* (beneficioso). Pero si eliminase otros virus del papiloma humano no sabríamos cómo valorarlo. Por ejemplo, la co-infección con los tipos 6 y 11 (bajo riesgo oncológico) disminuye naturalmente la posibilidad de ser infectado por el tipo 16 (alto riesgo oncológico).<sup>7</sup> En general se acepta que *la vacuna evita la presencia o actividad de los virus contra los que vacuna*. Por ello cambia la “ecología” del cuello uterino y alrededores, y hay datos<sup>8</sup> que sugieren un efecto de “nicho vacío”, que permite la proliferación de otros virus de alto riesgo oncológico, o la transformación de los de bajo riesgo.
6. ¿Se ha demostrado su efectividad? No; no se tienen datos sobre su resultado en la práctica clínica diaria, ni siquiera ensayos clínicos con resultados en salud en las niñas en que se propone la vacunación. Se tienen datos de eficacia de casi el 100% (resultados de ensayos clínicos para los que cumplen todas las condiciones ideales, muy diferentes de la clínica diaria), *para lesiones asociadas a los virus contra los que se*

*vacuna*, en mujeres de 16 a 26 años, generalmente blancas, sanas, de países desarrollados y educadas.<sup>8-12</sup> Cuando se tiene en cuenta “la intención de tratar” (se incluyen todos los pacientes participantes en los ensayos, aunque no hayan cumplido las condiciones ideales) la eficacia baja al 50%,<sup>8-12</sup> y si se incluyen *las lesiones no asociadas a los virus contra los que se vacuna*, la eficacia baja hasta el 17%.<sup>9</sup>

7. ¿Se sabe cuánto dura la inmunidad? No, no se sabe. Lo máximo demostrado son cinco años. Si la inmunidad decae, se podría precisar de una re-vacunación cada cierto tiempo. Además del gasto y complicaciones que ello implica, no sabemos si al ceder la inmunidad artificial se debilitaría la inmunidad natural y habría infecciones oncogénicas más graves y agresivas (algo parecido sucede con la vacunación contra la varicela).<sup>5,10</sup>
8. ¿Se ha determinado el coste-efectividad de la vacuna? Sí. Pero se asumen condiciones no demostradas. Especialmente respecto a la efectividad y respecto a la duración de la vacuna. De hecho, en condiciones muy probables, si la inmunidad provocada por la vacuna dura menos de treinta años, y si la efectividad es del 70%, en Canadá, el coste-efectividad es nulo. Es decir, habría que vacunar a infinitas niñas para evitar un caso de cáncer de cuello de útero.<sup>13</sup>
9. ¿Sirve en mujeres que ya han iniciado la actividad sexual? No. Las mujeres se contagian al comienzo de la actividad sexual. La eficacia (ensayos clínicos, condiciones ideales) es muy baja en mujeres que ya han iniciado la actividad sexual, de alrededor del

17%.<sup>8,14</sup> Es una vacuna profiláctica (que evita el contagio), no terapéutica (que elimine el virus de las células epiteliales).<sup>3,8</sup>

10. ¿Hay ensayos clínicos y estudios independientes, no financiados o promovidos por la industria farmacéutica? No, o son irrelevantes. El grueso de la investigación sobre la vacuna contra el virus del papiloma humano ha dependido, depende y dependerá de la industria que fabrica dichas vacunas.<sup>8</sup> Se ignora porqué los gobiernos de los países desarrollados han renunciado a tener un papel activo en el conjunto de la salud sexual, y se reservan sólo el papel pasivo de “pagador” de la vacuna.
11. ¿Se precisa mantener el programa actual de detección precoz del cáncer de cuello de útero? Sí. Los actuales programas de cribaje con la citología (Papanicolau) tienen graves problemas de cobertura y fundamento científico, pero la vacuna no los evita, pues combate sólo dos de los quince virus oncogénicos. No sabemos en qué forma se modificará la sensibilidad y especificidad del cribaje.<sup>3,5</sup>

## LA INFECCIÓN

El virus del papiloma humano se transmite por contacto, por abrasión de la piel (no por los fluidos sexuales), durante las relaciones sexuales. Es, pues, una enfermedad de transmisión sexual, la más frecuente y más inocua.<sup>3</sup> El uso del preservativo disminuye el contagio sexual, pero no lo elimina.<sup>3</sup> A mayor promiscuidad, mayor probabilidad de infección.

Algunos tipos de virus del papiloma humano tienen capacidad oncogénica, y provocan mitosis sin con-

trol, displasia, carcinoma in situ, y cáncer de cuello de útero. El virus es causa necesaria, pero no suficiente. La edad, la pobreza, el tabaquismo, la paridad, la coexistencia con otras enfermedades de transmisión sexual, la inmunodepresión y otros factores desconocidos son clave para el desarrollo de la enfermedad.<sup>15</sup>

Las mujeres se contagian al comienzo de sus relaciones sexuales coitales, pero en la mayoría de los casos la infección se elimina por medios naturales, espontáneamente. No sabemos mucho de la historia natural, pero la tasa de infección es máxima en la primera juventud y regresa a partir de los treinta años. La inmunidad no se asocia a la presencia de anticuerpos, sino a la inmunidad celular.<sup>5</sup> Importa la infección que se mantiene.<sup>3,5,15,16</sup> La capacidad oncogénica de la infección permanente es lenta; lleva hasta diez años el producir lesiones precancerosas, y otros diez años el producir carcinoma in situ. Aunque hay más de 150 virus del papiloma humano, sólo unos quince tienen capacidad oncogénica alta. Destacan entre ellos los virus 16 y 18, responsables del 70% de los carcinomas de cuello de útero.<sup>17</sup>

La prevalencia mundial varía con la edad, la cultura y la pobreza de la población. Las cifras más altas se dan en Haití, el país más pobre del mundo. Entre mujeres con citologías normales, las tasas mundiales medias son del 10%. La prevalencia más alta se da en África (media del 22%). En Europa la tasa está en torno al 8%.<sup>18</sup> En estas mujeres sanas, el virus más frecuente es el 16 (2,5%). España es de los países del mundo con menor prevalencia de la infección por el virus del papiloma, en torno al 3% en mujeres de más de 30 años, aunque no existe ningún estudio nacional de base pob-

lacional.<sup>4,15</sup> Superan en mucho esa tasa las prostitutas, las mujeres encarceladas, y las mujeres con SIDA.<sup>15</sup>

### LA MAGNITUD DEL PROBLEMA (ESPAÑA COMO EJEMPLO)

En España hay unos 2.000 casos de cáncer de cuello de útero al año, y unas 600 muertes por esta causa.<sup>19</sup> Es decir, el 99,7% de las mujeres que mueren en España no muere por cáncer de cuello de útero.

En España la mortalidad anual es de unas 2 mujeres por cada cien mil.<sup>19</sup> Hay gran variabilidad entre comunidades autónomas, con mayor incidencia en las regiones costeras e insulares turísticas, quizá por la mayor promiscuidad asociada al turismo.

La mortalidad por cáncer de cuello de útero ha disminuido en España, el 0,7% anual entre 1986 y 2000. Pero en las mujeres de 20 a 39 años ha aumentado.<sup>17</sup>

La edad media del diagnóstico del cáncer de cuello de útero en España es de 48 años. La edad media de muerte, de 60 años. La supervivencia a los cinco años, del 69%.<sup>17</sup>

### LA PREVENCIÓN SECUNDARIA

La citología de cuello de útero es el método más antiguo de cribado que existe, el primero que se implantó (en 1941). Es, también, el menos evaluado científicamente (faltan ensayos clínicos aleatorizados y enmascarados que demuestren su eficacia).<sup>20</sup> En los países con baja prevalencia de cáncer de cuello de útero se acentúan los problemas, por la baja sensibilidad.<sup>4, 21</sup> Esto conlleva bajo valor predictivo. Por ejemplo, en un grupo de 10.000 mujeres de 30 a 65 años, con tres o más citolo-

gías consecutivas, no habrá ningún cáncer de cuello de útero, aunque sí cinco displasias; el Papanicolaou (la citología) dará 303 resultados anormales, de los que 298 serán falsos positivos (valor predictivo del 1%).<sup>22</sup>

En España es muy popular la citología, y el 75% de las mujeres se hace una al menos cada tres años.<sup>17</sup> Sin embargo, nunca se ha demostrado su efectividad.<sup>23</sup> Se realizan unos diez millones de citologías anuales en España.<sup>24</sup> Se aplica en exceso peligroso (por los falsos positivos, especialmente) a las mujeres que menos lo necesitan (sanas, jóvenes, cultas, ricas, urbanas). Finalmente, en España cuatro de cada cinco mujeres con cáncer de cuello no se ha hecho citología. Así, entre las 600 muertes anuales por cáncer de cuello de útero, no se había hecho citología al 80% de las mujeres.<sup>23</sup>

La clasificación de las citologías lleva a gran confusión a las mujeres y a los médicos generales /de familia. La displasia leve, LSIL, antiguamente conocido como CIN 1, es totalmente irrelevante, una variación de la normalidad, no patológica, demostración de infección viral que se resuelve por sí misma.<sup>4</sup> El HSIL, displasia de alto grado, agrupa los previos CIN 2 (displasia moderada) y CIN3 (displasia grave y carcinoma in situ). El primero (CIN2), es una displasia moderada que hasta en el 40% cura espontáneamente.<sup>8</sup> Al diagnosticar HSIL (SIL de alto grado) se mezclan displasias de muy distinto pronóstico.

Los nuevos métodos de determinación previa del ADN de virus del papiloma humano permitirían excluir de las citologías a todas las mujeres que den negativo y tengan más de 30 años.

Las propuestas de cambios en el programa de cribado de cáncer de

cuello de útero en el siglo XXI siguen con las mismas carencias de base experimental que en el siglo XX (no hay ensayos clínicos al respecto, sólo “consensos” y “expertos”). En cualquier caso, la introducción de la vacuna no evitará los programas de cribado, puesto que sólo elimina dos de los quince virus oncogénicos.

### LA VACUNA

La vacuna contra el virus del papiloma humano, tiene actualmente dos presentaciones, tetravalente (contra el carcinoma y contra las verrugas genitales) y bivalente (contra el carcinoma).<sup>3,5,6,16,17</sup> En ambos casos se vacuna contra dos de los quince virus de alto poder oncogénico, los tipos 16 y 18.

Es una vacuna “profiláctica”, no terapéutica (evita la infección, no la cura).<sup>3</sup> Se vacuna contra la cápsula, no contra las proteínas oncogénicas. No se modifica la inmunidad celular (que permite eliminar las células infectadas), tan sólo se producen anticuerpos (que se supone eliminan el virus de la superficie del cuello del útero).

Se recomienda en niñas de 9 a 12 años.

Se administra por inyección intramuscular.

Son tres dosis, con cierta flexibilidad en su calendario.

Se ha demostrado su posible administración simultánea con la vacuna contra el virus de la hepatitis B.

Lleva como adyuvante el hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo.

No lleva timerosal (ni mercurio, por tanto).

No se ha demostrado problema alguno en casos de sobredosis.

Es compatible con los anticonceptivos orales.

No se ha demostrado daño en caso de embarazo, ni de lactancia, pero no se recomienda su administración en estos casos (infrecuentes, además, en las edades recomendadas). Se ha encontrado un aumento del número de abortos en las vacunadas.<sup>9</sup>

Tiene buena inmunogenicidad, y se alcanzan niveles en sangre hasta veinte veces los normales en las mujeres espontáneamente inmunes.<sup>5</sup> No sabemos la correlación entre las cifras de anticuerpos en sangre y la eficacia de la vacuna.<sup>3,16,25</sup> Desconocemos, pues, el resultado del binomio seroconversión-protección.

Su eficacia está demostrada a) con resultados intermedios, no finales (disminución de displasias, no de cánceres de cuello de útero ni de muertes por el mismo), b) con resultados que no distinguen entre CIN2 y CIN3, c) en grupos muy seleccionados en ensayos clínicos, y d) con mujeres de 16 a 26 años.

No está demostrada su eficacia en el grupo de población que se propone vacunar, niñas de 9 a 12 años. En este caso sólo se ha demostrado su capacidad inmunogénica (producción de anticuerpos en sangre).<sup>3,5,16</sup>

No está demostrada su eficacia en varones.<sup>10,12</sup>

Está demostrada su ineficacia en mujeres no vírgenes.<sup>8,14</sup>

No hay datos de efectividad (en la práctica habitual, en población general).<sup>10,12</sup>

La duración demostrada de su eficacia es de cinco años.<sup>10,12</sup> Pero, en general, se da por hecho que dura toda la vida. La duración es crucial en los cálculos de coste-efectividad. En los cálculos matemáticos sobre efectividad y coste (hechos en Canadá, con el triple de prevalencia de infección que en España) si la duración de la inmunidad no es toda la

vida sino treinta años, o menos, a) las posibilidades preventivas del cáncer de cuello de útero se reducen a la décima parte (bajan del 61% al 6%), b) el número necesario de niñas a vacunar para evitar un caso (no una muerte) de cáncer de cuello de útero pasa de 324 a 9.088, y c) el coste pasa de unos 100.000 euros a unos 3.000.000 de euros por cáncer evitado (no por muerte evitada).<sup>13,26</sup> Si se dan las circunstancias, muy previsibles, de efectividad 70% y duración menor de 30 años, el coste-efectividad es cero, lo que exigiría vacunar a infinitas niñas para evitar un caso de cáncer.<sup>13</sup> Los estudios coste-efectividad están muy limitados por la carencia de información clave, por la inconsistencia de las medidas de salud y especialmente por las dudas acerca de la duración de la vacuna.<sup>13,26,27</sup>

En EEUU, donde el cáncer de cuello de útero es muchísimo más frecuente que en España, se ha calculado que la vacuna podría añadir al conjunto de la población de mujeres vacunadas unos cuatro días de vida ajustados por calidad.<sup>28</sup>

Cabe la posibilidad de que la inmunidad contra los virus 16 y 18 dé mayores oportunidades a otros tipos del virus, que aprovechen el “nicho vacante”.<sup>7,8,16,25,27</sup> En ese sentido apunta algún dato de uno de los ensayos clínicos.<sup>8,14</sup> No hay muchos datos al respecto, pues desconocemos el impacto de la vacuna en la historia natural de la infección.<sup>3,27</sup>

Los efectos adversos en los ensayos clínicos fueron frecuentes y sin importancia (dolor en el punto de la inyección, por ejemplo). Pero sólo se ha empezado su aplicación generalizada, a toda la población. En EEUU, sobre 7 millones de dosis administradas en seis meses, a 30 de junio de 2007, se habían declarado 2.531 posibles efectos adversos (in-

cluyendo siete muertas, y 13 casos de polineuritis de Guillain Barré; las primeras parecen no tener asociación con la vacuna, y sólo se han confirmado dos Guillain Barré probablemente inducidos por la vacuna). El 4% de los efectos adversos se dio en mujeres (y varones!) fuera de la población de vacunación recomendada; desde niñas de 3 meses de edad a ancianas de 77 años. Los efectos adversos fueron más graves cuando se asoció la vacuna contra el papiloma a la vacuna contra la meningitis.<sup>29</sup>

La efectividad de la vacuna y las estrategias de su aplicación dependen de sus objetivos.<sup>10</sup> No sabemos los objetivos del Ministerio de Sanidad en España, (ni de las Consejerías de las Comunidades Autónomas) al respecto. Se puede pretender: 1) evitar la infección en las vacunadas, 2) erradicar la infección en la población (exigiría vacunar a los varones), 3) evitar las displasias, 4) evitar el cáncer invasivo, y/o 5) evitar la mortalidad por cáncer de cuello de útero.

En España y en los países desarrollados de la OCDE el gasto público en salud pública es apenas el 2% del total, incluyendo las vacunas.<sup>30,31</sup> Si se introduce la nueva vacuna contra el virus del papiloma humano, a unos 350 euros las tres dosis, habrá que destinar la mitad de dicho 2% para su compra (sin contar los gastos de organización y tiempo de profesionales clínicos). Por ejemplo, el conjunto de las 11 vacunas incluidas en el calendario vacunal de Cataluña tienen un coste total de 235 euros.<sup>24</sup>

### ALGUNAS CUESTIONES GENERALES

La vacuna contra el virus del papiloma humano es la primera que se

refiere a una conducta personal sexual. No sabemos en qué forma afectará a la percepción del riesgo en ambos sexos y en las distintas formas de sexualidad humana.<sup>10,16,32,33</sup> Aunque la hepatitis B también se transmite por vía sexual, es enfermedad que tiene otros muchos mecanismos de contagio, de forma que no se pueden comparar las vacunas respectivas.

El impacto esperable en salud de la población es menor, por la baja mortalidad por cáncer de cuello de útero. Por ejemplo, es seis veces más probable morir por ingesta diaria de aspirina, o por ir en coche.<sup>34</sup>

Asombra el entusiasmo y el apoyo a favor de la vacuna de organizaciones políticas conservadoras (el Partido Popular en España, y los grupos que le apoyan, siendo banderín la Comunidad de Madrid, cuyo entonces consejero de sanidad, Lamela, ya anunció en marzo de 2007 que se incluiría la vacuna en el calendario cuando se aprobase), ante una vacuna que tiene que ver con conductas sexuales que habitualmente rechazan o reprueban (ni las mujeres vírgenes ni las que tengan pareja monógama perfecta se infectarán nunca). La vacunación reconoce, *de facto*, que la promiscuidad sexual es la norma, no la excepción.

También sorprende el interés de grupos políticos no relacionados con la salud, que han promovido la comercialización y aplicación de la vacuna. Por ejemplo, la Comisión Mixta Congreso-Senado sobre Derechos de la Mujer e Igualdad de Oportunidades, que al inicio de 2007 instó por unanimidad al Gobierno a favor de la vacuna y de su comercialización.

En EEUU ha sido muy comentado el caso del gobernador del estado de Tejas, republicano, que ordenó la vacunación obligatoria. Se de-

mostró posteriormente su conflicto de interés con la industria farmacéutica productora de la misma.<sup>32,35</sup> Esa misma industria financia un grupo de legisladoras de todos los estados estadounidenses, *Women in Government*.<sup>35</sup> En España sobre estas cuestiones no sabemos nada.

Las vacunas son un tesoro sanitario, lo que más ha hecho por la salud de la población tras la educación general obligatoria y el suministro y depuración del agua potable. Las primeras tenían una eficacia y efectividad asombrosa. Por ejemplo, ante la difteria, que podía matar a uno de cada cinco pacientes en las epidemias. O ante el sarampión, con sus cientos de miles de casos anuales, y una muerte por cada 2.500 pacientes, y una encefalitis cada 1.000.<sup>36</sup> La vacuna contra el virus del papiloma humano es bien distinta. Su bajo impacto en salud, como el de otras nuevas vacunas, puede contribuir al desprestigio de las vacunas en general.<sup>36-38</sup>

Ya hay problemas reales con las vacunas como la de la gripe (Guillain Barré), la triple vírica (trombocitopenia), la anti-neumocócica (selección de nuevos serotipos agresivos), la anti-varicela (agotamiento de la seroconversión y presentación tardía de casos más graves) y la inyección de mercurio (por el uso de timerosal como conservante; hasta 37 microgramos con el calendario vacunal en conjunto).<sup>10, 39-42</sup> Y hay problemas "imaginarios", pero graves, como la asociación del autismo con la triple vírica, o la esclerosis múltiple con la de la hepatitis B, o la colitis ulcerosa con la vacuna contra el sarampión.<sup>43-45</sup> Conviene ser cautos y prudentes con las nuevas vacunas, para no perder "el tesoro" sanitario que representa el conjunto previo.<sup>36-38</sup> Son muchos los padres (y profesionales) que empiezan a

pensar que habría que simplificar el calendario vacunal obligatorio, para dejarlo en lo esencial, sobre todo ante infecciones como las de transmisión sexual, que conllevan decisiones de conducta individual y que no aportan “inmunidad de grupo” (sólo se defiende al que se vacuna, no al conjunto de la población, como se logra con otras vacunas, tipo anti-sarampión).<sup>32,33,36,37</sup>

Por otra parte, sorprende que una vacuna del siglo XXI se aplique mediante inyección, cuando las inyecciones han prácticamente desaparecido en atención primaria. Necesitamos nuevas vías de administración.<sup>37,38</sup>

También necesitamos calendarios vacunales más científicos, basados en la efectividad probada, y al menos “europeos” (una recomendación de la Unión Europea acerca de calendario, agrupación de vacunas y demás, basado en hechos, en conocimientos empíricos).<sup>37</sup>

Se precisan, además, estudios de investigación de servicios para conocer el impacto de los calendarios vacunales en el trabajo y organización de la práctica clínica diaria. Sobre ello apenas sabemos nada.

Necesitamos un sistema de monitorización de la vacunación y de sus efectos adversos. De hecho, la autorización de la vacuna por la Unión Europea ha supuesto la exigencia del establecimiento de un Plan de Gestión de Riesgo, con seguimiento a corto plazo (datos de EEUU), y a largo plazo (datos sobre impacto en cáncer con el registro nórdico de tumores, y datos sobre embarazos, de Canadá, EEUU y Francia).<sup>6</sup>

Es urgente mejorar la política global en torno a los problemas que conlleva la sexualidad (enfermedades asociadas, violencia, embarazos no deseados y abortos, por ejemplo).<sup>10,16</sup>

Es muy imprudente hablar de “vacuna contra el cáncer”, o “contra el cáncer de útero”, o “contra el cáncer del cuello de útero”, como se ha hecho. Es falso. Es la vacuna contra el virus del papiloma humano (contra una proteína de su cápsula, para ser exactos). Si el Ministerio de Sanidad, las asociaciones científicas médicas y algunos profesionales abren la puerta a las “vacunas contra el cáncer” están abriendo las puertas a esas vacunas de charlatanes que se venden y difunden por Internet y otros medios alternativos, para enfermos terminales. De paso se desprestigia el verdadero esfuerzo contra el cáncer a través de vacunas, como es el caso en el melanoma.<sup>46</sup>

El mercado vacunal ha pasado en apenas unos años del abandono, por su escaso rendimiento comercial (hemos llegado al desabastecimiento, tanto en España como en otros países), a una actividad febril, especialmente en torno al cáncer y a las vacunas personalizadas. En los seis primeros meses del 2007 Merck, la compañía fabricante de la primera vacuna (tetraivalente) autorizada y aplicada ha tenido beneficios en este campo de 2.000 millones de dólares, equivalente al total de 2006, y casi el doble que en todo 2005.

Resultan científicamente poco entendibles las decisiones del Ministerio de Sanidad español, y las prisas del mismo, de las distintas consejerías autonómicas y de otros países desarrollados. También resultan sorprendentes las declaraciones y “consensos” de asociaciones científicas médicas. Algunas veces son increíbles por su sobre-simplificación y banalización. Por ejemplo, cuando se cita de continuo la cifra de medio millón de casos nuevos y un cuarto de millón de mujeres muertas al año por cáncer de cuello de útero, cuando esas cifras se refieren al mundo

entero, especialmente al mundo pobre y en desarrollo.<sup>4</sup> A cambio, con mucha frecuencia se olvidan los problemas éticos y morales que conlleva la inclusión de la vacuna en el calendario obligatorio.<sup>16,32,33</sup>

Para terminar, conviene que los profesionales de atención primaria “protejamos” a las niñas y adolescentes, hasta ahora sanas y no necesitadas de más cuidados que el verlas crecer. La medicalización anexa a su vacunación “contra el cáncer” puede dar pie a la implantación de “unidades de menarquia”. Es un aviso para navegantes que ya di hace casi una década y que ahora sobrevuela como realidad cercana amenazante.<sup>47</sup> Por otra parte, nada impediría que se pidiera el consentimiento informado a las adolescentes y/o a los padres, puesto que se trata de vacunar “contra las consecuencias” de una conducta individual.<sup>32,33,48</sup>

## CONCLUSIONES

Desconocemos mucho, y esencial, sobre la historia natural del cáncer de cuello de útero.

Los datos sobre eficacia no han demostrado que la vacuna contra el virus del papiloma humano disminuya la incidencia y/o la mortalidad del cáncer de cuello de útero.

No hay datos publicados que avalen la efectividad de la vacunación contra el virus del papiloma humano.

No hay razones científicas que avalen la urgencia por vacunar.

No se han definido los objetivos de la vacunación.

No sabemos el impacto sobre la percepción del riesgo de enfermedades de transmisión sexual.

Vamos de extrapolación en extrapolación (de primera juventud a ado-

lescencia, de seroconversión a eficacia, de resultados intermedios a resultados finales, de duración probada de cinco años a supuestos de por vida) y con ello se pierde en seguridad y en ciencia.

Conviene la prudencia para no errar ni generar expectativas excesivas, temores y/o desconfianza en la población.

Si las autoridades políticas introducen la vacunación, es fundamental que los profesionales y la población conozcan sus beneficios y riesgos. En último término, cabría plantear el consentimiento informado a las adolescentes. Sin olvidar la necesidad de estudios que permitan valorar a corto y largo plazo el impacto y la seguridad de tal decisión.

### CONFLICTO DE INTERESES Y OTRAS CUESTIONES

Ningún conflicto de interés, más allá del deseo de ofrecer lo mejor a mis pacientes de Canencia de la Sierra, Garganta de los Montes y El Cuadrón (Madrid), España.

La institución pública en la que trabajo como médico rural es totalmente inocente del contenido del texto. El tiempo para obtener la información y escribir el texto es tiempo no clínico, tiempo libre del firmante.

He manejado la mejor información publicada y accesible del mundo, tanto en España como en EEUU, Canadá y otros países desarrollados. Pudiera haber algún error menor, pues soy médico general, no especialista en vacunas. Cualquier error estoy presto a corregirlo, pero puedo sostener y sostengo que no hay errores mayores.

En 2001 organicé y mantuve en España una campaña sobre la vacuna anti-neumocócica, que se pre-

tendía introducir sin base científica.<sup>40,49</sup> En 2006 y 2007 los resultados en EEUU y en España confirman lo oportuno de mi campaña, pues la comercialización de dicha vacuna ha cambiado el patrón de serotipos, y no se ha conseguido el descenso esperado en las enfermedades invasivas por neumococos ya que la eliminación de las cepas contra las que se vacuna deja libre el campo para el desarrollo de otras (efecto "nicho vacío").<sup>41,50</sup> Un fracaso caro, y a costa de la salud de los niños y del descrédito de las vacunas.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Vacuna.org. Calendario de vacunación. Europa. Disponible em: URL: [http://www.vacunas.org/index.php?option=com\\_content&task=view&id=2472&Itemid=336](http://www.vacunas.org/index.php?option=com_content&task=view&id=2472&Itemid=336) [accedido em 13/10/2007].

2. Gervas J, Pérez Fernández M, González de Dios J. Problemas prácticos y éticos de la prevención secundaria: a propósito de dos ejemplos en pediatría. *Rev Esp Salud Pública* 2007 jul-ago; 81 (4): 345-52.

3. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chessm H, Unger E; for the ACIP. Quadrivalent Human Papilloma Virus Vaccine. *MMWR Recomm Rep*. 2007 Mar 23; 56 (RR-2): 1-24.

4. Galceran J, Marcos R, Izquierdo A, Borrás J. Carcinoma invasor y lesiones premalignas del cuello uterino en los registros poblacionales: utilidad y limitaciones. In: Sanjosé S, García A, coordinadoras. Madrid: Sociedad Española de Epidemiología; 2006. p. 15-29.

5. Navarro-Alonso JA, Bernal-González PJ, Pérez-Martín JJ. Interrogantes en la introducción de la vacuna frente al virus del papiloma humano en los calendarios sistemáticos. *Med Clín (Barc)* 2007 jun 9; 129 (2): 55-60.

6. EMEA. EPARS for authorised medicinal products. Gardasil. Disponible em: URL : [http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/gardasil/gar-](http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/gardasil/gar)

[dasil.htm](#) [accedido em 13/10/2007].

7. Hughes JP, Garnett GP, Koutsky L. The theoretical population-level impact of a prophylactic human papilloma virus vaccine. *Epidemiology* 2002 Nov; 13(6): 361-9.

8. Sawaya GF, Smith-McCune K. HPV vaccination: more answers, more questions. *N Engl J Med* 2007 May 10; 356 (19): 1991-3.

9. Kahn JA, Burk RD. Papillomavirus vaccines in perspective. *Lancet* 2007 Jun 30; 369 (9580): 2135-7.

10. Lippman A, Melnychuk R, Shimmin C, Boscope M. Human papillovirus, vaccines and women's health: questions and cautions. *CMAJ* 2007 Aug 28; 177 (5): 484-7.

11. Joura EA, Leodolter S, Hernández-Ávila M, Wheeler CM, Pérez G, Loutsky LA, et al. Efficacy or quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulvar and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007 May 19; 369 (9574): 1693-702.

12. Rabout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ* 2007 Aug 28; 177 (5): 469-79.

13. Brisson M, Van de Velde N, De Wals P, Boily MC. Estimating the number needed to vaccinate to prevent diseases and death related to human papillomavirus infection. *CMAJ* 2007 Aug 28; 177 (5): 464-8.

14. Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007 May 10; 356 (19): 1915-27.

15. Amo J, González C, Losana J. La infección por virus del papiloma humano (VPH) en poblaciones de alto riesgo de cáncer de cuello uterino en España. In: Sanjosé S, García A, coordinadoras. Madrid: Sociedad Española de Epidemiología; 2006. p. 71-87.

16. Fusté P, Carreras R, López-Yarto MT. Vacunas preventivas frente al virus del papiloma humano y cáncer de cervix.

Med Clin (Barc) 2007 mayo 19; 128 (19):735-40.

17. Grupo de Trabajo Ponencia de Programas y Registros de Vacunaciones. Virus del Papiloma Humano. Situación actual, vacunas y perspectiva de su utilización. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007.

18. Sanjosé S, Díaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007 Jul; 7 (7): 453-9.

19. La situación del cáncer en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005.

20. Pérez Fernández M, Gérvas J. Encarnizamiento diagnóstico y terapéutico con las mujeres. *SEMERGEN* 1999 Mar; 25 (3): 239-48.

21. Spagnolo de la Torre E, Segura Benedicto A, Vila Macau R, Andrés Martínez J, Sans Menéndez S. Importancia del cáncer de cervix en Cataluña. Consideraciones sobre un eventual programa de cribaje. *Med Clin (Barc)* 1984 ene 21; 82 (2): 83-6.

22. Sawaya GF. Papanicolaou testing: when does more become less? *Am J Med* 2005 Feb; 118 (2): 159-60.

23. Sanjosé S, Alejo M, Combalia N, Culubret M, Tarroch X, Badal JM, et al. Historia del cribado en mujeres con cáncer infiltrante de cuello uterino. *Gac Sanit* 2006 Mar-Apr; 20 (2): 166-7.

24. Segura A. Los pros y los contras de una vacuna. *El País*, 11 de octubre de 2007.

25. Franco EL, Bosch FX, Cuzick J, Schiller JT, Garnett GP, Meheus A, et al. Knowledge gaps and priorities for research on prevention of HPV infection and cervical cancer. *Vaccine* 2006 Aug 21; 24 Suppl 3: S242-9.

26. Van de Velde N, Brisson M, Boily MC. Modelling human papillomavirus vaccine effectiveness: quantifying the impact of parameter uncertainty. *Am J Epidemiol* 2007 Apr 1; 165 (7): 762-75.

27. Newall AT, Beutels P, Wood JG, Edmunds WJ, Maclntyre CR. Cost-effectiveness analyses of human papillomavirus

vaccination. *Lancet Infect Dis* 2007 Apr; 7 (4): 289-96.

28. Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis* 2003 Jan; 9 (1): 37-48.

29. National Vaccine Information Center. Human papilloma virus vaccine safety. Aug 14, 2007 (revised 08/15/07). Disponible em: URL: <http://www.nvic.org> [accedido em 13/10/2007].

30. Cuentas Satélite del Gasto Sanitario Público. Gasto Sanitario Territorializado por Comunidades Autónomas. Ministerio de Sanidad y Consumo. Disponible em: URL: [http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/docs/GASTO\\_TERRITORIAL.xls](http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/docs/GASTO_TERRITORIAL.xls) [accedido em 13/10/2007].

31. Organization for Economic Cooperation and Development: OECD Health Data 2004. A comparative analysis of 30 countries. Paris: CD-ROM and User's Guide; 2004.

32. Udesky L. Push to mandate HPV vaccine triggers backlash in USA. *Lancet* 2007 Mar 24; 369 (9566): 979-80.

33. Charo RT. Politics, parents and prophylaxis: mandating HPV vaccination in the United States. *N Engl J Med* 2007 May 10; 356 (19): 1905-8.

34. Cohen JT, Neumann PJ. What's more dangerous, your aspirin or your car? Thinking rationally about drug risks (and benefits). *Health Aff (Millwood)* 2007 May-Jun; 26 (3): 636-46.

35. Wolfe SM. Q&A on the human papilloma virus vaccine Gardasil. *Health Letter (Public Citizen Health Research Group)* 2007; 23: 1-3.

36. Lambert PH, Siegrist CA. Science, medicine and the future: vaccines and vaccination. *BMJ* 1997 Dec 13; 315 (7122): 1595-8.

37. Pollard AJ. Childhood immunisation: what is the future? *Arch Dis Child* 2007 May; 92 (5): 426-33.

38. Navarro JA. Inmunización: saltos al futuro. *La vacunología en los albores del siglo XXI (I)*. *Aten Primaria* 2002 mayo 31; 29 (9): 569-74.

39. Wraith DC, Goldman M, Lambert PH. Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? *Lancet* 2003 Nov 15; 362 (9396): 1659-65.

40. Gérvas J. Vacuna anti-neumocócica y calendario vacunal. *Diario Médico*, 15 de octubre de 2001.

41. Barricarte A, Gil A, Torroba L, Castilla J, Petit A, Polo I, et al. Enfermedad neumocócica invasiva en la población menor de 5 años (2000-2005): impacto de la vacuna conjugada. *Med Clin (Barc)* 2007 Jun 9; 129 (2): 41-5.

42. Segura Bedmar RM, Catalá Pizarro RM, Huerta Rivas C. Evaluación de la seguridad de las vacunas por su contenido en timerosal. *Pharm Care Esp* 2000; 2:432-9.

43. Gellin BG, Schaffner W. The risk of vaccination. the importance of "negative" studies. *N Engl J Med* 2001 Feb 1; 344 (5): 372-3.

44. Hilton S, Hunt K, Petticrew M. MMR: marginalised, misrepresented and rejected? Autism: a focus group study. *Arch Dis Child* 2007 Apr; 92 (4): 322-7.

45. Seagroatt V, Goldacre MJ. Crohn's disease, ulcerative colitis, and measles vaccine in an English population, 1979-1998. *J Epidemiol Community Health* 2003 Nov; 57 (11): 883-7.

46. Berzofsky JA, Terabe M, Oh S, Belyakov IM, Ahiers JD, Jank JE, et al. Progress on new vaccine strategies for the immunotherapy and prevention of cancer. *J Clin Investigation* 2004 Jun; 113 (11): 1515-25.

47. Gérvas J. Menarquia. *El Médico* 1999; 706: 14.

48. Lo B. HPV vaccine and adolescents' sexual activities. *BMJ* 2006 May 13; 332 (7550): 1106-7.

49. Gérvas J. Vacuna antineumocócica: el Ministerio ha movido pieza. *Rev Calidad Asistencial* 2001; 16: 748-9.

50. El Ministerio no recomienda generalizar la vacuna contra el neumococo. Hemos leído (Noticias terapéuticas y de prescripción). 2006; 1 (6): 1.

#### **Endereço para correspondência:**

Juan Gérvas

E-mail: [jgervasc@meditex.es](mailto:jgervasc@meditex.es)

Recebido em: 14/10/07

Aceite para publicação em: 16/10/07

**ABSTRACT****QUESTIONS AND DOUBT AROUND CERVICAL CANCER PREVENTION WITH THE VACCINE AGAINST HUMAN PAPILLOMAVIRUS**

*The vaccine against human papillomavirus has been marketed in 2007. It is recommended for use in children aged 11 and 12 years to prevent cervical cancer, because of the strong association of cervical cancer with the presence of some oncogenic types of papillomavirus. The vaccine is already included in the official calendar in many developed countries. In this paper the author reviews the scientific basis of that decision. Critical questions are: stability in the epidemiology of the infection and incidence and mortality of cervical cancer, lack of correlation between levels of serologic immunity and the natural one, the impact of the vaccine in virus ecology, the cost-effectiveness without a definitive answer to the duration of the vaccination, the pharmaceutical industry sponsorship of most research and the need to maintain screening with Papanicolaou. We need more time and information before establishing a vaccine population program.*

**Keywords:** Vaccines; Human Papillomavirus; Evaluation.

**RESUMO**

*Em 2007 foi comercializada a vacina contra o vírus do papiloma humano, com a que se propõe vacinar meninas com idades de 11 e 12 anos para a prevenção primária do cancro do colo do útero, devido à forte associação entre o cancro cervical e alguns tipos oncogénicos do vírus. A vacina foi rapidamente incluída no calendário vacinal da maioria dos países desenvolvidos. Neste texto faz-se uma revisão das bases científicas dessa decisão. Os pontos chave são: a ausência de alterações na epidemiologia da infecção, a estabilidade ou diminuição da incidência e da mortalidade do cancro do colo do útero, a ausência de correlação entre os níveis de imunidade serológica e de imunidade natural, o impacto da vacina na ecologia do vírus, as avaliações de custo-eficácia que dependem da duração desconhecida da imunização, a dependência excessiva da investigação financiada pela indústria farmacêutica, e a necessidade de manter a citologia de rastreio. Seriam necessários mais tempo e mais informação antes de introduzir a vacina no calendário vacinal.*

**Palavras chave:** Vacinas; Vírus do papiloma humano; Avaliação