

Comentario Editorial: Evidencia científica, medios de comunicación, responsabilidad y toma de decisiones. A propósito de la vacuna contra el Virus del Papiloma Humano (VPH / HPV)

Scientific evidence, mass media, responsibility and decision making. On the human papilloma virus vaccine

Resumen

El artículo resume la evidencia sobre la vacuna contra el VPH/HPV, discute el punto de vista del Comité Editorial de la revista sobre su difusión en los medios de comunicación del país y plantea la necesidad de evaluar no solo la eficacia de la intervención sino también la relación de costo-efectividad y el impacto presupuestario que su incorporación podría tener en diferentes contextos e integrado a programas de prevención vigentes.

Abstract

This article summarizes the evidence on the Human papilloma virus (HPV) vaccine, establishes the opinion of the editorial committee on the communication strategy used by mass media and reinforces the need of evaluating cost effectiveness and budgetary impact in different contexts and considering current screening strategies before recommending its adoption.

Palabras clave: virus papilloma humano, vacuna, prevención, cancer de cuello uterino. **Key words:** human papilloma virus, vaccine, prevention, cervical cancer

Comentario Editorial: Evidencia científica, medios de comunicación, responsabilidad y toma de decisiones. A propósito de la vacuna contra el Virus del Papiloma Humano (VPH / HPV). Evid.Actual.Práct.ambul;11(6) 162-164. Nov-Dic 2008

En las últimas décadas se han publicado numerosos reportes sobre el Virus del Papiloma Humano (VPH, o HPV, su sigla en inglés más conocida) y su relación con las lesiones anogenitales y preneoplásicas de cuello uterino, así como con el desarrollo de adenocarcinoma in situ o invasor.

El cáncer de cuello uterino (CCU) es la segunda causa más frecuente de cáncer entre las mujeres de todo el mundo con aproximadamente medio millón de casos diagnosticados anualmente. Como ocurre con muchas otras enfermedades, la gran mayoría de las muertes por CCU en el mundo se presentan en los países en vía de desarrollo debido principalmente a las dificultades existentes para implementar programas de rastreo probadamente efectivos y el seguimiento de mujeres con lesiones precursoras. Incluso dentro de los países como en Argentina, las muertes por CCU se dan en la población más pobre y desprotegida. Esto no es más que otra muestra de la inequidad existente en materia de salud, ya que el CCU es un ejemplo paradigmático de una enfermedad prevenible en la que mediante una estrategia sencilla y altamente costo efectiva como el Papanicolaou (PAP) periódico, se logran identificar las lesiones precursoras cuyo tratamiento adecuado detiene el curso de la enfermedad, evita su progresión y disminuye la mortalidad¹.

Desde hace ya tiempo se ha identificado la asociación que existe entre la infección persistente de algunos subtipos de VPH y la progresión a lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado, de las cuales algunas pueden progresar a cáncer. Habitualmente deben pasar entre cinco y veinte años para que, a partir de lesiones citológicas tempranas, se desarrolle un carcinoma in situ².

El VPH es un virus con particular tropismo por el epitelio pavimentoso (piel y mucosas). Existen alrededor de 70 tipos diferentes de VPH, de los cuales 23 tienen localización genital, y la prevalencia de la infección por VPH es muy variable según el tipo. Recientemente se realizó una revisión sistemática sobre la prevalencia de los distintos tipos específicos de VPH en lesiones de alto grado o CCU en países de América Latina. Este estudio, que incluyó la mayor cantidad de casos hasta ahora publicada sobre el tema, mostró que globalmente el 90% de las lesiones presentaba algún subtipo de VPH, y que el 65% de los casos de CCU presentaba principalmente VPH 16 o 18³, confirmando estudios previos^{4,5}. Sin duda esta información es esencial para evaluar el impacto potencial de las vacunas contra el VPH recientemente disponibles en el mercado y su eventual incorporación en los planes de vacunación como políticas de prevención de los sistemas de salud. Recientes publicaciones demostraron la eficacia de las vacunas en la prevención de lesiones anogenitales y preneoplásicas de cuello como también la reducción de las neoplasias cervicales en la población vacunada comparada contra la población que había recibido placebo^{6,7}.

Los estudios incluyeron mujeres de entre 15 y 26 años, con PAP normal y no más de cuatro parejas sexuales en su vida que fueron seguidas por el término de tres años. Dado el escaso

seguimiento, naturalmente el evento primario estudiado fue una combinación que consideró el desarrollo de neoplasia cervical intraepitelial grado 2 y 3 (CIN 2 o 3), adenocarcinoma in situ o invasor de cuello uterino, con la detección de ADN para VPH 16, 18 o ambos en la misma lesión histológica. La eficacia de la vacuna para prevenir el evento primario compuesto fue de 98% (IC95% 86 a 100%) en la población susceptible sin infección previa. En el análisis por intención de tratar de toda la población aleatorizada (con y sin infección previa por VPH), la eficacia de la vacuna se redujo al 44% (IC95% 26 a 58%)⁸. De hecho, la negatividad de ADN para los tipos de VPH incluidos en la vacuna al momento de la primera vacunación es el único factor determinante de su eficacia⁸. Las vacunas contra el VPH no pueden curar infecciones en curso, ni tratar CIN ya causados por VPH. De todo esto se desprende que la vacuna alcanzaría su máxima protección inmunológica cuando es aplicada a las mujeres antes del primer contacto sexual, idealmente entre los 9 y los 13 años. Algunas voces críticas advierten que en algunas mujeres la vacuna podría brindar una falsa sensación de reaseguro, disminuyendo así los cuidados adecuados como el PAP periódico o la práctica del sexo seguro. Si bien esto no ocurrió con la introducción de la vacuna contra la hepatitis B, ésta patología esta menos relacionada que el VPH a esta vía de transmisión. Aún no se conoce con certeza el tiempo de protección que otorga la vacuna y si habrá necesidad de revacunación periódica. También existiría la posibilidad de que, controlando principalmente el VPH 16 y 18, pueda aparecer una mayor tasa de lesiones precancerosas por otros serotipos de VPH no incluidos en las vacunas actuales (fenómeno denominado reemplazo serotípico).

Estos factores influyen a la hora de evaluar su incorporación masiva al calendario de vacunación ya que podría ser costo-efectiva en niñas menores de 13 años, asumiendo que la protección dura de por vida y que no hay otras cepas de VPH que tomen el lugar de los serotipos 16 y 18. Esto podría ser diferente en la población de mujeres sexualmente activas, especialmente en vista del costo actual de la vacuna frente a otras estrategias de rastreo y control¹².

Es importante destacar que la realización periódica del test de Papanicolaou es la única estrategia que ha demostrado disminuir entre un 20 y un 60% la mortalidad por cáncer de cuello uterino¹³. Todavía no sabemos cual es el impacto de las vacunas en cuanto al desarrollo de inmunidad a mediano y largo plazo como tampoco existe aún evaluación sobre mortalidad.

¿Debemos incluir la vacunación contra el VPH en el calendario de vacunación?

Cuando se evalúa la incorporación de una nueva práctica, el grado de recomendación debe considerar la calidad de los estudios en los que se basan los resultados y el potencial impacto

que esta tendría sobre la población. En el caso de las vacunas disponibles, tanto la tetravalente como la bivalente cuentan con estudios bien diseñados que demuestran su eficacia en la prevención de lesiones avanzadas CIN 2 o 3 (el efecto de mayor magnitud en términos absolutos) o de CCU⁹⁻¹⁴. La eficacia demostrada por ambas vacunas en mujeres jóvenes vírgenes de infección con los subtipos 16 y 18, sugieren que los programas de vacunación podrían reducir sustancialmente la incidencia de cáncer cervical, vulvar, vaginal y eventualmente otros tipos de cánceres relacionados con los subtipos de VPH incluidos en las vacunas¹⁵. Aún no se sabe con certeza cuán efectiva será la vacuna en mujeres que ya han sido expuestas al VPH 16/18. La alta probabilidad de adquirir una infección por VPH una vez comenzada la actividad sexual refuerza la indicación de la vacuna en adolescentes antes de su inicio.

De todos modos, el demostrar que una intervención es eficaz es solo el primer paso en el proceso de evaluación necesario para incorporarla dentro de las políticas de salud recomendadas. Nuevas vallas se deben franquear, principalmente: 1) ¿es una buena inversión de los recursos sanitarios?, o lo que es lo mismo, ¿qué beneficios sacrifica el sistema de salud al invertir los recursos en esta tecnología y no en otra tecnología igualmente beneficiosa (el llamado costo de oportunidad)?, esta es la valla de la costo-efectividad; y 2) ¿es financiable por el sistema de salud?, la valla del impacto presupuestario. Algunas nuevas tecnologías son costo-efectivas, pero sin embargo tienen un impacto presupuestario significativo. Por ejemplo, algunos análisis realizados en México reportan que la vacuna es costo-efectiva, pero que implicaría un presupuesto similar al de todo el calendario de vacunación vigente.

Así como la evaluación de estos criterios es importante en países desarrollados, su evaluación es especialmente relevante en el contexto de países de medianos o bajos ingresos y fundamental para una toma de decisiones racional.

El impacto de una vacuna en una población específica dependerá de su eficacia, de la duración de la inmunidad conferida, de la carga de enfermedad asociada al VPH y del grado de cober-

tura en la población blanco. Por otra parte, los factores que más influirán en los costos serán el precio de la vacuna y el costo de los programas de implementación para llegar a la población.

La mayoría de las evaluaciones económicas se realizaron en países de altos ingresos que cuentan con programas de rastreo exitosamente implementados. Pocos lo han hecho en países de medianos o bajos ingresos, que presentan la mayor carga de enfermedad y la causa más importante de años potenciales de vida perdidos, en los que el impacto de la vacuna podría ser aún mayor. En estos casos, los programas de vacunación podrían ser costo-efectivos siempre y cuando se asuma una importante cobertura de los grupos de mayor riesgo y un costo de la vacuna sustancialmente inferior al actual¹⁵.

Un análisis realizado en Brasil, con una incidencia anual muy similar a la Argentina de entre 20 y 30 casos anuales de CCU /100.000 mujeres, reportó que la relación de costo efectividad de un programa de vacunación para adolescentes podría representar menos de 150 USD por año de vida salvado asumiendo un costo de la vacuna de 5 USD por dosis, y aún más costo efectivo si se combinara con un programa de rastreo de CCU al menos tres veces en la vida^{16,17}. A un costo de 100 USD por dosis, la vacunación no sería costo efectiva si se compara con un programa de rastreo al menos tres veces en la vida. En países con un ingreso per cápita menor a 1000 USD, el precio de la dosis debería ser de entre 1 y 2 USD para que fuera costo-efectiva y pasible de ser cubierta. Actualmente se están evaluando subsidios de la Alianza Global GAVI (Global Alliance for Vaccines and Immunization) para facilitar el acceso a la vacuna en los países de bajos ingresos¹⁵.

En la consideración de una eventual inclusión de la vacuna a programas nacionales de inmunización, es interesante analizar la actitud de los diferentes países del mundo frente a la vacuna, lo cual fue extensamente revisado por Koulova y col.¹⁵. La vacuna ha sido incluida en los calendarios oficiales de 15 países desarrollados (ver Tabla 1). En Latinoamérica, hasta ahora, sólo la Caja del Seguro Social de Panamá la ha incorporado a un costo significativamente menor que el precio de mercado actual.

Tabla 1. Resumen de las recomendaciones y las valoraciones predominantes de 15 países que recomendaron o financiaron el uso de vacunas contra el VPH dentro de los programas nacionales de inmunización a enero de 2008*

Recomendación / valoración de	Recomendación o valoración predominante
Población diana	Mujeres de 9-17 años de edad 12 países incluyen edades ≤ 12 años y 6 ≥ 14 años Fundamento: la prevalencia de VPH es alta, la infección persistente causa cáncer cervical por lo que se necesitan administrar las vacunas antes del debut sexual
Población "catch-up" (población no vacunada a la edad recomendada)	13 países lo recomiendan Fundamento: beneficiaría a las mujeres sin infección previa por VPH
Vacunación de hombres	13 países no lo consideran o recomiendan Fundamento: falta de datos sobre eficacia de las vacunas en hombres
Seguridad y eficacia de la vacuna	5 países discuten sobre posibles eventos adversos. Ninguno recomienda vacunar a mujeres embarazadas
Mecanismo de financiación	11 países financian la vacunación, al menos para parte de la población diana a través de programas nacionales o regionales; 7 de 13 países que aconsejan la vacunación "catch-up" suministran vacuna gratis al menos para parte de dicha población.
Estrategia de administración	5 países la co-administran junto a otras vacunas. 5 países lo hacen en sitios específicos como escuelas o cnicas.
Monitoreo y evaluación	8 países aconsejan monitorear la cobertura de vacuna, los eventos adversos, el impacto de salud pública, y el impacto sobre programas de rastreo.
Integración de la vacunación con los programas de rastreo de cáncer cervical	Todos los países recomendaron con los programas de rastreo de cáncer cervical tanto para mujeres vacunadas como no vacunadas 3 países apreciaron que los programas de rastreo podran cambiar en el futuro
Recomendaciones para futuras investigaciones	8 países aconsejan investigación en la duración de la protección y la posible necesidad de refuerzos, eficacia, tolerancia, y/o protección cruzada contra tipos de VPH no incluidos en la vacuna 5 países aconsejan investigar la prevalencia de VPH, carga de enfermedad, y/o programas de rastreo de cáncer cervical

*15 países recomendaron el uso de vacuna de VPH en programas nacionales de inmunización: Australia, Austria, Bélgica, Canadá, Francia, Alemania, Grecia, Italia, Liechtenstein, Luxemburgo, Portugal, España, Suiza, Reino Unido, y EE.UU.

Esta claro que lo que puede resultar costo-efectivo para un país no necesariamente lo es para otro. Por otra parte, aún concluyendo que algunas estrategias son definitivamente costo-efectivas, pueden no llegar a cubrirse por las restricciones impuestas por el presupuesto global de salud, cuya asignación necesariamente tendrá que basarse en prioridades.

Recomendar e incorporar una determinada práctica implica no solo evaluar su eficacia, el impacto poblacional y su costo-efectividad desde distintas perspectivas, sino también analizar el impacto presupuestario que puede tener sobre otros programas que compiten por los mismos recursos.

Sin dudas el precio es una de las grandes barreras que enfrentamos si quisiéramos considerar la incorporación de la vacuna al programa obligatorio. El costo actual en Argentina del esquema de tres dosis de la vacuna tetravalente es de \$2.800 (820 USD), mientras que el costo del esquema de la bivalente (con protección similar para CCU) es de \$1200 (360 USD).

Recientemente en los medios, ha aparecido una campaña presentada por una conocida modelo y patrocinada por la Liga Argentina de Lucha contra el Cáncer (LALCEC) en la que se presenta brevemente el tema del CCU y se impulsa a las mujeres a "cuidarse y vacunarse"¹⁹. Lamentablemente, la publicidad no hace mención a los programas de rastreo periódico con papanicolaú ni aclara los grupos etarios que obtendrían el mayor beneficio con la vacuna. Tampoco brinda información sobre su costo ni sobre la forma de obtenerla. Esto naturalmente motivó una gran cantidad de consultas de lo más variadas, de mujeres de distintas edades y niveles socioeconómicos con diferentes posibilidades de acceso a la vacuna.

Las publicidades directas al consumidor han continuado aumentando en los últimos años a pesar de las críticas formuladas contra ellas. En EE.UU. aumentó hasta 330% el tiempo destinado a publicidades directas desde 1996 a 2005, comenzando incluso antes de la aprobación por la FDA²⁰. Donohue y col. de hecho plantearon una moratoria sobre tales publicidades para nuevas drogas²⁰.

Las celebridades, con su poder sobre la opinión pública, pueden definir el rumbo del debate sobre importantes problemas de salud²¹. Además, este subtipo de publicidades deberían estar sujetas a normas de ética y protección al consumidor quizás más

estrictas que otras publicidades dirigidas directamente al público. La Federación Argentina de Medicina Familiar y General (FAMFyG) expresó una fuerte opinión sosteniendo que: "Es objetable desde la ética institucional ofrecer intervenciones preventivas de acceso inequitativo, con información distorsionada y a través de publicidades encubiertas"²².

La comunicación de información de salud a través de los medios debe ser no solo rigurosamente exacta sino que su manejo debe ser fundamentalmente responsable. En este caso particular, la información esta dirigida directamente a las potenciales beneficiarias sin considerar que la mayoría de ellas no podrá acceder a la vacuna, especialmente las que pertenecen a los grupos de mayor riesgo.

Este tipo de información debería ser estrictamente regulada y evaluada por organismos oficiales de Salud Pública antes de autorizar su difusión masiva, especialmente cuando pueden no estar respondiendo al interés general, involucrar cuestiones de inequidad o alterar programas preventivos establecidos.

Indudablemente, los medios representan una herramienta inmensamente poderosa para llegar a la población, pero de la misma manera que pueden cumplir una función social irremplazable, pueden provocar desinformación y generar fuertes demandas a un sistema que puede no estar preparado para dar una respuesta inmediata.

Se estima que en el mundo subdesarrollado cada 5 años mueren cerca de 1,5 millones de mujeres por CCU. Estamos frente a una patología con impacto significativo en la salud poblacional, controlable mediante el PAP periódico y pasible de ser prevenida por métodos de inmunización eficaces. Mientras no se logre una cobertura amplia de los programas de control y seguimiento de la población de mayor riesgo, y no se logre una significativa reducción de los precios de la vacuna a través de un esfuerzo global de todos los sectores involucrados, seguiremos sin garantizar la salud de los grupos más necesitados.

Hasta tanto esto ocurra, podemos afirmar que aquellas mujeres que se realicen periódicamente el PAP pueden estar tranquilas ya que no desarrollarán CCU, la complicación más seria y temida de la infección por el VPH.

Comité Editorial de Evidencia

Referencia

1. U.S.Preventive Services Task Force (USPSTF) Screening for Cervical Cancer. Recommendations and Rationale. <http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/cervcan/cervcanrr.htm#clinical> (acceso 1/11/2008).
2. Wright Jr TC, Schiffman M. Adding a test for human papillomavirus DNA to cervical-cancer screening. *N Engl J Med* 2003;348:6. <http://www.nejm.org>.
3. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki A-B, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al., on behalf of the HPV Vaccine Trial Group. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1247-55.
4. Ciapponi A y col. Type-specific HPV prevalence in high grade lesions or cervical cancer in Latin America and the Caribbean: a systematic review of epidemiological studies. 24th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop. - 3 al 9 de Noviembre de 2007.
5. Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Hammouda D, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004 Aug 20;111(2):278-85.
6. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007 Aug 1;121(3):621-32.
7. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent Anogenital Diseases. *N Engl J Med* 2007;356:1928-43.
8. Efficacy of a 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;369:1693-702.
9. FUTURE II Study Group. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High Grade Cervical Lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915-27.
10. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki A-B, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al., on behalf of the HPV Vaccine Trial Group. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1247-55.
11. Ault KA, Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369(9576):1861-8.
12. Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, Solomon D, Bratti MC, et al., for the Costa Rican HPV Vaccine Trial Group. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *JAMA* 2007;298(7):743-53.
13. Haug C. Human Papillomavirus Vaccination - Reasons for Caution. *N Engl J Med* 2008; 359: 861-2
14. U.S.Preventive Services Task Force (USPSTF) Screening for Cervical Cancer. Recommendations and Rationale. <http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/cervcan/cervcanrr.htm#clinical> (acceso 1/11/2008).
15. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004. 364: p. 1757
16. Koulova A, et al. Country recommendations on the inclusion of HPV vaccines in national immunization programmes among high-income countries. www.who.int/entity/immunization/sage/hpvbgpaper_oct08.pdf
17. Garnett GP, Kim JJ, French K, Goldie SJ. Chapter 21: modelling the impact of HPV vaccines on cervical cancer and screening programmes. *Vaccine* 2006;24:Suppl 3:S178-S186.
18. Goldie S y col. Cost-effectiveness of HPV 16, 18 vaccination in Brazil. *Vaccine*. 2007 Aug 14;25(33):6257-70. Epub 2007 Jun 15.
19. Agosti JM, Goldie SJ. Introducing HPV vaccine in developing countries--key challenges and issues. *N Engl J Med* 2007;356(19):1908-10.
20. Disponible en: http://www.youtube.com/watch?v=0ZewyidXe_c&NR=1 (accesado el 31/12/08)
21. Donohue JM, Cevasso M, Rosenthal MB. A decade of direct-to-consumer advertising of prescription drugs. *N Engl J Med* 2007;357(7):673-81.
22. Moynihan R (2004) The intangible magic of celebrity marketing. *PLoS Med* 1(2): e42.
23. Alerta sobre una campaña publicitaria que promueve la vacunación contra el virus del papiloma humano (HPV). *Evid Actual Practic ambul* 11(5):133, Sep-Oct. 2008.