

## Descripción y comentarios de ocho estudios sobre las vacunas del Virus del Papiloma Humano

Santiago Pérez Cachafeiro

Médico de familia. Proyecto CoRIS. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III, Madrid

Cad Aten Primaria  
Año 2008  
Volumen 15  
Pág. 52-58

### PREGUNTA: ¿CUÁL ES LA DISTRIBUCIÓN MUNDIAL DE LOS VIRUS DEL PAPILOMA?

*Cita bibliográfica: Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJF, Vaccarella S et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. Lancet 2005;366:991-998*

**Antecedentes:** La infección por VPH se ha relacionado con la aparición de cáncer cervical en mujeres. Existen muchos tipos diferentes de VPH y la distribución de los mismos varía bastante de unos países a otros.

**Objetivo:** Describir la distribución mundial de los VPH de alto riesgo a partir de estudios transversales realizados a mujeres de 13 áreas en 11 países.

**Año de realización:** 1993-2003.

**Diseño:** Análisis conjunto de estudios transversales poblacionales realizados en 15613 mujeres sin anomalías cervicales en África subsahariana (Nigeria), Asia (India, Vietnam, Tailandia y Korea), Sudamérica (Colombia, Argentina y Chile) y Europa (Holanda, Italia y España).

**Resultados:** La prevalencia mundial resultante en este estudio es de 9,2% (1429 infectadas por cualquier genotipo de 15613 participantes); siendo la prevalencia estandarizada por edad de 10,5% (IC95: 9,9-11,0).

La prevalencia estandarizada por edad es mayor en África (25,6%; IC95: 22,4-28,8) y Sudamérica (14,3%; IC95: 13,1-15,5), que en Asia (8,7%; IC95: 7,9-9,5) o Europa (5,2%; IC95: 4,2-6,2).

#### Dirección de contacto:

Santiago Pérez Cachafeiro

Proyecto CoRIS. Pabellón 11. Centro Nacional de Epidemiología  
Instituto de Salud Carlos III. Sinesio Delgado, 6 28029 Madrid  
Teléfono: +34 616 919 616. E-mail: sperezc@isciii.es

España presenta la prevalencia estandarizada más baja de todos los países participantes (1,4%; IC95: 0,5-2,2). En número absolutos, la submuestra española presenta una prevalencia del 1,3% (11 infectadas por cualquier genotipo de 845 participantes).

En cuanto a frecuencias de los distintos genotipos en las mujeres infectadas, el VPH 16 resulta el más frecuente (19,7%), seguido del 42 (9,4%), 58 (7,6%), 31 (7,5%), 18 (7,2%), 56 (7,1%) y 81 (6,2%).

**Conclusiones:** Existen grandes diferencias en la distribución de los VPH a nivel mundial.

**Calidad de la evidencia:** Baja.

**Conflicto de intereses:** Ninguno.

**Comentarios:** Las diferencias en prevalencia por esta infección entre los distintos países requieren un análisis cuidadoso de la situación país-específico previo a la introducción de la vacuna.

### PREGUNTA: ¿CUÁL ES LA PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN EN ESPAÑA?

*Cita bibliográfica: de SanJose S, Almirall R, Lloveras B, Font R, Diaz M, Muñoz N et al. Cervical Human Papillomavirus Infection in the Female Population in Barcelona, Spain. Sexually Transmitted Dis 2003;30(10):788-793*

**Antecedentes:** En un estudio previo de menor tamaño muestral, encontraron una prevalencia de infección por papiloma mucho mayor en población de riesgo (prostitutas) que en población general en el área de Barcelona.

**Objetivo:** Estimar la prevalencia de VPH y sus determinantes en población general en Barcelona.

**Año de realización:** 1998-2000.

**Diseño:** Estudio transversal realizado a nivel poblacional. Aproximadamente 170 mujeres fueron elegidas para participar en el estudio por cada estrato de 5 años, 1821 mujeres en total, participando finalmente 973. Tras la selección, fueron invitadas a una consulta ginecológica, donde se les administró un cuestionario y se extrajeron muestras cervicales para detección de ADN y genotipado.

**Resultados:** 944 mujeres dieron negativo para cualquier VPH; 29 fueron positivas (2,98%) para uno (19; 1,9%) o múltiples genotipos del VPH (10; 1%).

De los genotipos vacunales, la prevalencia encontrada fue del 20,7% para VPH 16 (6 sujetos); 10,3% para VPH 16 en combinación con otros genotipos (3 mujeres); y 3,4% para VPH 6 en combinación con otros genotipos (1 individuo).

**Conclusiones:** Los resultados son consistentes con la baja incidencia de cáncer cervical previamente referida en España.

**Calidad de la evidencia:** Baja.

**Conflicto de intereses:** Financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias.

**Comentarios:** A pesar de estar referido únicamente al área de Barcelona, este estudio es el más completo de los realizados en España respecto a la prevalencia del VPH en población general. Cabe señalar la baja participación obtenida respecto a la muestra inicial (973/1821).

### **PREGUNTA: ¿QUÉ EDAD ES LA DE MÁS RIESGO PARA CONTRAER EL VPH?**

*Cita bibliográfica: Franceschi S, Herrero R, Clifford GM, Snijders PJF, Arslan A, Hoang Anh PT et al. Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women Worldwide. Int J Cancer 2006;119:2677-2684*

**Antecedentes:** Si bien se asume que la edad pico de infección se produce entre los 20 y los 25 años, dos estudios en Costa Rica y Colombia muestran un segundo pico de infección en mujeres de 55 o más años.

**Objetivo:** Describir los patrones etarios de distribución de la infección por VPH en los distintos países.

**Año de realización:** 1993-2004.

**Diseño:** Estudio transversal similar al realizado para el estudio de prevalencia referido previamente. Se obtuvieron datos procedentes de

España, Argentina, México, Chile, Colombia, Corea, Tailandia, Vietnam, China, India y Nigeria.

**Resultados:** En Italia y Hanoi, el pico se produce a los 25-34 años, produciéndose un declive posterior en la prevalencia de la infección. En Holanda, Argentina y en alguna región de Tailandia y Vietnam el pico se produce antes de los 25 años y después desciende de manera más o menos paulatina la prevalencia.

En España, se produce un descenso de la prevalencia después de los 25 años que dura hasta los 45-54, edad tras la que se produce un leve pico.

En el resto de los países se encontró un primer pico de prevalencia antes de los 25 años, seguido de un descenso de la misma para elevarse en mayor o menor medida después de los 44 años.

En Nigeria e India, la prevalencia se mantiene a lo largo de las distintas edades.

**Conclusiones:** La prevalencia viral es el sumatorio de la infección incidente y de la persistente. Así, en algunos países, las mujeres más jóvenes están más expuestas a nuevas infecciones que las mayores; mientras que en otros países la prevalencia se mantiene (similar exposición a nuevas infecciones a lo largo de toda la vida) o desciende en edades medias para volver a aumentar en las mujeres mayores. Este último patrón puede deberse a las relaciones extramaritales del marido en mujeres de mayor edad.

**Calidad de la evidencia:** Baja.

**Conflicto de intereses:** No consta.

**Comentarios:** Los autores también proporcionan los datos divididos entre VPH de alto y de bajo riesgo, pero lo que se quiere puntualizar al presentar este artículo es la diferencia de patrones de transmisión, y por tanto de comportamientos sexuales entre los distintos países.

### **PREGUNTA: ¿ES EFICAZ LA VACUNA TETRAVALENTE FRENTE A LESIONES ANOGENITALES EN GENERAL?**

*Cita bibliográfica: The FUTURE II Study Group. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to prevent High-Grade Cervical Lesions. N Eng J Med 2007; 356:1915-1927.*

**Antecedentes:** La vacuna tetravalente fabricada por Merck, está diseñada para prevenir la infección frente a los genotipos VPH 6, 11, 16 y 18. Las infecciones por VPH 16 y 18 están relacionadas con el 70% de lesiones preneoplásicas y carcinomas invasores de cuello de útero.

**Objetivo:** Evaluar la eficacia de una vacuna tetravalente frente a VPH 6, 11, 16 y 18 frente a la aparición de CIN grado 2-3, adenocarcinoma in situ o cáncer cervical.

**Diseño:** Continuación de un ensayo clínico Fase III; aleatorizado a doble ciego, controlado con placebo.

**Período de seguimiento:** 3 años.

**Características de la población:** Mujeres procedentes de 13 países (Asia, Europa y América): 6087 vacunadas frente al VPH y 6080 vacunadas con placebo. Edad media primera relación:  $16,6 \pm 1,9$  años. Media de parejas previas: 2. Uso de contracepción hormonal: 59,4% en vacunadas; 59,5% en placebo.

**Descripción de la intervención:** Se vacunó a las mujeres a partir de la obtención de las pruebas de embarazo negativas. La pauta de vacunación fue 0,1 y 6 meses. Se observó a los sujetos durante 30 minutos tras la inyección y se les pidió que informaran de cualquier efecto adverso en los primeros quince días tras cada inyección. Se realiza extracción de sangre en la primera visita y revisión ginecológica con análisis citológico en cada revisión posterior y serotipado de los VPH relacionados con las lesiones encontradas. Se usó la misma pauta pero con un placebo de hidróxido de aluminio en vez de la vacuna en el grupo control.

**Análisis:** Se produjeron desviaciones del protocolo que se corrigieron realizando análisis de subgrupos. Se analizaron por un lado todos los sujetos que cumplieron estrictamente el protocolo; a éstos se añadieron las participantes no ajustadas a protocolo pero sin contacto previo con VPH 16 ni 18; finalmente se realizó un análisis por intención de tratar en el que se incluyeron todos los sujetos aleatorizados inicialmente (aunque fueran positivas para VPH en el momento inicial).

Adicionalmente se valoró la inmunogenicidad generada por la vacuna y la incidencia acumulada de lesiones en ambas ramas del estudio.

**Resultados:** Eficacia vacunal en población susceptible ajustada a protocolo: 98% (IC95: 86-100%). 1 caso en vacunadas (<0,1%) frente a 42 en no vacunadas (0,3%).

Eficacia vacunal en población susceptible ajustada o no a protocolo: del 95% (IC95: 85-99%). 3 casos en vacunadas (<0,1%) frente a 62 en no vacunadas (0,4%).

Eficacia vacunal por intención de tratar: 44% (IC95: 26-58%). 83 casos en vacunadas (0,2%) frente a 148 en no vacunadas (0,8%). Eficacia vacunal por intención de tratar para cualquier genotipo: 17% (IC95: 1-31).

Seropositividad en vacunadas > 99% para algún tipo vacunal: 96% para VPH 6; 97% para VPH 11; 99% para VPH 16; y 68% para VPH 18.

Incidencia acumulada de lesiones por VPH 16 y 18: 2,60% (76/2925) en vacunadas y 4,41% (132/2994) en no vacunadas. Incidencia acumulada de lesiones por cualquier genotipo: 6,74% (196/2909) en vacunadas y 7,85% (234/2982) en no vacunadas.

No se produjo ningún cáncer invasor durante el período de seguimiento. Hay que aclarar que las lesiones de menor grado fueron tratadas de acuerdo con el protocolo.

**Efectos adversos:** 84,4% en el grupo vacunado frente a 77,9% en no vacunadas. No presenta diferencias significativas en eventos serios. En el material suplementario se describen las evoluciones de los embarazos que tuvieron lugar durante el período de seguimiento.

**Conclusiones:** La vacuna parece ser muy efectiva (98%) frente a lesiones producidas por los genotipos VPH 16 y 18. Sin embargo, este estudio prueba que la vacuna es profiláctica, no terapéutica; ya que la eficacia es inferior en mujeres con contacto previo con el virus.

**Calidad de la evidencia:** Alta.

**Conflicto de intereses:** Evidente.

**Comentarios:** La vacuna demuestra ser profiláctica frente a las lesiones de alto grado producidas por el VPH 16 y 18 en personas no infectadas previamente por estos genotipos. Sin embargo, no muestra cuál es la eficacia de la vacuna en población susceptible frente a lesiones de alto grado por cualquier genotipo. No queda claro que la vacuna pueda proteger frente al 70% de las lesiones de alto grado, como se afirma en la literatura. Con los datos de este estudio se ve que hay un 62,10% (136/219) de lesiones de alto grado no relacionadas con los genotipos vacunales en la población vacunada por intención de tratar. Este porcentaje es el 44,36% (118/266) en la población no vacunada. Estos datos no están bien reflejados ni en los resultados ni en la discusión.

#### **PREGUNTA: ¿ES EFICAZ LA VACUNA TETRAVALENTE FRENTE A LESIONES ANOGENITALES EN GENERAL?**

*Cita bibliográfica: 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 Eng J Med 2007;356(19):1928-1943.*

**Antecedentes:** La vacuna tetravalente fabricada por Merck, está diseñada para prevenir la infección frente a los genotipos VPH 6, 11, 16

y 18. Las infecciones por papilomavirus están relacionadas con la aparición de verrugas/condilomas en el área perineal y lesiones externas e internas en los genitales femeninos.

**Objetivo:** Evaluar la eficacia frente a lesiones anogenitales y seguridad de la vacuna cuadrivalente para VPH 6, 11, 16 y 18.

**Diseño:** Ensayo clínico aleatorizado a doble ciego.

**Período de seguimiento:** 3 años.

**Características de la población:** 6463 mujeres, de las cuales 5455 (84%) cumplían criterios de inclusión: 2723 vacunadas y 2732 no vacunadas. Edad media primera relación: 16,9 ± 1,9 años. Media de parejas previas: 2. Lugar de origen (vacunadas/no vacunadas): Asia 9,4/9,7%; Norteamérica 29,2/29,3%; Latinoamérica 40,7/40,6%; Europa 20,7/20,5%.

**Descripción de la intervención:** La pauta de vacunación fue 0, 1 y 6 meses. Se observó a los sujetos durante 30 minutos tras la inyección y se les pidió que informaran de cualquier efecto adverso en los primeros quince días tras cada inyección. Se realiza extracción de sangre en la primera visita y revisión ginecológica siguiendo los estándares locales de cuidados en cada revisión. Se usó la misma pauta pero con un placebo de hidróxido de aluminio en vez de la vacuna en el grupo control.

**Análisis:** Se produjeron desviaciones del protocolo que se corrigieron realizando análisis de subgrupos. Al igual que en el estudio anterior, se analizaron por un lado todos los sujetos que cumplieron estrictamente el protocolo; a éstos se añadieron las participantes no ajustadas a protocolo pero sin contacto previo con VPH 16 ni 18; finalmente se realizó un análisis por intención de tratar en el que se incluyeron todos los sujetos aleatorizados inicialmente (aunque fueran positivas para VPH en el momento inicial).

#### **Resultados:**

a) LESIONES ANOGENITALES EXTERNAS (eficacia vacunal y tasas en vacunadas vs. no vacunadas).

Población susceptible ajustada a protocolo: 100% (IC95: 94-100%). 0 casos/100 personas-año vs. 1,1 casos/100 personas-año en no vacunadas.

Población susceptible ajustada o no a protocolo: 95% (IC95: 87-99%). 0,1 casos/100 personas-año vs. 1,1 casos/100 personas-año. Por intención de tratar: 73% (IC95: 58-83%). 0,4 casos/100 personas-año vs. 1,3 casos/100 personas-año.

Por intención de tratar (cualquier genotipo): 34% (IC95: 15-49%). 1,3 casos/100 personas-año vs. 2,1 casos/100 personas-año.

No se detectó cáncer en ninguno de los grupos.

b) LESIONES CERVICALES (eficacia vacunal y tasas en vacunadas vs. no vacunadas)

Población susceptible ajustada a protocolo: 100% (IC95: 94-100%). 0 casos/100 personas-año vs. 1,2 casos/100 personas-año

Población susceptible ajustada o no a protocolo: 98% (IC95: 92-100%). <0,1 casos/100 personas-año vs. 1,2 casos/100 personas-año.

Por intención de tratar: 55% (IC95: 40-66%). 0,9 casos/100 personas-año vs. 2,1 casos/100 personas-año.

Por intención de tratar (cualquier genotipo): 20% (IC95: 8-31%). 4,7 casos/100 personas-año vs. 5,9 casos/100 personas-año.

Efectos adversos: 87% en el grupo vacunado frente a 77% en no vacunadas. No diferencias significativas en eventos serios.

**Conclusiones:** La vacuna cuadrivalente frente al virus del papiloma humano resulta muy efectiva para prevenir la aparición de lesiones clínicas asociadas a los VPH 6, 11, 16 y 18. No parece haber interferencias en la inmunidad entre los cuatro genotipos. Los casos producidos en la población analizada por intención de tratar fueron en sujetos infectados previamente a la vacunación.

Reconocen como limitaciones la falta de seguimiento a largo plazo y la ausencia de datos sobre la duración de la inmunidad.

**Calidad de la evidencia:** Alta.

**Conflicto de intereses:** Evidente.

**Comentarios:** Teniendo en cuenta las diferentes prevalencias en las distintas regiones, se echa en falta un análisis estratificado por zonas (Asia, Europa, Latinoamérica,...) o por países; ya que la política de vacunación debería variar en función de los resultados en cada país.

#### **PREGUNTA: ¿ES EFICAZ LA VACUNA BIVALENTE FRENTE A LESIONES CERVICALES DE ALTO GRADO?**

*Cita bibliográfica:* Pavoonen 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, randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:2161-2170.

**Antecedentes:** Frente a la vacuna de Merck, GSK ha desarrollado una vacuna bivalente que cubre exclusivamente los genotipos VPH 16 y 18.

**Objetivo:** Evaluar la eficacia de la vacuna bivalente VPH 16 y 18 frente a CIN2, CIN3, adenocarcinoma in situ y/o cáncer cervical invasor asociado con VPH 16 y 18. Adicionalmente valoran la eficacia frente a lesiones de bajo grado (CIN 1) y frente a infecciones persistentes por genotipos vacunales y no vacunales.

**Diseño:** Ensayo clínico aleatorizado a doble ciego.

**Período de seguimiento:** 12 meses.

Características de la población: Mujeres de 15 a 25 años procedentes de Australia, Bélgica, Brasil, Canadá, Finlandia, Alemania, Italia, México, Filipinas, España, Taiwan, Tailandia, Reino Unido y Estados Unidos. Una única pareja sexual en los últimos 12 meses (74%). Región de origen: 34% Asia Pacífico; 35% Europa; 15% Latinoamérica; 16% Norteamérica. Origen étnico: 55% blancas; 23% Este y Sudeste asiático; 8% chinas; 7% hispanas; 4% negras; 3% otras. Postaleatorización, se excluyeron 1470 pacientes de la cohorte vacunada y 1429 de la cohorte no vacunada.

**Descripción de la intervención:** esquema vacunal 0,1 y 6 meses. Citología líquida y examen ginecológicos rutinarios en la visita inicial y a los 12 meses. Se usan cuidados estándar para las lesiones encontradas. se analizaron además citologías líquidas buscando ADN de los genotipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, y 68 en los meses 0, 6, 12, y 18. Se realizaron estudios inmunohistoquímicos en las biopsias de las lesiones tipo CIN. En el grupo control se realiza la misma intervención pero con vacuna Hepatitis A en lugar de vacuna frente a VPH.

#### Resultados:

- a) EFICACIA VACUNAL FRENTE A LESIONES CIN2 O MAS GRAVES  
90,4% (IC97,9: 53,4 a 99,3%) relacionadas con VPH 16 y 18  
93,3% (IC97,9: 47,0 a 99,9) relacionadas con VPH 16  
83,3% (IC97,9: -78,8 a 99,9) relacionadas con VPH 18
- b) EFICACIA VACUNAL FRENTE A LESIONES CIN1 O MAS GRAVES  
89,2% (IC97,9: 59,4 a 98,5) relacionadas con VPH 16 y 18  
88,9% (IC97,9: 44,6 a 99,2) relacionadas con VPH 16  
90,9% (IC97,9: 22,1 a 99,9) relacionadas con VPH 18
- c) EFICACIA VACUNAL FRENTE A INFECCIÓN PERSISTENTE POR GENOTIPOS ONCOGÉNICOS A LOS 12 MESES
- VPH 16: 79,9% (IC97,9: 48,3 a 93,8)  
VPH 18: 66,2% (IC97,9: -32,6 a 94,0)  
VPH 45: 62,3% (IC97,9: -93,2 a 95,4)  
VPH 31: 10,8% (IC97,9: -115,2 a 63,6)  
VPH 33: 45,1% (IC97,9: -91,8 a 86,5)  
VPH 52: 46,5% (IC97,9: -12,3 a 75,8)  
VPH 58: -1,1% (IC97,9: -372,0 a 78,4)

**Efectos adversos:** Las reacciones locales fueron más frecuentes en el grupo de vacunadas frente al VPH.

**Conclusiones:** Los autores concluyen que la vacuna proporciona protección frente a lesiones CIN2 o más graves asociadas con VPH 16 o 18 en mujeres no infectadas previamente por VPH 16 ni 18, pero posiblemente infectadas por otros genotipos oncogénicos.

**Calidad de la evidencia:** Media.

**Conflicto de intereses:** Evidente.

**Comentarios:** Entre los criterios de inclusión, se considera el criterio de parejas sexuales para menores en unos países sí y no en otros; esto puede ocasionar un sesgo de inclusión. En los análisis se emplea un intervalo de confianza del 97,9% por motivos poco claros. El estudio está presentado de manera confusa con una mala correlación de los resultados con los aspectos clínicos de la infección por el VPH. El seguimiento es muy corto y probablemente debieran esperar algo más para ofrecer resultados y obtener conclusiones.

#### PREGUNTA: ¿ES EFICAZ LA VACUNA BIVALENTE A LARGO PLAZO?

*Cita bibliográfica: Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM et al. Sustained efficacy up to 4-5 years of bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. Lancet 2006; 367: 1247-1255.*

**Objetivo:** Evaluar la seguridad, inmunogenicidad y eficacia a largo plazo de la vacuna bivalente frente a infección incidente y persistente por VPH 16 y 18, así como frente a los resultados histológicos y citológicos de estas infecciones.

**Diseño:** Ensayo clínico aleatorizado a doble ciego.

**Período de seguimiento:** 47,7 meses.

**Características de la población:** Mujeres de 15 a 25 años procedentes de norteamérica (Canadá y Estados Unidos) y Brasil: 393 vacunadas y 383 no vacunadas. 23,2 años de media.

**Descripción de la intervención:** Esquema vacunal 0,1 y 6 meses con vacuna bivalente en el grupo de intervención y placebo con hidróxido de aluminio en el grupo control.

**Resultados:** Más del 98% de las mujeres vacunadas mantuvo la seropositividad para VPH 16 y 18 a lo largo de todo el estudio.

Eficacia vacunal en población ajustada a protocolo frente a infección por VPH 16: 95,8% (IC95: 73,6-99,9); VPH 18: 100% (IC95: 62,1-100); ambos genotipos: 96,9% (IC95: 81,3-99,9).

Eficacia vacunal por intención de tratar frente a infección por VPH 16: 92,7% (IC95: 70,9-99,2); VPH 18: 100% (IC95: 65,6-100); ambos genotipos: 94,4% (IC95: 77,9-99,3).

**Efectos adversos:** las mujeres en el grupo placebo presentaron más efectos adversos que las mujeres en la rama de la vacuna.

**Conclusiones:** Los resultados de este estudio demuestran respuesta inmunitaria persistente y eficacia a largo plazo frente a VPH 16 y 18.

**Calidad de la evidencia:** Media.

**Conflicto de intereses:** Evidente.

**Comentarios:** 4-5 años no pueden ser considerados largo plazo en vacunas de las que, por ejemplo, aún desconocemos la necesidad de revacunación.

Llama especialmente la atención que el grupo placebo experimentase más efectos adversos que el grupo de intervención, al contrario que en los otros estudios; lo que puede dar lugar a cuestionarse la posible existencia de algún sesgo de selección (poblaciones diferentes en ambas ramas) o de información (fallo en el enmascaramiento de la intervención, por ejemplo); aunque los autores lo justifican por la mayor necesidad de colposcopias y controles necesarios en el grupo placebo al presentar un mayor número de lesiones relacionadas con los genotipos vacunales.

## PREGUNTA: ¿ES COSTE-EFECTIVA LA VACUNACIÓN FRENTE AL VPH EN ESPAÑA?

*Cita bibliográfica: Lopez Alemany JM, Cortes Bordoy J, Gil de Miguel A. Estudio de Coste Efectividad de la Vacuna Tetravalente del Papilomavirus Humano. Rev Esp Econ Salud 2007;6(7):400-408.*

**Antecedentes:** Existen numerosas evaluaciones económicas con resultados muy dispersos. En España la vacuna se espera aplicarla en niñas de 11 años. Es función de la sanidad pública evaluar si esta política de vacunación es coste-efectiva en las condiciones que se van a dar en nuestro país.

**Objetivo:** Determinar la relación de coste-efectividad de la vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano en la prevención del cáncer de cuello de útero en las mujeres españolas, puesta a los once años frente a la práctica médica actual.

**Diseño:** Análisis de coste-efectividad mediante un modelo de Markov desde el punto de vista del Sistema Nacional de Salud.

**Horizonte temporal:** 89 años (se sigue la cohorte de los 11 a los 100 años).

**Características de la población:** Población española de mujeres de 11 años.

**Fuente de los datos de efectividad:** Datos de mortalidad obtenidos del INE. Fuente de datos de supervivencia a 5 años no especificada. Probabilidad de que el cáncer esté relacionado con un virus vacunal: 70 %. N Eng J Med 2003; 348(6): 518-527. Eficacia vacunal frente al VPH no descrita (parecen asumir 100%, ya que mencionan que la eficacia frente al cáncer es la misma que la prevalencia de los virus vacunales).

**Fuente de los datos de costes:** PVP de la vacuna establecido por la Comisión Interministerial de Precios de Medicamentos del Sistema Nacional de Sanidad. Coste de tratamientos por casos de cáncer en función GRD para la Comunidad Valenciana a 2005. No se consideran otros costes. Tasa de descuento del 5%.

**Descripción de la intervención:** No se describe la práctica médica habitual.

### Resultados:

No vacunadas: 935,62 casos y 441,48 muertes por cáncer. 14.143.669 años totales de vida sana. 465.850,19 € costes totales por el tratamiento del cáncer.

Vacunadas: 279,47 casos y 131,64 muertes por cáncer. 14.159.850 años totales de vida sana. 63.324.747,08 € costes totales (63.184.992 € por la vacunación y 139.755,08 € por tratamiento del cáncer).

Coste-efectividad incremental: 202.869,14 €/ vida salvada; 5.646,55 €/año de vida ganado (AVG); 95.799,32 €/caso de cáncer evitado.

Análisis de sensibilidad: Descontando costes al 0%: 5.441,57 €/AVG; descontando resultados al 2%: 21.111,57 €/AVG; descontando resultados al 5%: 120.450,59 €/AVG; efectividad vacunal 50%: 7.922,63 €/AVG; efectividad vacunal 100%: 3.945,35 €/AVG; cobertura vacunal 80%: 6.363,39 €/AVG; precio vacunal 50 € por dosis: 2.99,48 €/AVG; precio vacunal 200 € por dosis: 10.885,78 €/AVG.

**Conclusiones:** La vacunación se considera una alternativa eficiente de acuerdo con los criterios establecidos para un Sistema de Salud (30.000 €/año de vida ganado).

**Calidad de la evidencia:** Baja.

**Conflicto de intereses:** No se menciona ninguno aunque tampoco se explicita la ausencia de conflicto.

**Comentarios:** Los datos de este estudio no son consistentes con la literatura publicada al respecto. Realizan asunciones no descritas que probablemente no se correspondan con la realidad de la población diana del estudio. Teniendo en cuenta la literatura previa, estas asunciones parecen sesgar el análisis hacia la aceptación de la vacunación.

Se dejan fuera los costes de poner la vacuna y los costes del programa de información, así como costes de consultas y del programa de cribado. También existen numerosos estados de salud intermedios que no se han considerado en el modelo.

No queda claro si los autores diferencian entre eficacia y efectividad vacunal, aunque en el árbol de decisión si consideran que la vacuna puede no ser eficaz, no se dan estimadores de esta eficacia vacunal frente a la infección y en las tablas sólo se menciona la efectividad frente al cáncer.

El umbral de eficiencia de 30.000 € se establece respecto a los años de vida ajustados por calidad. Al concluir que la alternativa es eficiente por mostrar una relación de 5.646,55 €/año de vida ganado se asume que esos años de vida que se han ganado se disfrutan con una calidad de vida plena sin mayor discusión.