

Vacinação fronte ao VPH: historia e razóns para a toma de decisión

Xosé Antonio Taboada Rodríguez

Servizo de Control de Enfermidades Transmisibles. Dirección Xeral de Saúde Pública

Cad Aten Primaria
Año 2008
Volumen 15
Pág. 68-71

INTRODUCCIÓN

Dende que en 1963 comeza no Estado a vacunación sistemática coa primeira campaña antipoliomielítica, este programa de inmunización foi consolidándose como un dos principais determinantes na mellora da saúde colectiva da nosa poboación.

En Galicia elimináronse a polio, a difteria e o sarampelo e outras enfermidades como tose ferina, rubéola, parotidite diminuíron significativamente a súa morbilidade e mortalidade e, nos últimos anos, tamén as causadas por Hib e meningococo C.

Os programas de vacunación convertéronse así nun activo relevante no patrimonio do noso Sistema Sanitario Público, recoñecido por todas as forzas sociais e referendado pola poboación a través dunhas coberturas neste programa superiores ao 95% na serie infantil.

Nos últimos anos, o mundo das vacinas vive un florecemento con melloras en eficacia, seguridade e presentación das existentes, así como na aparición de novos produtos que posibilitan, o que en principio parece desexable, a prevención primaria ante unha determinada enfermidade.

A historia das vacinas fíxose a conta de múltiples e grandes éxitos pero tamén con algún fracaso debido a valorar inadecuadamente e/ou non poñer os medios necesarios correspondentes a unha decisión. Por iso, calquera modificación ou incorporación ao programa de vacunación debe asegurar que non debilitará as súas bases consolidadas e garantir que están fundamentadas en criterios técnicos, entre os que destacan como indispensables o coñecemento da enfermidade, as características da vacina, especialmente en seguridade e eficacia, a compatibilidade coas incluídas en calendario así como a súa eficiencia.

Estamos vivindo un deses momentos clave coa introdución dunha nova vacina en calendario e esta decisión está orixinando certa polémica

na cal participan algúns profesionais da sanidade, que foi recoñecida en parte en CADERNOS DE ATENCIÓN PRIMARIA. A mín preocupación especialmente que entre eles aparezan persoas que cren nos valores do sistema sanitario público e que son conscientes e defensores do valor da saúde pública e das súas contribucións, entre elas o Programa de vacinacións, na mellora da saúde da nosa poboación. Por iso atévome a realizar algúns comentarios e reflexións sobre as bases principias deses desencontros. Para isto empezarei por recordar o proceso de toma de decisión e os seus fundamentos para, finalmente, realizar algunhas reflexións.

OS FEITOS

Dende hai varios anos, coñecíase o proceso de investigación que desenvolvían varias compañías farmacéuticas co obxectivo de conseguir unha vacina fronte ao virus do papiloma humano (VPH), seguido polos técnicos que traballan nos programas de inmunización. A finais do 2006, ante a inminencia de solicitude de autorización para esa vacina, convócase unha reunión no Ministerio de Sanidade para realizar unha primeira análise e valoración da situación. A esta reunión asistimos algunhas CCAA, o Instituto de Saúde Carlos III, a Axencia Española do Medicamento e Produtos Sanitarios, membros da Ponencia de Vacinas e varias persoas que foron convidadas pola súa relevancia na investigación básica ou asistencial relacionada con este virus. Un resumo desta reunión trasládase á Ponencia de Vacinas que con carácter urxente elabora un informe técnico. O proceso, para non alongármolos, finaliza coa decisión do Consello Interterritorial de introducir a vacunación e coa recomendación da Comisión de Saúde Pública de vacunación sistemática das adolescentes, definindo a poboación diana nunha cohorte de adolescentes de 14 anos e facendo unhas consideracións de que nese contexto de vacunación universal deberá revisarse e elaborar as recomendacións pertinentes para adecuar o cribado de cancro de colo de útero así como realizar estudos periódicos para coñecer os xenotipos circulantes dos virus do papiloma humano. Ata agora seis comunidades xa están vacinando e o resto ten previsto a súa incorporación durante o ano 2008.

Enderezo para correspondencia:

jose.antonio.taboada.rodriguez@sergas.es

PRINCIPAIS FUNDAMENTOS PARA A TOMA DE DECISIÓN

O VIRUS DO PAPILOMA HUMANO (VPH)

- O VPH adquire importancia en saúde pública dende 1976, cando se suxire a súa capacidade oncoxénica no cancro de cérvix.
- Están descritos máis de 150 tipos que, atendendo a unha clasificación epidemiolóxica segundo a súa presenza en lesións precancerosas, son catalogadas como de baixo ou alto risco. Neste último grupo intégranse 13 tipos, e outros seis de probable alto risco, entre os que teñen especial relevancia os VPH 16 e 18.
- A vía de transmisión principal é por contacto sexual e a susceptibilidade é universal, con riscos engadidos nalgúns casos xa descritos na literatura científica.

HISTORIA NATURAL DA INFECCIÓN POR VPH.

- A maioría das infeccións resólvense espontaneamente antes de 2 anos e máis do 90% nalgunha fase previa ao cancro de cérvix.
- A infección persistente pode orixinar lesións precancerosas e cancro.

CANCRO

- Existe unha relación causal entre VPH e cancro de cérvix, detectándose a presenza deste virus no 100% dos cancros e lesións precursoras.
- **A infección persistente por VPH é condición necesaria para o cancro de cérvix.**

Outros cofactores virais, xenéticos e ambientais (tabaquismo, co-infeccións, contracepción...) inflúen na carcinoxénese cervical. Este proceso pode durar varias décadas.

- Os tipos de VPH 16 (principalmente) e 18 están asociados ao 73% dos casos de cancro cervical en Europa.
- Outros cancros (ano, orofarinxe, vulva, pene,...) son atribuíbles ao VPH en diferentes porcentaxes (12%-90%)

SITUACIÓN EPIDEMIOLÓXICA

INFECCIÓN POR VPH

- A nivel mundial é unha das infeccións de transmisión sexual (ITS) máis frecuente, existindo gran variabilidade por rexións e comunidades. A prevalencia en mulleres oscila entre o 5 e o 10% en países desenvolvidos e chega a superar o 20% nalgún país en vías de desenvolvemento.
- A prevalencia en España en poboación xeral non é ben coñecida ao dispor de estudos parciais, pero estes indican que é unha das máis baixas de Europa. De acordo cos datos dispoñibles sitúase arredor do 3%. Nalgúns colectivos a prevalencia é máis elevada e está asociada a prácticas sexuais e á idade.
- Un aspecto importante que hai que ter en conta son os cambios nos comportamentos sexuais da poboación española e o contac-

to con outras poboacións que fan pensar nun probable aumento desta infección nos próximos anos.

CANCRO DE CÉRVIX

INCIDENCIA: a nivel mundial é o segundo en frecuencia en mulleres, cunha gran variabilidade xeográfica relacionada directamente co nivel de infección e os cribados. No Estado español estímase unha incidencia de 7,6 casos/100.000 mulleres, situación que parece ser semellante en Galicia. Nas mulleres maiores de 50 anos obsérvase unha tendencia á diminución, mentres que **aumenta entre as máis novas.**

MORTALIDADE: os datos de que dispomos sitúana arredor do 2/100.000 casos en mulleres, cunha idade media de defunción de 60,5 anos.

AS VACINAS FRONTE AO VPH

- Existen dúas vacinas autorizadas para o seu uso en mulleres de idades entre 9 e 26 anos.
- Son altamente inmunóxicas e a súa eficacia en prevención de cancro de cérvix e lesións precancerosas asociadas aos tipos 16 ou 18 supera o 90% en persoas non infectadas.
- Demostraron memoria inmunolóxica e espérase unha longa protección.
- Teñen un bo perfil de seguridade.
- Poden administrarse con anticonceptivos e durante a lactación.
- A pauta é de tres doses e o prezo arredor de 100€/dose (esperable nun concurso público para programa de vacinación)

OUTROS ASPECTOS QUE HAI QUE TER EN CONTA

ALTERNATIVAS DE CONTROL

As lesións premalignas son tratables, de aí a utilidade do cribado para o cancro cervical. Estes programas demostraron que poden reducir a incidencia de cancro en porcentaxes altas (80%) cando se conseguen coberturas elevadas.

Estudos de situación no Estado español poñen ao descuberto coberturas desiguais segundo CCAA, en Galicia 77,3% en mulleres de 18-70 anos, e problemas de equidade no acceso á citoloxía en mulleres maiores de 55 anos, que viven no rural e de clase social baixa.

A introdución da vacina non eliminará a necesidade de cribado para o cancro cervical xa que non protexerá fronte a aqueles que non teñen relación co VPH 16-18. A vacinación é unha actividade complementaria que posibilitará unha diminución dos cribados así como a súa racionalización posibilitando o seu espazamento.

ACEPTACIÓN SOCIAL

A poboación xeral, moi especialmente as mulleres, demandan a vacinación. Sen dúbida as políticas de marketing dos laboratorios fabri-

cantes, sen entrar aquí na valoración dos seus enfoques e contidos, mobilizaron a opinión pública e fomentaron esa demanda, mesmo con exixencias de inmediatez.

Tamén os profesionais sanitarios máis directamente implicados nesta patoloxía chegaron a un consenso sobre a súa utilidade, publicitado a través das súas sociedades científicas, e non só a aceptan, senón que demandan a vacinación.

EFICIENCIA

As análises de custo-efectividade, que permitirían a comparación con outras posibles intervencións, son difíciles de realizar tendo en conta as características desta infección. Non obstante, existen modelos matemáticos que simulan a situación máis posible partindo dos coñecementos dispoñibles. Os seus resultados prognostican unha redución de 60-80% do cancro de cérvix despois de 20 anos e conclúen que esta vacinación é unha alternativa eficiente.

A TOMA DE DECISIÓN

Toda esta información ampliada, así como algunhas incertezas, ao meu entender de menor relevancia, foron trasladadas aos equipos directivos que, de acordo con elas e engadindo valoracións de oportunidade -correspondencia coas políticas de igualdade de xénero, posibilidade de recursos orzamentarios, etc.- tomaron a decisión de **incluir esta vacina no calendario de vacinacións a unha cohorte de mulleres de 14 anos.**

DEBATE

Como na maioría das decisións de certa relevancia sempre aparece algunha voz crítica. Tampouco nesta podía ser diferente. Algunhas persoas entenden que a decisión foi precipitada e equivocada segundo unha serie de argumentos que nalgún caso non responden á realidade e noutros non comparto as súas conclusións. Así, comentando os puntos básicos de discrepancia, considero necesario facer algunha aclaración respecto ao seguinte:

O PROCESO DE VALORACIÓN TÉCNICA foi

Planificado na medida en que coñecedores da investigación neste campo se foi acumulando información, valorando con antelación todo o proceso co único fin de poder achegar información técnica aos equipos directivos decisores, unha vez autorizadas estas vacinas para o seu uso no Estado español.

Participativo xa que, baixo a coordinación do Ministerio de Sanidade, se garantiu a presenza da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios, a Subdirección de Farmacia, Instituto de Saúde Carlos III, do que depende a Axencia de Avaliación de Tecnoloxías e o Centro Nacional de Epidemioloxía, dos membros da Ponencia de Vacinas así como dos representantes das CC.AA. Nesta fase foron convidadas personalidades técnicas relevantes así como sociedades científicas relacionados co tema. Sen dúbida quedaron fóra contribu-

cións valiosas como as achegadas polas persoas que non comparten a decisión tomada, pero a funcionalidade comporta que estas situacións sexan dificilmente evitables. En todo caso, garantiuse a recollida dun amplo espectro de información sobre beneficios e inconvenientes, achegas e limitacións, feitos comprobables e incertezas, que *garantiron unha decisión documentada e fundamentada.*

Anticipativo, no sentido de que todo este proceso se adiantou á posibilidade de actuar, antes da autorización oficial das vacinas.

OS CRITERIOS BÁSICOS PARA INTRODUCIR A VACINA

- **Magnitude do problema** ¿Baixa? ¿Moderada? Como galego diría que depende... con quen se compare. Os datos reais neste momento son os achegados polos estudos epidemiolóxicos sobre unha infección que, partindo dos comportamentos sexuais da nosa poboación, *é previsible que aumente en próximos anos*, que orixina nalgúns casos *enfermidade grave e morte* e que afecta cada vez máis a *persoas novas*.
- **As vacinas.** Existe unanimidade sobre que *cumpren un perfil estándar de seguridade*, un aspecto clave. Non obstante, algunha voz cuestiona a súa utilidade mesturando eficacia e efectividade. Obviamente é imposible realizar estudos de efectividade fronte ao cancro de cérvix cando levamos seis anos de ensaios clínicos e estamos a falar dunha enfermidade cunha historia natural de décadas. Por iso, na avaliación de eficacia, por consideracións prácticas e éticas, utilízase unha variable intermedia, as lesións preneoplásicas (CIN 2/3), que é indispensable como paso previo á evolución a cancro (coa aprobación das axencias avaliadoras internacionais).

Efectivamente presentan limitacións como que a súa prevención se restrinxe ao VPH 16 e 18, aínda que xa están aparecendo datos de protección cruzada fronte a outros tipos, así como incertezas entre as que se salienta a duración da protección/necesidade de doses de reforzo. Os ensaios levan seis anos de percorrido e ata agora demostraron alta inmunoxenicidade e memoria inmunolóxica. Sen dúbida temos que deixar pasar o tempo para poder confirmar as previsións de que estamos ante unha vacina que dá protección duradeira e mesmo de por vida. A substitución no nicho ecolóxico destes xenotipos por outros unha vez implantada a vacinación parece pouco probable e terá que descartarse mediante sistemas de vixilancia despois da introdución da vacina.

A necesaria e exixible prudencia en decisións de saúde pública comporta que con estas limitacións e incertezas retardemos a implantación dunha vacina que cumpre o estándar de seguridade e de eficacia?. A responsabilidade ante a nosa poboación paréceme que camiña en sentido oposto: fronte ao atraso, dilixencia.

Outro aspecto que se cuestiona é a **eficiencia** desta medida como consecuencia do seu custo, superior comparado con outras vacinas

incluídas no calendario, algo que debemos esperar en todas as vacinas de nova aparición.

A cultura en saúde pública no Estado español transmitiunos dende hai anos a necesidade de valorar a eficiencia de calquera medida e comparar o seu posible beneficio con outra medida alternativa. Evidentemente, sería desexable que este criterio se aplicase con rigor e rutineiramente en todo o sector público co fin de rendibilizar os escasos recursos. Pero xa non existe unidade de criterio cando se analiza o peso, a ponderación que a relación custo/beneficio/efectividad debe ter na toma de decisión.

Os estudos dispoñibles, mellorables e ampliáveis, amosan que a estratexia de vacinación en adolescentes xunto co cribado ten un custo-efectividad similar ou máis baixo que outras intervencións preventivas ou terapéuticas aplicadas comunmente.

Na literatura científica existe bibliografía abundante que mostra unha eficiencia moi alta dos programas de inmunización fronte a outras intervencións asistenciais. Probablemente no futuro chegaremos a conclusións similares sobre esta intervención. De calquera forma, penso que, ante os **altos beneficios** que achegará en diminución de lesións en distintos graos, cancro, mortes evitadas e anos potenciais de vida gañados engadindo calidade ao aumento da esperanza de vida, así como diminución de visitas asistenciais, probas e intervencións, e **escasos riscos**, o custo non debe ser criterio excluínte, neste momento en Galicia, e dubido de que a unha medida de saúde pública, de prevención primaria, se lle deba exixir o que non se lle pide a outras implantadas en diferentes ámbitos, incluso do Sistema Sanitario Público, que achegan menos diminución de carga de enfermidade, son menos eficaces e dende logo teñen unha relación custo/beneficio peor. Calquera podería citar de seguido varias destas actuacións e, non obstante, sobre elas non se crean polémicas similares.

Quedan fóra deste comentario aspectos menores que a extensión non permite aclarar. Uns e outros perfilan este escenario de dispoñibilidade dunha nova vacina acompañada de contribucións demostradas pero tamén de incertezas que necesitan o transcorrer do tempo para poder seren verificadas. Unha situación que nos acompañará no futuro e que exixirá decisións comprometidas. Por desgraza outras vacinas tan esperadas como a que preveña a infección do virus de inmunodeficiencia humana (VIH), por certo tamén de longo período de incubación, aínda están lonxe.

Como **conclusión**, entendo que se seguiu un proceso de análise en profundidade, anticipándose á aprobación e autorización oficial para o uso destas vacinas, participativo e aberto ás opinións técnicas e ás sociedades científicas implicadas e que se tomou unha **decisión rigorosa e meditada, acertada e áxil**, quizais coa limitación de que os orzamentos específicos para esta actividade non permitan estendela a outras cohortes.

A oferta desta vacina, por certo de carácter voluntario como todas, financiada, polo menos en Galicia, con fondos específicos a maiores, nos orzamentos da Comunidade non retraerá recursos doutras actividades e programas senón que contribuirá a reforzar en positivo a imaxe da saúde pública e en concreto o Programa de vacinación.

Por riba destas opinións e debates o verdadeiramente decisivo son os resultados, a avaliación e o xuízo da poboación galega. Dúas, das cinco comunidades en que xa está implantada, xa dispoñen de información de coberturas e estas chegan ao 95%-97% na primeira dose. Propono traballar todos xuntos para superalas en Galicia.

Santiago de Compostela, Marzo 2008.

BIBLIOGRAFÍA

- Virus del Papiloma Humano. Situación actual. Vacunas y perspectivas de utilización. http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/VPH_2007.pdf.
- European Centre for Disease prevention and Control (ECDC). Guidance for the introduction of HPV vaccines in EU countries. 2007.
- Organización Mundial de la Salud (OMS) Preparación de la introducción de las vacunas contra el virus del papiloma humano. 2006
- Sociedad Española de Epidemiología (4ª monografía. 2006). Virus del Papiloma Humano y Cáncer: epidemiología y prevención.
- Vaccine. Volume 24. Supplement 3, August 2006. Monográfico "HPV vaccines and Screening in the Prevention of Cervical Cancer"
- Estudio Afrodita: Cribado del cáncer de cuello uterino en España y factores relacionados. (datos non publicados)
- Encuesta de Salud y Hábitos Sexuales 2003. <http://www.msc.es/ciudadanos/enf-Lesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/encuesta.htm>
- Harper D. 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. The Lancet 2004, vol.364.
- Harper D. et al. 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 control trial. The Lancet 2006, vol.367.
- Garland S. et al. Quadrivalent vaccine against Human Papillomavirus to Prevent Anogenital Diseases. N. Engl. J. Med.2007.356;19.
- The FUTURE II Study group. Quadrivalent vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical lesions. N. Engl. J. Med.2007.356;1915-27.
- Paavonen J. 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. The Lancet 2007;369:2161-70.
- The FUTURE II Study group. Prophylactic Efficacy of a Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in women with virological evidence of HPV Infection. The Journal of Infection Diseases.2007;196:1438-46.
- Guideline for Human Papillomavirus Vaccine use to Prevent cervical Cancer and Its Precursors. A Cancer Journal for Clinicians (American Cancer Society).2007;57:7-28.