

Enfoque crítico para análisis de evidencia aparentemente contradictoria: el caso de la vacuna contra el virus del papiloma humano

Miguel Pizzanelli

Grupo de trabajo en Prevención Cuaternaria de la Sociedad
Uruguaya de Medicina Familiar y Comunitaria;
Departamento de Medicina Familiar y Comunitaria,
Universidad de la República, Uruguay

Este artículo propone un enfoque crítico orientado a analizar evidencia aparentemente contradictoria, utilizando la vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH) como caso de estudio. Las revisiones sistemáticas actuales concluyen que la vacunación reduce las lesiones cervicales precancerosas y el cáncer de cuello uterino, mientras que sus críticos cuestionan la validez de la evidencia observacional, la confusión residual, el efecto del vacunado sano y la interpretación de desenlaces de seguridad poco frecuentes. Se examinan cinco cuestiones metodológicas: la validez de las comparaciones observacionales, el efecto del vacunado sano, los métodos para controlar la confusión, la interpretación de eventos raros y la evidencia necesaria para inferir prevención del cáncer.

¿Qué dice hoy la evidencia de mayor calidad?

Las dos revisiones sistemáticas publicadas por Cochrane en 2025^{1,2} concluyen que la vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH) es eficaz para reducir las lesiones cervicales precancerosas y el cáncer de cuello uterino, especialmente cuando se administra antes del inicio de la actividad sexual. No encontraron evidencia de un aumento de eventos adversos graves atribuidos a la vacuna. Estas conclusiones se sustentan en una revisión de 60 ensayos clínicos aleatorizados y otra de 225 estudios observacionales.

Sin embargo, algunos investigadores plantean discrepancias. Por un lado, Heneghan y Jefferson señalan en Trust the Evidence - University of Oxford³ que gran parte de la evidencia sobre reducción del cáncer invasivo procede de estudios observacionales potencialmente afectados por confusión y sesgos. También cuestionan que Cochrane no haya evaluado explícitamente los conflictos de interés, lo que podría influir en la interpretación de los resultados. Por otro lado, el grupo *MedCheck*, Japón⁴ reanalizó ensayos realizados en mujeres de 24 a 45 años y considera que existen señales de aumento de mortalidad. Mediante el método PERR (*Prior Event Rate Ratio*), destinado a corregir el denominado efecto del “vacunado sano”, una suerte de sesgo de selección, concluye que desaparecería la evidencia a favor de reducción del cáncer invasivo. Los autores sostienen que las vacunas contra el VPH deberían retirarse del mercado.

Cinco preguntas metodológicas siguen abiertas

1. ¿Qué pueden decir realmente los estudios observacionales?

Como los ensayos clínicos no han tenido seguimiento suficiente para evaluar directamente la incidencia de cáncer invasivo, gran parte de esta evidencia procede de estudios observacionales. Su principal dificultad es establecer un grupo de comparación que represente adecuadamente el

contrafactual. Para estimar el efecto de una intervención, la epidemiología intenta responder una pregunta imposible de observar directamente: ¿qué habría ocurrido con las mismas personas si no hubieran recibido la intervención? Esa situación hipotética recibe el nombre de contrafactual. Como una misma persona no puede estar simultáneamente vacunada y no vacunada, los estudios observacionales utilizan como aproximación a ese contrafactual, un grupo de personas no vacunadas que procura que sea comparable al grupo vacunado.

Si población vacunada y no vacunada difiere en acceso sanitario, participación en el cribado, nivel socioeconómico o conductas relacionadas con la salud, estas diferencias pueden generar confusión residual y distorsionar la estimación del efecto.

La suspensión de la recomendación activa de vacunación en Japón entre 2013 y 2022⁵ generó cohortes con coberturas muy diferentes. Su seguimiento a largo plazo podría proporcionar evidencia especialmente valiosa sobre incidencia y mortalidad por cáncer cervical y contribuir a evaluar la validez de las comparaciones observacionales.

2. ¿Qué importancia tiene el efecto del vacunado sano?

Como se ha comentado esta crítica proviene del grupo japonés MedCheck. En su revisión publicada en 2024, sus autores sostienen que la mayoría de los estudios observacionales sobre efectividad vacunal no controlan adecuadamente el denominado "efecto del vacunado sano", un sesgo por el cual las personas que aceptan vacunarse suelen presentar un mejor estado basal de salud que quienes no lo hacen. Según MedCheck, este fenómeno puede conducir a una sobreestimación de los beneficios y a una subestimación de los riesgos de la vacunación.

3. ¿Son suficientes los métodos actuales para controlar la confusión?

Los estudios observacionales utilizan modelos multivariantes, puntuaciones de propensión y análisis de sensibilidad para reducir la confusión. MedCheck propone además el método PERR para corregir el efecto del sesgo del grupo vacunado, obteniendo resultados diferentes.

Esto plantea una cuestión fundamental: ¿qué método de ajuste representa mejor la realidad? La respuesta depende de los supuestos de cada método y de la calidad de las variables disponibles para controlar los confusores.

4. ¿Cómo interpretar señales de seguridad cuando existen muy pocos eventos?

Cuando los eventos son extremadamente infrecuentes, pequeñas diferencias pueden producir estimaciones de riesgos relativos elevados con intervalos de confianza amplios. Por eso, la interpretación debe considerar el número absoluto de eventos, así como la magnitud y la precisión del efecto, la plausibilidad biológica, la consistencia entre estudios y la posibilidad de sesgos o azar. En los ensayos sobre VPH hubo muy pocos fallecimientos y casos de cáncer invasivo, lo que limita la capacidad para establecer conclusiones firmes sobre estos desenlaces. Las señales de seguridad generan hipótesis que requieren confirmación mediante estudios específicamente diseñados para evaluarlas.

Sasieni y Falcaro, en *The Lancet* (2026)⁶, ilustran esta dificultad: en cohortes jóvenes con muy pocas muertes por cáncer cervical, los modelos estimaron reducciones relativas cercanas al 100%, pero con intervalos de confianza amplios. Cuando los eventos son escasos, la estimación puntual puede ser llamativa, mientras que su precisión revela la incertidumbre.

5. ¿Cuándo puede decirse que una vacuna previene realmente el cáncer?

Existe amplio consenso en que la vacunación contra el VPH reduce las infecciones persistentes y las lesiones precursoras. Sin embargo, afirmar que previene el cáncer invasivo implica extrapolar evidencia hacia un desenlace que puede tardar décadas en desarrollarse.

Los ensayos clínicos no permiten todavía medir directamente este efecto; por ello, la evidencia sobre cáncer invasivo depende en gran medida de estudios observacionales de largo seguimiento. Su interpretación requiere considerar la validez del grupo de comparación, la confusión residual, el efecto del vacunado sano y la incertidumbre asociada a los desenlaces poco frecuentes.

En definitiva, la cuestión no es solo qué resultados se observan, sino cuánta certeza estamos dispuestos a aceptar para inferir un efecto sobre un desenlace que puede demorar en desarrollarse. Este problema trasciende la vacunación contra el VPH y es común a muchas intervenciones preventivas.

Reflexión final

La lectura crítica no consiste en aceptar o rechazar una conclusión, sino en valorar hasta dónde la evidencia permite sostenerla. Más que aceptar las conclusiones de una revisión sistemática por el prestigio de quien la publica, requiere ponderar múltiples dimensiones y comprender críticamente cómo esas conclusiones fueron construidas, cuáles son sus fortalezas y cuáles sus limitaciones.

Fuentes de financiamiento / Conflicto de interés de los autores

Este artículo no contó con fuentes de financiamiento específicas. El autor declaró no poseer conflictos de interés.

Declaración de uso de inteligencia artificial

En la preparación de este manuscrito fueron utilizados grandes modelos de lenguaje para la búsqueda bibliográfica y para la corrección ortográfica y sintáctica.

Historial del artículo

Recibido el 27/08/2026, aceptado el 15/09/2026 y publicado el 18/09/2026.

Declaración de revisión editorial

Artículo no evaluado por pares externos. Por sus características, este artículo fue evaluado por el Comité Editorial de Evidencia.

Licencia

[Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional](#)

(CC BY-NC-SA 4.0)

Imagen de portada

[Imagen](#) de [mcmurryjulie](#) bajo licencia de contenidos de [Pixabay](#).

Referencias

1. Arbyn M, Xu L, Simoens C, et al Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 [cited 27 ago 2026];9(5):CD009069. DOI: [10.1002/14651858.cd009069.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.cd009069.pub3) PMID: [29740819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29740819/)
2. Henschke N, Bergman H, Buckley BS, et al. Effects of human papillomavirus (HPV) vaccination programmes on community rates of HPV-related disease and harms from vaccination. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2025 [cited 27 ago 2026];11(11):CD015363. DOI: [10.1002/14651858.CD015363.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD015363.pub2) PMID: [41276264](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41276264/)
3. Heneghan C, Onakpoya I. Editors' Note: "The Cochrane HPV vaccine review was incomplete and ignored important evidence of bias". *BMJ Evid Based Med* [Internet]. 2020 [cited 27 ago 2026];25(3):e2-e2. DOI: [10.1136/bmjebm-2018-111012ednote](https://doi.org/10.1136/bmjebm-2018-111012ednote) PMID: [32273290](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32273290/)
4. MedCheck Editorial Team. Healthy vaccinee effect: a key bias in observational studies. Review: HPV vaccines increase total and cancer mortality without evidence of HPV-related cancer decrease. *MedCheck in English* [Internet]. 2024 [cited 27 ago 2026];10(29). Available from: <https://medcheckjp.org/wp-content/uploads/2024/06/Eng-no-29rr.pdf>
5. Choi W, Shim E. The effects of human papillomavirus vaccination in Japan. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2025 [cited 27 ago 2026];21(1):2489301. DOI: PMID:
6. Sasieni P, Falcaro M. Cervical cancer mortality trends following HPV vaccination in England, 2001–24: an analysis of population-based mortality data. *Lancet* [Internet]. 2026 [cited 27 ago 2026];408(10550):162-8. DOI: [10.1016/S0140-6736\(26\)00918-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(26)00918-9) PMID: [42309117](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42309117/)