

CONTROVERSIA VACUNA DE H.P.V.

PONENTE: JUAN CARLOS MARTÍNEZ ESCORIZA

Jefe de Obstetricia y Ginecología del Hospital General de Alicante

Antes de iniciar mi exposición deseo aprovechar el momento para homenajear públicamente a todas las matronas que me han acompañado y me iniciaron en mis primeros pasos como obstetra.

Entorno al tema que voy a exponer ciertamente existe gran controversia y desde ahora les digo que a resultas de esta ponencia, no obtendrán una aclaración definitiva, pero sí trataré de acercarlos al punto en el que yo creo que se sitúa la controversia.

Comencemos con un breve recuerdo sobre la cuestión de la vacuna para poder comprender mejor posteriormente en qué punto ubicar la citada controversia.

El virus del papiloma humano es un virus tremendamente efímero con una cadena de DNA bastante corta, con una serie de segmentos que determinan su biología y una cápside proteica de 72 capsómeras que es la que va a ser aprovechada para dar origen a las vacunas. Las diferencias en esas capsómeras son las que han hecho que se hayan caracterizado más de 120 tipos de virus de papiloma humano de los cuales distinguimos dos grandes bloques: los cutáneos que darán lugar a las verrugas y los mucosales, a su vez, subdivididos en los de alto riesgo por su capacidad oncogénica y los de bajo riesgo por su capacidad de generar verrugas en zonas genitales.

Pero ese descubrimiento que, es muy reciente, ha dado lugar a la aparición en estos últimos tiempos de métodos como la captación híbrida o la PCR para HPV que nos van a permitir hacer prevención secundaria, mucho mejor que la propia de la citología y también ha dado lugar al nacimiento de este tipo de vacunas punto de controversia de la que vamos a tratar.

Las vacunas del HPV apenas tienen una historia de 15 años, fue por los años 90 que aparecieron unos estudios con animales a los cuales inyectándolos capsulas del virus desarrollaban altos niveles de anticuerpos circulantes que prevenían determinadas formaciones de verrugas y desde el año 2000 se empezaron a divulgar análisis en fase I, II, III de trabajos con vacunas realizadas con la cápside proteica a la que anteriormente hice alusión.

En realidad los trabajos a que han dado lugar ese desarrollo de vacunas son los trabajos clásicos a doble ciego: en mujeres a las que se les ha inyectado placebo y a otras la vacuna, se han realizado una serie de determinaciones : citologías, captura del híbrido del ADN, medición del nivel de anticuerpos circulantes e incluso se les ha hecho colposcopia y biopsia y se han comparado a lo largo de estos 6 años para ver si hay resultados , resultados que se han remitido a las agencias de sanidad FDA (Americana) y EMEA (Europea), encargadas de constatar si esos trabajos tienen solidez o no.

Este es el esquema general que desde el año 2000 se ha seguido, lo que ocurre es que ya surge el primer problema:

Para poder establecer variables en función de la historia natural del cáncer que definan o no la eficacia de esas vacunas ha habido que establecer algún otro criterio, ya que si se establecía el criterio “cáncer” son vacunas que se experimentarían hoy y hasta dentro de 20-30 años no se podrían ofrecer conclusiones dado que la historia natural desde la infección hasta la génesis del mismo dista más de 20 años, por lo que la OMS estableció, aspecto tremendamente criticado, (Pagliusi, SR & Aguado, MT (WHO Reference Paper 2004) las llamadas variables subrogadas, es decir, la presencia de infecciones, la presencia de ADN viral y la presencia de un CIN II como marcadores biológicos suficientes para definir o no la eficacia de la vacuna comparándolos entre las mujeres de ambos grupos, las que si recibieron la vacuna y las que no la recibieron.

No estamos hablando de un tema baladí, porque inmediatamente la misma OMS en 2006 y 2007 editaron libros y establecieron normas que marcaban las pautas que se debían seguir para la instauración de la vacuna, no estamos hablando por tanto de una quimera, de un recurso que alguien se ha inventado para vender productos , con ello surgió, desde el año 2000 hasta ahora, la presencia de estas dos vacunas cada una de ellas portando un tipo viral y adyuvantes distintos y una modalidad de aplicación ligeramente diferente, con unas condiciones de conservación muy peculiares y envasadas de una forma determinada.

CARACTERÍSTICAS VACUNAS

VACUNA	GARDASIL	CERVARIX
TIPO VIRAL	6,11, 16 y 18	16 y 18
Presentación	LÍQUIDA	LÍQUIDA
Adyuvante	Sulfato OH Fosfato Aluminio	ASO4 (OH Aluminio y Lípido A)
Administración	3 dosis im 0-2-6	3 dosis im 0-1-6
Cadena Frío	2-8° C	2-8° C
Envasado	Jeringas precargadas de dosis única	Frascos de dosis única en Paquetes de 1,10, 100 viales

Nos encontramos con esto y nos tenemos que aclarar sobre qué es lo que va a pasar de ahora en adelante, lo que ya está descrito en el diseño de la campaña de vacunación

DISEÑO CAMPAÑA VACUNACION (Aplicación)



En líneas generales este es el procedimiento de aplicación de cualquier vacuna

En el medio sanitario nos han surgido infinidad de preguntas:

- A quién y qué edad
- ¿Vacunar > 26 años?..
- ¿Vacunar varones?
- ¿Seguras?
- ¿Eficaces?
- ¿Se introducirá por igual?
- ¿Previo estudio HPV?
- ¿Cribado posterior?
- ¿Sustitución Tipo HPV?
- ¿Revacunación?
- ¿Inmunidad cruzada?
- ¿Coste-Beneficio?

Para dar respuestas a todas estas preguntas, la SEGO, AECC. AEP, Sociedad Española de citología, Asociación Española de Vacunología, MPSP, AMYS(Asociación Española de Microbiología Y Salud), Semergen, Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia han elaborado un documento de consenso en el 2007 ,ya actualizado en el 2008, y no solo a nivel nacional sino a nivel europeo

existe un documento “GUIDANCE for the introduction of HPV vaccines in EU Countries” que intenta responder además de a las preguntas anteriores, a otras, probablemente de más hondo calado como :

- Coste de Vacuna:
 - Inasumible incluso en Países Desarrollados si no redefine el cribado.
 - Porque sólo al 70 % CC
 - Porque cobertura desigual
 - INTRODUCCIÓN SOSTENIBLE
- El cribado tiene:
 - Diferencias según países
- La Vacunación desigual...:
 - Todas jóvenes
 - Mujeres de riesgo. ¡TODAS!
 - Público-Privado
 - No Vacunación

Hay otras cuestiones a resolver en futuras investigaciones como:

- ▶ Impacto de la protección cruzada entre genotipos.
- ▶ Edad óptima de vacunación.
- ▶ Aceptación juvenil de una vacuna contra una ITS y un cáncer.
- ▶ Aceptación por parte del hombre de una vacuna que prevendrá básicamente un cáncer en la mujer.
- ▶ Aceptación multicultural.
- ▶ Comportamiento de los genotipos no incluidos.
- ▶ Nuevo reto para la Salud Pública.
- ▶ Poblaciones diana habituales: niños, personas mayores y grupos de riesgo.
- ▶ Población diana para VPH: pre-adolescentes, adolescentes y adultos jóvenes.

Y algo que es una pregunta aún más paradigmática: si sabemos que un 80% de los cánceres de cuello se desarrollan y mantienen la más alta prevalencia en los países de un índice socioeconómico más bajo ¿cómo vamos a hacer llegar allí las vacunas? realmente sería en esos lugares donde tendrían más posibilidad de ofrecer una mayor eficacia y resultados mayores’.

Por lo tanto el gran reto es Implementar de forma generalizada una vacuna apropiada para poder ser utilizada en las poblaciones que más la necesitan: poblaciones de alto riesgo de los países en vías de desarrollo.

El hecho de aplicar la vacuna no puede hacernos caer en la ignorancia de creer que “el monstruo del cáncer” no va actuar.

Tras esta primera parte de situación y análisis histórico, llegamos al apartado de las controversias sobre las que no aportaré respuestas sino que analizaré qué controversias concretamente hay establecidas. Personalmente, les diré que para mí no hay tanta controversia, realmente la vacuna del HPV es un hito en la historia de la medicina como lo ha podido ser en la historia de la obstetricia la incorporación del ecógrafo en la asistencia a la embarazada, el uso del Atosiban, o la reproducción asistida en los años 80, hace 27 años estábamos asistiendo a los primeros ciclos de la fertilización “in vitro”, como ha sido la introducción de los análogos de la GRH en pacientes ginecológicas, la cirugía endoscópica..... Pocos más casos pueden ser considerados como hitos y opino que estamos frente a un hito, probablemente salgan muchas más vacunas, probablemente saldrán con mayor eficacia, con muchas menos dudas en su aplicación, pero estas no saldrían si las que actualmente están en uso no se hubieran desarrollado y la prueba de que no estamos ante tanta controversia, de que no es una quimera, la da este hecho que les relato:

El premio Nobel de medicina de este año lo ha recibido Harald zur Hausen, que en el año 75 estableció la hipótesis de la presencia del virus del HPV en pequeños tacos de cáncer de cervix y endo- cervix que estaban en parafina incluidos, en distintos países. Su tecnología no podía ser todavía suficiente como para determinar esa cadena de ADN pero esta fue su hipótesis de trabajo; Nubia Muñoz, colombiana número 1 de su promoción investigadora en EE.UU y posteriormente en Lyon, en la Agencia de Investigación del Cáncer, fue la que facilitó estos tacos de cáncer de cervix y endo-cervix introducidos en parafina al Dr. Zur Hausen en Heidelberg (Alemania) para poder desarrollar la idea y después la praxis de si realmente el cáncer de cuello tenía una base infecciosa o no.

Zur Hausen ha recibido el Premio Nobel no por las vacunas, naturalmente, sino porque hizo el paso previo para llegar a ellas, no podemos ocultar por tanto que estamos ante un hecho científico de gran magnitud. No es controversia, no es una quimera, es una realidad.

Si embargo, es cierto que hay una controversia mediática, hay cantidad de publicaciones en los periódicos, en enero del 2007, 4 meses después de que la EMEA aprobara la comercialización de la vacuna, por ejemplo, en un periódico local de Alicante se podía leer que “*la vacuna en España estaba tardando mucho*”, era una guerra mediática, era una gran presión a los gobiernos para su comercialización; personalmente no apruebo esta presión sobre procesos que deben

ir despacio, pero esta no es la guerra nuestra, de los sanitarios, es una guerra de marketing que desconocemos a quien interesa.

La controversia que acepto es la que se establece entre los grupos que están a favor y en contra de la vacuna, todos conocemos incluso pediatras que están en contra de cualquier tipo de vacunas polio, varicela...., existe entre la industria farmacéutica, hay dos casas comerciales que comercializan las vacunas actuales y naturalmente hay pequeñas problemas cuando publican trabajos unos y otros pero tampoco estamos los sanitarios que tenemos y queremos mantener una formación sólida, en esa guerra; hay grupos que hubieran querido estar implicados en esta vacuna porque arrastra una gran economía detrás de ella y naturalmente, hay personas que quieren participar de estos logros y si circunstancialmente no participan, adoptan de forma visceral una postura contraria. Y finalmente hay una ideologización contra la vacuna, me llama poderosamente la atención que muchas personas, con cierto corte progresista nieguen el avance, si tenemos una herramienta que hipotéticamente puede evitar un problema, debemos creer, al menos, que estamos en el camino correcto.

Por lo tanto admitimos como espectadores que hay controversia, valga como ejemplo la presión bajo la égida de las elecciones como ha sucedido con las promesas electorales en tantas autonomías..... pero esta controversia no nos ha de afectar como profesionales sanitarios.

Por otro lado, existe la controversia científica en la que nosotros sanitarios sí debemos entrar porque si bien es cierto que no hay epidemia de cáncer de cuello en España hay 2.100 casos/año y 740 muertes/año con una incidencia diferente según autonomías.

¿Representa esta una cifra de casos despreciable que justifica el que no se vacune a la población?

Se dice que la evolución es muy lenta pero si podemos evitarlo ¿por que no hacerlo? Tenemos citología pero algo falla porque lo cierto es que

- SENSIBILIDAD PARA CIN III: < 80 %
 - Da lugar a reiteraciones de tomas...
- Cuzick J, Int J Cancer, 2006
- Mayrand MH, N Eng J Med 2007
- INEFICAZ PARA CRIBADO DEL ADC
- Visioli CB, Cáncer Detec Prev, 2004.
- CITOLOGIA MEDIO LÍQUIDO:
 - No mejora la sensibilidad para CIN II
 - Dispara los costes

- Automatizada: No mejora la eficacia
- Roberts JM, Cancer 2007
- Garnett GP, Vaccine 2006
- Nieminen P, J Med Screen 2007

La SEGO y la comunidad autónoma valenciana tiene muy bien definidos y nosotros hemos adaptado en el departamento 19 de la comunidad valenciana este protocolo a nuestra realidad intentando hacer llegar las citologías a la población que menos acceso tiene consiguiendo que el personal de Atención Primaria se impliquen en este cribado, pero aún así nos quedamos cortos porque sigue habiendo cánceres de cuello.

Se dice que la mayoría de la inmunidad local de la mujer es capaz de bloquear la infección y es verdad, es un virus tremendamente efímero pero hay un 3% de mujeres en edades reproductivas de más de 35 años en las que el virus es persistente y ahí es donde radica el problema y tenemos que llegar como punto final de los ensayos; es cierto que no lo vamos a ver hasta dentro de 20-30 años pero francamente, si no lo empezamos hoy, los que no releven en esta tribuna seguirán diciendo que operan cánceres de cuello.

Otro argumento científico es que es una vacuna profiláctica, no terapéutica, cuya eficacia, reconocida por el MSC es de sólo 4,5 años de duración. Los ensayos clínicos llevan 6 años y medio actualmente y lo que se ha visto hasta el momento es que los niveles de anticuerpos de la mayoría de las mujeres vacunadas, se mantienen por encima de los niveles de anticuerpos de la inmunidad natural y esa alta tasa de anticuerpos circulantes frente al HPV hace prever, viendo la similitud de lo ocurrido con otras vacunas experimentadas, que la inmunización mínima va a ser de 10 años, actualmente tenemos datos suficientes para ver que mientras que en el grupo vacuna hay 0 lesiones CIN II en el grupo control que no recibió vacuna, aparecen los primeros casos de CIN.

Ciertamente no hay ensayos en niñas, o mejor dicho no se han hecho tasas de eficacia mediante biopsias de cuello y citologías como es obvio, únicamente titulaciones de anticuerpos, y lo cierto es que han desarrollado tasas de anticuerpos altísimos aunque no podamos mostrar los logros en resultados histológicos.

No hay efectos adversos distintos a las de otras vacunas, salvo las molestias locales y cierto dolorimiento a nivel de la zona de inyección

El argumento de la falsa seguridad frente a la ETS no es motivo para dejar de aplicar la vacuna, no podemos presuponer que condicione a una mayor libertad sexual la supuesta protección, tendremos que seguir implementando las medidas prácticas frente a las ETS.

La relación coste beneficio viene dada por los siguientes parámetros (en U.S.A):

- Duración protección > 10 años
- Iguales efectos en adolescentes que en adultas
- Mujer vacunada sigue programa de cribado
- Inmunidad natural no afectada por la irrupción de la Vacuna

Creo que la controversia se puede situar en un equilibrio entre los beneficios claros que han manifestado las vacunas

-Reducción de Citologías Anómalas

-Reducción CIN III

-Reducción de los cánceres de cuello, en años posteriores frente al coste , porque evidentemente las vacunas son caras y nuestro país está haciendo un gran esfuerzo económico; supongo que los epidemiólogos y expertos del MSC han sabido valorar esta cuestión y han hecho una cohorte de vacunación a niñas de 12-14 años dependiendo de la comunidad autónoma, gastándose un dinero que no se han gastado en otra cosa aunque a título informativo no está de más recordar el gasto de otros fármacos como estatinas en España en las que se gasta tres veces más de lo que va a costar la vacuna, en antihipertensivos un tercio más y en terapia hormonal, el doble que en las vacunas.

En realidad hablando de salud pública, hablando de lo que los Ministerios deben financiar tenemos poco que decir y dar un voto de confianza a todos los expertos que desde el MSC van a valorar la relación coste beneficio y en qué pueden influir en la salud pública de la población.

