

Javier Cortés

Vacunas frente al virus del papiloma humano: ¿debate? ¿Qué debate?

673

Coordinador del Grupo Español de Vacuna VPH*. Consultor Senior en Ginecología Oncológica. Palma de Mallorca. Islas Baleares. España.

*El Grupo Español de Vacuna VPH es un grupo interdisciplinario de debate que trabaja con el patrocinio de Sanofi Pasteur MSD España.

Correspondencia:

Dr. J. Cortés.
Capitán Salom, 29. 07004 Palma de Mallorca. Islas Baleares. España.
Correo electrónico: cortes@oce.es

Fecha de recepción: 8/7/2008.
Aceptado para su publicación: 24/7/2008.

Una vacuna que cuenta con unas especificaciones que han permitido su aprobación y licencia por las principales agencias reguladoras, que está siendo aplicada en más de 100 países del mundo por decisión de sus autoridades sanitarias y que es apoyada por las más influyentes sociedades científicas implicadas, ¿debe continuar siendo objeto de debate? Sin duda, sí.

El debate de ideas, métodos y resultados es inherente al mundo científico y no puede ni debe ser eludido. Pero este debate debe estar centrado en lo debatible y no es una redundancia. La vacuna frente al virus del papiloma humano (VPH) tiene ya aspectos muy fundamentales claramente establecidos, fruto de los resultados de ensayos clínicos escrupulosamente diseñados, pulcramente desarrollados e impecablemente analizados. Unos ensayos sometidos, además, al riguroso control de organismos supranacionales e independientes. La evidencia aportada es de la máxima calidad y las recomendaciones derivadas de la más alta consideración. Estamos delante de unas vacunas que con toda seguridad son altamente inmunogénas, muy seguras y extremadamente eficaces en la prevención de la neoplasia in-

traepitelial avanzada de cuello de útero, lesión establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como variable subrogada de eficacia válida para el fin preventivo a largo plazo de las vacunas, el cáncer invasor de cuello de útero. Esta es la evidencia central obtenida de los ensayos clínicos, muy relevante.

Este es el terreno que comparten las dos vacunas disponibles hoy, la tetravalente (tipos de virus del papiloma humano [VPH] 6, 11, 16, 18) de Merck Sanofi Pasteur y la bivalente (tipos de VPH 16, 18) de GlaxoSmithKline, un terreno muy sólido, el más sólido jamás pisado en su fase inicial por cualquier otra de las vacunas que llevamos años aplicando en la práctica clínica. Excelentes vacunas en fin, con sensibles diferencias en sus resultados disponibles, algunos modificables, dado el diferente tiempo de análisis de los respectivos ensayos, y otros no modificables, dada su diferente composición. Cuando el tiempo de seguimiento de las cohortes vacunadas en los ensayos de ambas vacunas sea similar es probable que desaparezcan ciertas diferencias entre ellas ahora apreciables. El potencial preventivo sobre las patologías dependientes del VPH nunca será el mis-

674 mo: los tipos 6 y 11 incluidos en la formulación de la vacuna tetravalente se relacionan con un conjunto nada despreciable de lesiones y enfermedades cuya prevención no cubrirá nunca, por razones obvias, la vacuna bivalente.

Los aspectos clave de la vacuna, inmunogenicidad, seguridad y eficacia están fuera de duda. El seguimiento de las cohortes vacunadas (fase IV de los ensayos clínicos), estricto y en permanente análisis, nos permitirá conocer si la eficacia se transforma en efectividad, a todas luces probable dada la alta potencia de los resultados, cuál será la evolución de los valores de anticuerpos —más adelante discuto esta cuestión— y si los actuales datos sobre seguridad, muy sólidos, van confirmándose. Este control exhaustivo en curso de las mujeres vacunadas es la mejor garantía. Debatir irresponsablemente sobre estos aspectos básicos, amén de impropio, es hacer un flaco favor a la comunidad, porque esta innecesaria falsa discusión, que puede generar confusión donde realmente no la hay, se realiza introduciendo dudas no fundamentadas, mezclando información con opinión, manipulando datos, entresacando de los textos publicados frases o afirmaciones que, fuera de contexto, cambian de sentido. Esta es una práctica frecuente del amarillismo informativo y seudocientífico.

El debate, necesario, debe centrarse en los datos aportados por el seguimiento de las cohortes vacunadas y en los temas abiertos, muy interesantes todos. Además, debería estar protagonizado por personas con experiencia en estos asuntos, debería estar sustentado por argumentos y debería producirse en los foros adecuados.

¿Temas abiertos? Estos serían algunos:

1. Duración de la protección: la pregunta es: ¿cuántas de las vacunas ahora utilizadas conocían la respuesta a esta cuestión cuando fueron introducidas en la práctica clínica? Ninguna. Únicamente el seguimiento a medio-largo plazo de las mujeres vacunadas dará información segura al respecto. Pero disponemos de buenos puntos de partida y de alguna cosa más. Ambas vacunas han demostrado alta y permanente inmunogenicidad en el medio plazo: memoria inmunitaria (5 años) para la tetravalente —el marcador principal según la OMS de protección de larga duración— y altos y sostenidos (6,5 años) valores de anticuerpos para la bivalente. Ade-

más, los modelos que exploran y analizan las tendencias de los niveles de anticuerpos están informando que la duración prevista mínima de la protección no es inferior a 15 años.

2. Protección cruzada: valor añadido de la vacuna. Datos iniciales compartidos por ambas vacunas orientan a que podríamos obtener protección alta frente a los tipos de VPH filogenéticamente próximos a los tipos vacunales. Este es un «regalo» imprevisto, fruto del cuidadoso análisis a que son sometidos los resultados de los ensayos. Si estas trazas iniciales se confirmaran, y teniendo en cuenta la baja prevalencia de los tipos no vacunales involucrados en esta protección, la eficacia vacunal podría incrementarse en no más de 3-5 puntos porcentuales.

3. Efecto de sustitución de tipos: el reemplazo de los tipos de VPH incluidos en la vacuna por otros VPH menos prevalentes parece muy improbable. El VPH es un virus muy estable. El reemplazo implica competencia entre tipos oncogénicos para la coinfección de una misma célula, hecho para el que no existen hoy datos. Los estudios en fase IV de control y vigilancia epidemiológica de las cohortes vacunadas aclararán esta posibilidad.

4. Eficacia en mujeres infectadas: menos del 1% de las mujeres europeas son positivas para los 4 tipos vacunales de la tetravalente. Menos de un 5% lo son para dos tipos. Hay un amplísimo margen de eficacia, sustentado además por los últimos datos aportados por la vacuna tetravalente: ausencia de interferencia neutralizante entre tipos, eficacia muy alta contra los tipos a los que la mujer no ha estado expuesta, eficacia alta en mujeres que han desarrollado anticuerpos pero han aclarado la infección (seropositivas, ADN/VPH negativas).

5. Eficacia en varones: hay ensayos en curso de ambas vacunas que nos aportarán datos sobre la modificación de la transmisibilidad y protección frente a lesiones. Sabemos de la alta inmunogenicidad de la vacuna tetravalente en varones adolescentes, que parece predecir que sus grados de eficacia serán muy estimables.

6. Vacunación a inmunocomprometidas: respuesta irregular no predecible de ambas vacunas en sujetos con déficits primarios o secundarios de la respuesta inmunitaria. Hay ensayos en curso específicos al respecto. Un detalle importante es que no conocemos en este momento el punto de relación

eficacia/nivel de anticuerpos: ¿qué grado de respuesta inmunógena garantiza la protección? El seguimiento de los valores de anticuerpos y su correlación con la protección de la lesión dará la respuesta. Indicios obtenidos del modelo animal orientan a que valores bajos de anticuerpos serán, muy probablemente, eficaces.

7. Uso en embarazo: están en curso estudios específicos de seguridad de la vacuna en embarazadas. Pero el análisis de los resultados de los embarazos acaecidos en las mujeres vacunadas durante los ensayos clínicos confrontados con los que aparecieron en las mujeres del grupo control demostró que las proporciones de embarazos con un resultado adverso fueron comparables en ambos grupos y ajustadas a las esperadas. Además, no se ha evidenciado asociación en ningún caso de anomalías congénitas con la vacuna.

No obstante, y a la espera de más información específica, estos datos se consideran insuficientes para recomendar el uso de la vacuna durante el embarazo.

8. Administración con otras vacunas: la vacuna tetravalente puede ser administrada conjuntamente, en sitio diferente de inyección, con la vacuna de la hepatitis B, recombinante. Además, el Comité Americano de Prácticas Inmunitarias (ACIP) ha autorizado su aplicación conjunta con la Tdap y la tetravalente meningocócica. Este es un hecho importante por su implicación en la armonización y el encaje de las diferentes vacunas en los calendarios vacunales. Ensayos en curso de ambas vacunas es probable que amplíen este espectro de administración conjunta actual.

9. Interacción con el cribado: es uno de los mensajes básicos: el cribado debe ser mantenido. Estamos discutiendo cuál será la nueva estrategia a aplicar en las mujeres vacunadas, quizá con la prueba de determinación de ADN del VPH en primera línea, por razones de sensibilidad. El uso de la citología en segunda línea y la utilización de la tipificación del VPH detectado —¡cuidado con el 16!— son otros temas abiertos. Otra recomendación que estamos introduciendo es aprovechar la demanda vacunal para analizar la «historia de cribado», no sólo de la mujer a vacunar sino también de sus familiares para captar a mujeres no cribadas (1 de cada 4 en España), mujeres que concentran la gran mayoría de cánceres de cuello de útero incidentes.

10. Eficiencia (coste-beneficio): esta es una de las cuestiones en exploración que van siendo cada vez más aclaradas. Para los países desarrollados, se está produciendo mucha información de primer nivel muy coincidente. La aplicación en salud pública de la vacuna es muy coste efectiva, incentivada la de la vacuna tetravalente por su precoz y amplia protección frente a verrugas genitales y frente a una fracción de lesiones iniciales de cuello uterino y vulva. Además, hay razones para afirmar que la ampliación de la vacunación hasta mujeres de 26 años implementa decisivamente esta eficiencia. En España, resultados publicados recientemente confirman punto por punto estos datos.

Para los países en desarrollo, el fracaso de las políticas de prevención secundaria plantea la esperanza de que la vacunación sea la mejor estrategia para disminuir allí la carga de enfermedad relacionada con el VPH, especialmente el cáncer de cuello de útero, muy prevalente.

Diez temas abiertos que configuran un amplio y muy estimulante escenario para el debate. En todos ellos, la información derivada de la investigación básica, del análisis de los ensayos y del seguimiento de las mujeres vacunadas va fluyendo continuamente, prestando argumentos para la necesaria discusión. Una discusión absolutamente interdisciplinar. Son muchas las especialidades médicas concernidas por la vacuna frente al VPH y cada una de ellas tiene mucho que aportar a este proceso. El Grupo Español es un ejemplo claro. Pediatras, microbiólogos, dermatólogos, generalistas, vacunólogos, epidemiólogos, colposcopistas, patólogos, oncólogos, ginecólogos y la más importante oenegé del ramo, la Asociación Española contra el Cáncer, todos trabajando juntos y llegando a acuerdos para transmitir mensajes sólidos, bien estructurados, basados en la evidencia y abiertos a su permanente renovación. Este «modelo español» de trabajo ha generado una gran aprobación en Europa, donde está siendo tomado como referencia. Profesionales cualificados, con experiencia de un tipo u otro en el tema, moviéndose en el ámbito de la comunicación académica y científica, discutiendo en los foros adecuados, congresos y reuniones específicas de trabajo, y publicando en revistas científicas del máximo nivel.

Este es, en mi opinión, el camino que debemos andar y el espacio que debemos ocupar para que

676 nuestros conciudadanos reciban lo que estamos obligados a darles: información veraz, clara y directa. No mensajes confusos y contradictorios, producidos y emitidos en ambientes no académicos por

personas, sin duda de buena voluntad, pero recién llegadas en su mayoría al «mundo VPH» y carentes, frecuentemente, de la experiencia y los conocimientos necesarios.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Ferris D, Garland S, for the Quadrivalent HPV Vaccine Investigators. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with prior vaccine HPV type infection. Comunicación al 13th International Congress on Infectious Diseases, Kuala Lumpur, 19-22 de junio de 2008.

Fichas técnicas de ambas vacunas. Disponibles en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/H-703-PI-es.pdf>; <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cervarix/H-721-PI-es.pdf>

Franco EL, Paavonen J. Human papillomavirus vaccination and screening as the new paradigm in cervical cancer prevention. *Therapy*. 2008;5:261-3.

Información actualizada sobre seguridad de las vacunas. Disponible en: http://www.who.int/vaccine_safety/en/

Joura E, for the FUTURE I and II Study Group: Sustained protection by quadrivalent HPV (type 6, 11, 16, 18) vaccine through 4 years against HPV 6/11/16/18-related cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3 and adenocarcinoma (AIS) of the cervix.

Comunicación al International Congress on Anti Cancer Treatment, Paris, 5 de febrero de 2008.

Langeron N, Remy V, Oyee J, San-Martín M, Cortés J, Olmos L. Análisis de coste-efectividad de la vacunación frente al virus del papiloma humano tipos 6, 11, 16 y 18 en España. *Vacunas. Investigación y Práctica*. 2008;9:3-11.

Olsson SE. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine*. 2007;25:4931-9.

Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmeron 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;369:2161-70.

Wheeler CM. High and sustained HPV-16/18 antibody levels through 6,4 years in women vaccinated with Cervarix TM (GSK HPV 16/18 AS04 vaccine). Comunicación al ESPID 26 Annual Meeting. Graz, 13-17 de mayo de 2008.