Carta del director- Septiembre 2015

29/09/2015

Filiación

Jacobo Mendioroz.
Facultativo Especialista en Medicina Preventiva y Epidemiología.
e-mail: jmendioroz.cc.ics@gencat.cat.

No existe una intervención médica completamente libre de riesgos. Las vacunas no son una excepción y pueden, como cualquier otro fármaco, causar efectos adversos. Los más comunes son dolor, hinchazón y enrojecimiento en el sitio de la inyección, pero en casos excepcionales pueden producir efectos adversos graves, como reacciones alérgicas potencialmente mortales.

Los inicios

Cuando a mediados del siglo XX empezaron a utilizarse las vacunas en campañas masivas de vacunación, las técnicas para su producción aún eran inmaduras y su seguridad estaba mucho menos controlada y estudiada que hoy en día. En 1955, tras la campaña de vacunación contra la polio en EEUU, cerca de200 personas quedaron paralizadas y diez murieron tras contraer la enfermedad debido a que algunos lotes de vacunas contenían virus no inactivados. Los fabricantes de esta vacuna fueron demandados, y aunque la mayoría de los casos fueron resueltos mediante acuerdos extrajudiciales, uno de los casos, el de Gottsdanker versus Cutter Laboratories, fue apelado ante el Tribunal Supremo de California y el jurado dictaminó que aunque el laboratorio no había actuado de forma negligente en el diseño o en la fabricación de la vacuna, era financieramente responsable de los daños causados. Muchas demandas similares siguieron a esta resolución.

El *incidente Cutter*, como se denominaría más tarde, abrió en su día el necesario camino para la compensación por daños a los afectados por vacunas. Pero pasado el tiempo este sistema de compensación de daños, basado en la vía judicial, empezó a mostrar sus debilidades ya que era muy difícil determinar si una vacuna había causado una reacción adversa o simplemente la enfermedad había ocurrido después de la vacunación sin que existiera una relación causal. Los tribunales tenían que decidir caso por caso, con muy poco apoyo médico-científico1.

En 1974, Kulemkampff, un investigador del Hospital for Sick Children at Great Ormond Street de Reino Unido, publicó una serie de casos afirmando que la vacuna contra la tos ferina había causado daños cerebrales permanentes a36 niños. La prensa se hizo inmediatamente eco de este estudio, y numerosos habitantes de Reino Unido optaron por no vacunar a sus hijos. La cobertura de vacunación paso de un 77% en 1974 a un 33% tres años más tarde. Los casos de tos ferina y de muertes infantiles por esta enfermedad aumentaron. Mientras, se multiplicaron las demandas contra los fabricantes de esta vacuna tanto en EEUU como en Reino Unido. Como consecuencia de ello, los fabricantes tuvieron que realizar enormes desembolsos económicos para cubrir los costes judiciales y las indemnizaciones. A modo de ejemplo, una sola demanda en la década de los 80, terminó con una compensación a los demandantes de 1,13 millones de dólares, lo que equivalía en su época a más de la mitad de todos los ingresos por ventas de la vacuna contra la tos ferina. El coste de cada unidad de la vacuna se disparó de 0,17 a 11 dólares para hacer frente a los pagos de los procesos legales. A principios de los 90, y tras muchos estudios, se demostró que esta vacuna no causaba ninguno de los daños que se le achacaban y que la hipótesis del investigador era incorrecta, pero el daño ya estaba hecho. Muchas empresas farmacéuticas abandonaron el negocio de las vacunas. De hecho, a finales de 1984, sólo una empresa de Estados Unidos, de las cuatro que había inicialmente, todavía fabricaba la vacuna contra la tos ferina.

El fondo de compensación de daños

Ante la desbandada de las compañías productoras de vacunas y con el miedo de volver a padecer epidemias mortales, el Congreso de los EEUU se vio forzado a aprobar en 1986 la creación del Programa Nacional de Compensación de Daños por Vacunas (NVICP), para proteger a las empresas de demandas no siempre apoyadas por evidencia científica. Este programa sigue actualmente en vigor, financiado por un impuesto federal que grava la venta de cada dosis de vacuna, pudiendo así compensarlos gastos médicos de las familias y cubrir las indemnizaciones por los daños causados por la administración de vacunas. Gracias a la existencia de este fondo, los fabricantes se mantuvieron en el negocio.

Desafortunadamente, el NVICP también presenta algunas debilidades. Los que se consideran afectados siempre puede optar por llevar su caso a juicio. Así, hay todavía cientos de demandas pendientes de resolución en los tribunales de EEUU por los supuestos daños causados por el timerosal (un conservante que contenía etilmercurio, presente en su día en algunas vacunas) aunque los estudios epidemiológicos posteriores han demostrado que los niños que recibieron estas vacunas no tienen un mayor riesgo de padecer problemas neurológicos. Por otro lado, el NVICP sólo cubre los gastos de las vacunes incluidas de forma rutinaria en el calendario de vacunación infantil por lo que algunas vacunas, como la diseñada contra la enfermedad de Lyme, un cuadro febril y de dolores articulares transmitida por la picadura de garrapata, no están cubiertas por este fondo. El fabricante de esta vacuna tuvo que gastar millones de dólares para defender su producto y sus ventas disminuyeron drásticamente, debido a los rumores de que producía artritis crónica, dolores musculares, pérdida de memoria y parálisis. La vacuna fue finalmente retirada del mercado en el año 2002 y aunque dos grandes estudios epidemiológicos posteriores no encontraron ninguna evidencia de los efectos adversos que provocaron su retirada,

sigue sin estar comercializada.

El caso Wakefield

Pero el caso que más probablemente cambió el tema judicial fue el causado por Andrew Wakefield, un médico que se hizo famoso al vincular la vacuna triple vírica al autismo infantil. Sus declaraciones sembraron de nuevo el pánico en Gran Bretaña, acaparando decenas de portadas en la prensa. Posteriormente, se descubrió que el trabajo de Wakefield no sólo era incorrecto, sino que se trataba de un fraude elaborado, ya que había establecido varios acuerdos de negocios para comercializar "vacunas más seguras", y "kits de diagnóstico" con los que preveía unos ingresos anuales cercanos a los 40 millones de dólares. El trabajo de Wakefield fue retirado por la revista que lo publicó y su licencia médica revocada. Aun así, se invirtió y se invierte actualmente mucho dinero en seguir estudiando esta posible asociación, a pesar de que estudio tras estudio, se ha revelado inconsistente. Sin embargo, muchos grupos contrarios a la vacunación, siguen utilizando la obra de Wakefield para alimentar el falso debate sobre la seguridad de las vacunas. Peor aún, con este caso se abrió el camino para iniciar lucrativas demandas fraudulentas basadas en una evidencia científica más que discutible.

La complejidad de demostrar causalidad en efectos adversos

La OMS ha definido varios criterios a tener en cuenta antes de poder demostrar que una vacuna ha producido un efecto adverso. A nivel poblacional, el primer criterio, indispensable para demostrar causalidad, es la *asociación temporal*, es decir, que la exposición a la vacuna debe ser anterior a la aparición del efecto adverso. Sin embargo, como la mayoría de la población de los países desarrollados ha sido vacunada, es lógico que algunas personas desarrollen con posterioridad una enfermedad. Por tanto, se requieren criterios adicionales para demostrar la causalidad. Para otros fármacos se suele utilizar también el criterio de *dosis-respuesta*, según el cuál a mayor

dosis/exposición, se producen más efectos adversos. Sin embargo, este criterio es difícil de aplicar en el caso de vacunas porque suelen fabricarse a dosis fijas y porque la respuesta a la retirada o a la re-introducción de la vacuna, no es factible. Así, hay que considerar también la *plausibilidad biológica* del efecto adverso y su *coherencia* con los conocimientos científicos existentes. Se debe de valorar también la denominada *fuerza de asociación* entre la vacunación y el efecto adverso para intentar dilucidar si la asociación temporal se debe o no al azar. Para ello suele ser necesario realizar grandes estudios epidemiológicos, largos, complejos y costosos. Posteriormente debe *revisarse la consistencia de la evidencia* para ver si concuerdan los resultados de estudios similares, realizados en distintos entornos y con diferentes métodos. Finalmente, hay que valorar también la *especificidad* del efecto adverso, es decir, si la vacuna es la única causa posible del evento.

En el caso de efectos adversos en el individuo, cabe la posibilidad de solicitar *pruebas concretas* para valorar, por ejemplo, si un caso de polio se debe a la administración de la vacuna atenuada correspondiente y cabe tener en cuenta tanto las conclusiones de los estudios poblacionales, como la valoración de *hipótesis alternativas* que puedan explicar el efecto adversos por, por ejemplo, la pre-existencia o concurrencia de otras enfermedades, predisposiciones genéticas individuales u otras exposiciones farmacológicas o ambientales.

En definitiva, a nivel científico, demostrar que una vacuna ha producido un efecto adverso es extraordinariamente complicado. Pero a nivel judicial… ¿Qué ocurrirá cuando los estudios epidemiológicos que estén estudiando una asociación no estén aún acabados? ¿Acaso siempre es posible excluir todas las “otras posibles causas” cuando se habla de enfermedades neurológicas muy poco frecuentes, de trastornos auto-inmunes sin causa conocida o más recientemente, de síndromes no

descritos previamente como el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) o el Síndrome de Taquicardia Postural Ortostática (POTS por sus siglas en inglés)? Y lo que es más importante, aunque lo que deba probarse en un tribunal sea la culpabilidad y no la inocencia, ¿Se puede descartar completamente la posibilidad, por muy remota que sea, de que esos efectos adversos hayan podido producirse por la administración de una vacuna?

Lo cierto es que con el paso del tiempo, la evidencia científica a pesar de realizar rigurosos estudios post-comercialización en millones de personas, raramente ha identificado una relación causal entre la administración de vacunas y efectos adversos que no hayan sido detectados y descritos previamente en su ficha técnica. Sin embargo, hay decenas de libros, artículos, webs y asociaciones que denuncian los peligros de la vacunación, basando sus opiniones en un muy reducido número de trabajos científicos o directamente en opiniones de profesionales concretos, generalmente alejados de la práctica médica convencional y con evidentes conflictos de intereses en el tema de la vacunación.

Los conflictos de intereses del movimiento anti-vacunas

Tal es el caso, por ejemplo, de los trabajos realizados por Christopher Shaw y Lucija Tomljenovic, que sugieren que la administración de aluminio a las dosis presentes en las vacunas se asocia con trastornos neurológicos a largo plazo, y que han sido financiados a través de la captación de fondos procedentes de donaciones privadas a fundaciones como la de la Familia Dwoskino la de Katlyn Fox, que abogan por la no vacunación.

Si bien estos conflictos de intereses no invalidan por sí mismos los resultados de un estudio, es llamativo lo mucho que se publicitan estos trabajos concretos desde las páginas contrarias a la vacunación, ignorando evidencias mucho más robustas y fiables, mientras simultáneamente se denuncian los

conflictos de intereses económicos de la industria farmacéutica cuando defienden sus productos. Como llamativa es también la precoz denuncia sistemática de efectos adversos desconocidos por parte de los activistas del movimiento anti-vacunación al iniciarse la comercialización de cualquier nueva vacuna, sobre todo teniendo en cuenta que las vacunas han tenido que pasar rigurosos controles de seguridad antes de su comercialización mientras que otros muchos productos de uso cotidiano tienen muchísimo menos control por parte de las agencias reguladoras. Estas denuncias suelen basarse casi siempre en casos puntuales de enfermedades de causa desconocida y requieren para poder descartar una potencial causalidad de una inversión de tiempo y dinero muchas veces superior al de un simple acuerdo extrajudicial.

El negocio farmacéutico de las vacunas

Los ingresos que obtiene una compañía farmacéutica por la venta de vacunas son mucho menores a los que obtiene por la venta de otros fármacos. Por ejemplo, la vacuna antineumocócica conjugada para niños, que es la vacuna que más ingresos ha generado, tuvo tras su lanzamiento en EEUU, unos ingresos brutos anuales de cerca de mil millones de dólares. Sin embargo, un solo fármaco diseñado para reducir el colesterol, en el mismo periodo, obtuvo unos ingresos superiores a los de toda la industria de las vacunas en todo el mundo. De hecho, ninguna de las cuatro grandes compañías que todavía fabrican vacunas, recibe por la venta de vacunas ingresos superiores al 10% de su total de ventas. Esto supone que podrían dejar de fabricarlas sin sufrir demasiado impacto en sus líneas de negocio.

Por otro lado, el coste de desarrollar vacunas es muy superior al de la mayoría de otros fármacos, ya que los productos que se prescriben a personas sanas necesitan lógicamente de mayores niveles de seguridad. Tras la retirada del mercado de la vacuna contra el rotavirus debido a un supuesto efecto adverso muy raro como era la invaginación intestinal, las

compañías farmacéuticas están obligadas actualmente a demostrar que estos productos no producen efectos adversos muy infrecuentes, incluso antes de obtener la licencia para su comercialización. Esta elevada carga financiera adicional constituye otro desincentivo más a la hora de fabricar nuevas vacunas. Además, hoy en día los mayores compradores de vacunas son los distintos Gobiernos de los países, que tienen la capacidad de negociar la compra de vacunas a precios muy bajos. Por todo ello, el negocio farmacéutico de las vacunas tiene poco atractivo económico tanto por su elevado coste, como por un riesgo de demandas que muchas compañías no quieren asumir.

Conclusión

En definitiva, las batallas legales por los posibles efectos adversos de la vacunación, hayan sido o no demostrados, han puesto varias veces en riesgo la existencia de uno de los productos más valiosos en la prevención de enfermedades infecciosas, por lo que cabe analizar detenida y concienzudamente las acusaciones que se vierten sobre ellas, ya que detrás de ellas hay enormes intereses económicos. No obstante, se deben de seguir investigando sus posibles efectos adversos, cuando tengan una base sólida, para evitar posibles desastres de salud pública y también para que las legitimas demandas de los afectados no se pierdan entre el ruido de los rumores infundados.

Bibliografía utilizada

1. Andrews N, Miller E, Grant A, Stowe J, Osborne V, Taylor B. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a retrospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association. Pediatrics. 2004 Sep;114(3):584-91.
2. Baker JP. The pertussis vaccine controversy in Great

Britain, 1974-1986. Vaccine. 2003 Sep 8;21(25-26):4003-10.
3. Benarroch EE.Postural Tachycardia Syndrome: A Heterogeneous and Multifactorial Disorder. Mayo Clin Proc. 2012 Dec; 87(12): 1214–1225.
4. Deer B. How the case against the MMR vaccine was fixed. BMJ. 2011 Jan 5;342:c5347.
5. Deer B. Secrets of the MMR scare. How the vaccine crisis was meant to make money. BMJ. 2011 Jan 11;342:c5258.
6. Di Pasquale A, Preiss S, Da Silva FT, Garçon N Vaccine Adjuvants: from 1920 to 2015 and Beyond. Vaccines (Basel) 2015 June; 3(2): 320–343.
7. Federman RS. Understanding vaccines: a public imperative. Yale J Biol Med.2014 Dec 12;87(4):417-22.
8. Godlee F, Smith J, Marcovitch H. Wakefield's article linking MMR vaccine and autism was fraudulent. BMJ. 2011 Jan 5;342:c7452.
9. Looker C, Kelly H. No-fault compensation following adverse events attributed to vaccination: a review of international programs. Bulletin of the World Health Organization. 2011;89:371-378. http://www.who.int/bulletin/volumes/89/5/10-081901/en/ Accedido el 01/09/2015.
10. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, Nelson DB, Jumaan AO, Okoro CA, Zanardi LR, Setia S, Fair E, LeBaron CW, Wharton M, Livengood JR; Rotavirus Intussusception Investigation Team. Intussusception among infants given an oralrotavirus vaccine. N Engl J Med. 2001 Feb 22;344(8):564-72.
11. Offit PA. Why are pharmaceutical companies gradually abandoning vaccines? Health Aff (Millwood). 2005 May-Jun;24(3):622-30.
12. Plotkin SA. Correcting a public health fiasco: The need for a new vaccine against Lyme disease. Clin InfectDis. 2011 Feb;52Suppl 3:s271-5.
13. Salk JE. Studies in human subjects on active immunization against poliomyelitis. I. A preliminary

report of experiments in progress. J Am Med Assoc. 1953 Mar 28;151(13):1081-98.

14. Shaw CA, Li D, Tomljenovic L. Are the renegative CNS impacts of aluminum adjuvants used in vaccines andimmunotherapy? Immunotherapy. 2014;6(10):1055-71.
15. Sigal LH, Zahradnik JM, Lavin P, Patella SJ, Bryant G, Haselby R, Hilton E,Kunkel M, Adler-Klein D, Doherty T, Evans J, Molloy PJ, Seidner AL, Sabetta JR, Simon HJ, Klempner MS, Mays J, Marks D, Malawista SE. A vaccine consisting of recombinant Borrelia burgdorferi outer-surface protein A to prevent Lyme disease. Recombinant Outer-Surface Protein A Lyme Disease Vaccine Study Consortium. N Engl J Med. 1998 Jul 23;339(4):216-22.
16. Tomljenovic L, Shaw CA. Do aluminum vaccine adjuvants contribute to the rising prevalence of autism? J Inorg Biochem. 2011 Nov;105(11):1489-99.
17. Tozzi A, Law B et al. Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI). User manual for the revised WHO classification. World Health Organization 2013 March. http://www.who.int/vaccine_safety/publications/aevi_manual.pdf?ua=1 Accedido el 10/09/2015
18. Wolfe RM, Sharp LK. Anti-vaccinationists past and present.BMJ. 2002 Aug 24;325(7361):430-2.

Descargar Editorial en formato pdf