

# Vacunación contra el virus del papiloma humano y el riesgo de trastornos autoinmunes: una revisión sistemática y un metanálisis

Jiang H, Shi Y, Zhang S et al. Human papillomavirus vaccination and the risk of autoimmune disorders: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2019;37:3031-3039

A la vista de que algunas publicaciones han intentado asociar la **vacuna frente a las infecciones por el virus del papiloma humano** a la aparición de **trastornos autoinmunes**, los autores plantean una revisión sistemática de la literatura con su correspondiente meta-análisis para evaluar esa asociación.

Se seleccionaron, hasta junio de 2018, como elegibles a 541 artículos potenciales, de los que solo veinte se incluyeron para el estudio por cumplir los criterios de inclusión que incluían 169.000 episodios de autoinmunidad. Estos, publicados entre 2008 y 2018, 12 eran estudios de cohortes, 5 casos y controles y uno fue una serie de casos autocontrolados. 6 evaluaban la asociación entre la vacuna y el riesgo de trastornos neurológicos y 14 con distintos trastornos autoinmunes.

Los trastornos reflejados en los estudios eran los referidos al sistema neurológico, endocrino, gastrointestinal, musculoesquelético, hematológico y dermatológico. Encontraron que la vacuna no se asociaba con un riesgo incrementado de aparición de esos trastornos con una odds ratio de 1.003 e IC 95% de 0.95-1.06, y especialmente en aquellas personas con un diagnóstico previo de trastorno autoinmune (OR: 0.82. IC 95%:

0.7-0.96). Tras exponer las limitaciones del estudio: solo un estudio se refiere a trastornos en el sexo masculino, la definición de la ventana de exposición fue inconsistente entre estudios y ausencia de datos de poblaciones de Asia o Africa.

Concluyen que son necesarios más estudios observacionales para descartar también la asociación entre estas patologías en varones. Por otra parte, el hallazgo del riesgo incrementado para la tiroiditis de Hashimoto puede ser debido al azar y a un sesgo de detección que debería interpretarse con cautela.

[Vacunación contra el virus del papiloma humano y el riesgo de trastornos autoinmunes: una revisión sistemática y un metanálisis](#)

---

## [Intervalos largos entre dos dosis de vacunas contra el VPH y la magnitud de la respuesta inmune: un análisis post hoc de dos ensayos clínicos](#)

Gilca V, Sauvageau Ch, Panicker G et al. Long intervals between two doses of HPV vaccines and magnitude of the immune response: a post-hoc analysis of two clinical trials. *Hum Vacc Immunother* posted on line 24 April 2019

Estudio comparativo con datos ad hoc obtenidos de dos ensayos clínicos en el que se medían los títulos de anticuerpos frente a los genotipos de la **vacuna del papilomavirus humano** obtenidos a los seis meses de la segunda dosis o entre los tres y los ocho años en niñas y niños de nueve a catorce años.

Ambos ensayos los llevó a cabo el mismo equipo, con las mismas técnicas de laboratorio (ELISA). Uno de ellos estudiaba 173 personas de nueve a diez años que recibieron dos dosis de la vacuna de nueve genotipos con un intervalo de seis meses y en el segundo se incluían 31 niñas que recibieron una dosis de vacuna tetravalente con 9 a 14 años y un recuerdo de la de nueve genotipos de tres a ocho años más tarde (media de 5.4 años).

Encontraron que a pesar de las amplias diferencias entre las dos dosis, el 100% eran seropositivos a los cuatro tipos vacunales con ambas vacunas, con GMT's comparables antes de recibir la segunda dosis. Tras la recepción de esta última, los GMT's aumentaron en 40 a 91 veces para los de intervalos de seis meses y entre 60 y 82 para los de intervalo de 3 a 8 años.

Los autores sugieren que sus hallazgos pueden ser de utilidad para planificar los esquemas de vacunación en los preadolescentes cuando por motivos logísticos o de cualquier otra índole (desabastecimientos o en la transición a esquemas de dosis única) haya que aumentar el intervalo convencional de seis meses.

[Intervalos largos entre dos dosis de vacunas contra el VPH y la magnitud de la respuesta inmune: un análisis post hoc de dos ensayos clínicos](#)

---

# Número estimado de casos de lesiones cervicales de alto grado diagnosticados en mujeres de 18 o más años – Estados Unidos, 2008 y 2016

McClung N, Gargano J, Park I et al. Estimated number of cases of high-grade cervical lesions diagnosed among women – United States, 2008 and 2016. *MMWR* 2019;68:337-344

Los autores del trabajo, miembros de los CDC de los Estados Unidos, comparan las tasas de **neoplasia intraepitelial cervical** CIN de grado 2 o superior, CIN2+, entre 2008 y 2016 en mujeres de 18 o más años de los Estados Unidos.

En ese país se introdujo la vacuna en calendario a los 11-12 años en 2006 con una repesca hasta los 26 años. Hasta 2015 se utilizaba la vacuna tetravalente, a la que se añadió en 2016 la vacuna nonavalente. Las coberturas de vacunación en mujeres han ido aumentando y en las de 13 a 17 años en 2016 llegaba al 65.1% con una o más dosis y al 43.0% para tres dosis. A escala poblacional las tasas de CIN2+ cayeron en las de 18 a 24 años, pasando de 216.000 casos en 2008 a 196.000 en 2016, siendo atribuibles a los genotipos de la vacuna nonavalente el 76%.

Los autores concluyen que se trata de las primeras estimaciones de base poblacional y plantean tres limitaciones a su estudio. Los datos se extrapolan de la vigilancia de cinco comunidades por lo que no son representativos a escala nacional, los tipos de VPH en las de 40 o más años se basa en la distribución encontrada en mujeres de 30 a 39 años y en tercer lugar no se puede diferenciar plenamente los factores que están detrás de los cambios en las tasas de CIN2+, como el

tipo de despistaje, el manejo de las lesiones y la vacunación. Un dato interesante es el aumento de casos en las mujeres de mayor edad, que puede ser debido al cambio de edad para la citología y a utilizar el test de HPV que es más sensible que la citología.

[Número estimado de casos de lesiones cervicales de alto grado diagnosticados en mujeres – Estados Unidos, 2008 y 2016](#)

---

## [Incidencia del cáncer cervical en mujeres jóvenes de EE. UU. después de la introducción de la vacuna contra el virus del papiloma humano](#)

Guo F, Cofie L, Berenson A. Cervical cancer incidence in young U.S. females after human papillomavirus vaccine introduction. *Am J Prev Med* 2018;55:197-204

Estudio ecológico transversal llevado a cabo en Estados Unidos donde se compara la incidencia de **cáncer de cuello uterino** en mujeres de ese país de 15 a 34 años en los cuatro años previos (2003-2006) y posteriores (2011-2014) a la comercialización de la vacuna frente al VPH, que tuvo lugar en 2006. La recomendación de vacunación es para las mujeres de 9 a 26 años.

Los datos del *National Program for Cancer Registries and*

*Surveillance* se recogieron entre 2001 y 2014 con un análisis de los mismos en 2017.

La incidencia medial anual de cáncer cervical entre 2011 y 2014 para mujeres de 15 a 24 años fue un 29% menor que la encontrada entre 2003 y 2006 (6.0 vs 8.4 por 1.000.000 con una ratio de tasas de 0.71 y IC 95%: 0.64-0.80) y un 13.0% menor para las de 25 a 34 años, no siendo significativo desde 2006. El análisis del punto (año) en el que cambiaron significativamente los cambios anuales en el porcentaje de cáncer (*joint point*), reveló que fue significativo en 2009 para los cánceres escamosos y para los adenocarcinomas en las mujeres de 15 a 24 años, lo que hace plausible que los cambios en la incidencia de cáncer se atribuyan a la vacunación.

Como limitaciones, los autores exponen que al ser un estudio ecológico no se puede establecer relación de causa (vacuna) efecto (reducción de cáncer), que el descenso puede deberse a los cambios en las técnicas de despistaje puestas en marcha a lo largo de los últimos años y por último el que no se ha tenido acceso individual al estado y tipificación de VPH.

Concluyen que el gran descenso no puede ser únicamente debido a los cambios en el cribado y que la vacunación es al menos parcialmente responsable de la reducción. El conocer los efectos de la vacuna sobre el cáncer es fundamental y hacen falta más investigaciones para confirmar los hallazgos del estudio en cuestión, del tipo de comparaciones directas de cáncer en mujeres vacunadas y no vacunadas, tanto de los Estados Unidos como de otros países.

[Incidencia del cáncer cervical en mujeres jóvenes de EE. UU. después de la introducción de la vacuna contra el virus del papiloma humano](#)

---

# Durabilidad de la respuesta de anticuerpos neutralizantes a los tipos de VPH de vacuna y no vacuna 7 años después de la inmunización con la vacuna Cervarix® o Gardasil®.

Godi A, Panwar K, Haque M et al. Durability of the neutralizing antibody response to vaccine and non-vaccine HPV type 7 years following immunization with either Cervarix or Gardasil vaccine. Vaccine 2019; 37:2455-2462

Examen de la duración de los anticuerpos frente a tipos vacunales y no vacunales tras recibir la **vacuna bi o tetravalente frente al virus del papiloma humano** a los siete años de haber recibido la pauta completa de vacunación con tres dosis en niñas a los 12-15 años.

Tomaron parte en el estudio serológico (6.7 y 7.6 años más tarde) 28 y 30 de la que recibieron bi o tetravalente, respectivamente, y con una edad media de 19.7 años.

El dato más llamativo fue que los títulos de los tipos no vacunales (31 y 45) fueron sustancialmente menores que los observados para los vacunales, 16 y 18, con GMT inferiores a los observados tras la infección natural pero permanecieron detectables hasta los siete años.

Las vacunadas con la bivalente presentaron mayores tasas de seropositividad que las que recibieron la tetravalente.

Respecto a las predicciones de duración de anticuerpos

neutralizantes a largo plazo se estimó que el descenso sería de un 30% cada 5 a 7 años, aunque los títulos estarían serían 3 a 4 veces superiores en las vacunadas con bivalente. Las tasas de descenso de anticuerpos en aquellas que tuvieron una respuesta inicial positiva postvacunal a los no vacunales fueron similares a las observadas para los tipos vacunales con predicciones de permanecer detectables durante varios años.

Concluyen que aunque la vacuna nonavalente será adoptada por muchos países, hay millones de adolescentes que habían recibido la vacuna bi o tetravalente y que para ellas está justificado el ampliar conocimientos acerca de la inmunidad vacunal y especialmente la amplitud, magnitud y duración de las respuestas de anticuerpos.

[Durabilidad de la respuesta de anticuerpos neutralizantes a los tipos de VPH de vacuna y no vacuna 7 años después de la inmunización con la vacuna Cervarix® o Gardasil®.](#)

---

## [¿Una dosis de la vacuna contra el virus del papiloma humano es tan efectiva como tres ? : un análisis de cohorte nacional](#)

Un estudio australiano de cohortes publicado en la edición online de la revista *Papillomavirus Research* y firmado por la



Dra Julia Brotherton, ha llegado a la conclusión de que con datos del mundo real obtenidos en ese país, una dosis de **vacuna tetravalente frente al papiloma humano** puede ser tan efectiva frente a la **neoplasia intraepitelial cervical 2-3** y el adenocarcinoma in situ como dos o tres dosis a los siete años tras la vacunación de niñas que recibieron la vacuna a los 12-13 años.

Si la efectividad de esta pauta de vacunación se confirma con los ensayos clínicos actualmente en curso, se podrían reducir los costes de los programas vacunales y podría abrir la puerta a campañas masivas de vacunación para intentar alcanzar en última instancia la eliminación del cáncer cervical como un problema de salud pública.

[¿Una dosis de la vacuna contra el virus del papiloma humano es tan efectiva como tres?: un análisis de cohorte nacional](#)

---

**Prevalencia de patología cervical en Escocia a los 20 años tras la vacunación frente al VPH en mujeres de 12-13 años: estudio**

# retrospectivo poblacional

Palmer T, Wallace L, Pollock K et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ* 2019;365:l1161

Estudio poblacional retrospectivo en Escocia para cuantificar el efecto en la patología cervical en las mujeres de veinte años que recibieron la **vacuna bivalente frente al virus del papiloma humano** a los doce o trece años.

Participaron 138.692 mujeres nacidas entre el 1 de enero de 1988 y el 5 de junio de 1996 y a las que se les practicó una citología a los veinte años. Al comparar con las mujeres no vacunadas nacidas en 1988, las vacunadas nacidas entre 1995 y 1996 mostraron una reducción del 89% (IC 95%: 81-94) en la neoplasia intraepitelial cervical grado 3 o mayor pasando de 0.59% al 0.06%, y una reducción del 88% (83-92) en la prevalencia de CIN 2 o mayor (de 1.44% a 0.17%) y una reducción del 79% en el CIN grado 1 o mayor (de 0.69% a 0.15%).

Una edad más precoz de vacunación se asoció con una efectividad incrementada de la vacuna (86% para CIN 3 o mayor) para mujeres vacunadas con 12-13 años respecto a un 51% para las vacunadas a los 17 años.

Se encontró, por otra parte, protección comunitaria frente a patología cervical de alto grado en chicas no vacunadas pertenecientes a las cohortes de 1995 y 1996.

Los autores concluyen que se ha la vacunación de las preadolescentes ha generado una dramática reducción de la enfermedad cervical preinvasora en Escocia, por lo que la vacunación se confirma como de una alta efectividad y que por tanto debería reducir la incidencia de cáncer de cuello de

útero.

[Prevalencia de patología cervical en Escocia a los 20 años tras la vacunación frente al VPH en mujeres de 12-13 años: estudio retrospectivo poblacional](#)

---

## [Ampliación de las recomendaciones de vacunación frente al VPH para incluir a más grupos de edad](#)

El *American College of Obstetrics and Gynecology* ha aplaudido la recomendación adoptada por el *Advisory Committee on Immunization Practices* de los Estados Unidos en su reunión de 26 y 27 de junio relativa a la vacunación frente al virus del papiloma humano.

En concreto ha ampliado las indicaciones incluyendo a hombres de hasta 26 años cuando con anterioridad la edad máxima estaba fijada hasta los 21 años.

Por otra parte por 10 votos frente a 4 recomendó que los de 27 a 45 años no vacunados previamente, consultaran con su médico respecto a la vacunación.

[Ampliación de las recomendaciones de vacunación frente al VPH para incluir a más grupos de edad](#)

[Declaración de ACOG sobre vacunación contra el VPH](#)

---

# Riesgo a largo plazo de desarrollar diabetes tipo 1 después de la vacunación contra el VPH en hombres y mujeres

Klein N, Goddard K, Lewis E et al. Long term risk of developing type 1 diabetes after HPV vaccination in males and females. *Vaccine* 2019;37:1938-1944

Debido a la preocupación del público en relación a que la **vacuna frente al virus del papiloma humano** puede originar enfermedades autoinmunes, los autores evalúan si la vacuna se asocia con un incremento en el largo plazo de la diabetes mellitus tipo 1.

Para ello diseñan un estudio retrospectivo de cohortes en el que identificaron los casos potenciales de diabetes en ambos sexos mediante el registro del *Kaiser Permanente Northern California* que tenían entre 11 y 26 años en cualquier momento entre junio 2006 y diciembre 2015. Ajustaron por edad, sexo, raza, pertenencia a Medicaid y años de permanencia en la compañía aseguradora.

El análisis incluyó 911.648 personas, identificándose 2613 casos de diabetes. De ellos, 338 permanecieron en el análisis

tras aplicar un algoritmo (que determinaba con confianza el momento del comienzo de síntomas de la enfermedad), la elegibilidad para recibir la vacuna y el criterio de pertenencia a la compañía. Tras un periodo de estudio de diez años y al comparar los vacunados y los no vacunados, no se encontró un incremento del riesgo de diabetes mellitus tipo 1 con la recepción de la vacuna, con un *hazard ratio* de 1.21 e IC 95%: 0.94 a 1.57).

Tras exponer las fortalezas del estudio y sus limitaciones, concluye que no hay riesgo en el largo plazo de desarrollar una diabetes tipo 1 tras recibir la vacuna VPH, lo que es consistente con otros estudios que analizaron la misma hipótesis.

[Riesgo a largo plazo de desarrollar diabetes tipo 1 después de la vacunación contra el VPH en hombres y mujeres](#)

---

**Contactos y diagnósticos hospitalarios cinco años antes de la vacunación contra el VPH en mujeres referidas por presuntos efectos adversos de la vacuna: un**

# estudio danés de control de casos en todo el país

Krogsgaard L, Bech B, Plana-Ripoll O et al. Hospital contact and diagnoses five years prior to HPV vaccination among females referred for suspected adverse vaccine effects: a Danish nationwide case-control study. *Vaccine* Epub ahead of print February 22

Los investigadores daneses investigan si existe asociación entre los contactos hospitalarios y los diagnósticos antes de la recepción de la vacuna frente al virus del papiloma humano y el riesgo de consultas a hospitales especializados por una supuesta reacción adversa a la vacuna.

Para ello diseñan un estudio de casos y controles de base poblacional con datos de los registros daneses, siendo los casos las mujeres vacunadas que se remitieron a uno de los cinco centros nacionales de VPH (centros instituidos por las autoridades sanitarias para diagnóstico y tratamiento desde la perspectiva biopsicosocial) entre junio y diciembre de 2015.

Por cada caso (1496) se seleccionaron cinco controles (7480) aleatorios apareados por edad, región y momento en el que recibieron la primera dosis de vacuna. En total, el 80% de los casos y el 65% de los controles habían tenido al menos un contacto hospitalario antes de la vacunación (ratio de proporción de prevalencias: 1.24 con IC95% de 1.21 a 1.27) y con un 24% vs un 12% (ratio de proporción de prevalencias: 1.97 e IC95%: 1.76-2.19) que habían tenido seis o más contactos. Los casos era más probable que hubieran tenido un diagnóstico de 15 de los 19 capítulos de ICD (International Classification of Diseases) con una odds ratio superior para enfermedades infecciosas, psiquiátricas, nerviosas, circulatorias, digestivas y musculoesqueléticas.

Los autores concluyen que la morbilidad prevacunación y el uso de los recursos sanitarios parece que juega un papel en el proceso que conduce a los efectos adversos presuntamente asociados a la vacuna VPH. Por otra parte ya que muchos de los diagnósticos que se reportaban con más frecuencia en las mujeres remitidas a los centros (prevacunales), se superponían a los reportados con mayor frecuencia tras la vacunación, no se puede excluir que para algunas mujeres, el efecto adverso postvacunal existiera antes de recibir la vacuna.

[Contactos y diagnósticos hospitalarios cinco años antes de la vacunación contra el VPH en mujeres referidas por presuntos efectos adversos de la vacuna: un estudio danés de control de casos en todo el país](#)