

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

Pautas de consenso multidisciplinar y basadas en la evidencia para la vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH) en poblaciones de alto riesgo, España, 2016 separador comentando no disponible

Martínez-Gómez X, Curran A, Campins M et al. Multidisciplinary, evidence-based consensus guidelines for human papillomavirus (HPV) vaccination in high-risk populations, Spain, 2016. Euro Surveill. 2019;24(7):pii=1700857

Revisión sistemática de publicaciones entre 2006 y 2016 de la seguridad, inmunogenicidad, eficacia/efectividad de la vacunación frente a infecciones por el virus del papiloma humano en población de alto riesgo, calificando las recomendaciones de uso en esas poblaciones en base a *Grading of Recommendations Assessment* (GRADE).

La revisión la llevó a cabo un grupo multidisciplinar de preventivistas, infectólogos, obstetras/ginecólogos, digestólogos y hematólogos catalanes. A la vista de la calidad de la evidencia emitieron recomendaciones de vacunación, que se pueden sintetizar en: pacientes VIH con evidencia moderada y fuerte recomendación, hombres que tienen sexo con hombres con evidencia moderada y recomendación fuerte, mujeres tratadas de lesiones precancerosas cervicales con evidencia moderada y recomendación fuerte, mujeres con trasplante de órgano sólido o de progenitores con evidencia baja y recomendación fuerte y papilomatosis respiratoria recurrente con evidencia baja y recomendación fuerte.

En el resto de patologías revisadas (inmunodeficiencias primarias, supervivientes de cáncer infantil y pacientes en inmunosupresión o en tratamiento con agentes biológicos, entre otros) la calidad de la evidencia fue baja o muy baja por lo que la recomendación fue débil.

[Pautas de consenso multidisciplinar y basadas en la evidencia para la vacunación contra el virus del papiloma humano \(VPH\) en poblaciones de alto riesgo, España, 2016 separador comentando no disponible](#)

Seguridad de la administración de la vacuna contra el virus del papiloma humano 9-valente entre

mujeres embarazadas: informes de eventos adversos en el Sistema de Información de Eventos Adversos a la Vacuna (VAERS), 2014-2017

Landazabal C, Moro P, Lewis P et al. Safety of 9-valent human papillomavirus vaccine administration among pregnant women: adverse event reports in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2014-2017. *Vaccine* Epub ahead of print 2019 January 16

Tras la aprobación por la FDA de los Estados Unidos la **vacuna de nueve genotipos frente a las infecciones por el virus del papiloma humano**, y a pesar de que no se recomienda su uso durante el embarazo, algunas mujeres la han recibido en la gestación de manera inadvertida.

El trabajo tiene como objetivo el evaluar los registros remitidos al sistema pasivo de declaración de efectos adversos ocurridos en relación temporal con la vacunación (Vaccine Adverse Event Reporting System) de ese país recibidos entre el 10 de diciembre de 2014 y el 31 de diciembre de 2017. Se recibieron 82 reportes de los que en 60 (73.2%) no se describió el tipo de efecto adverso sino solamente que se había recibido la vacuna en la gestación. Del resto, el más comúnmente declarado, en relación con el propio embarazo, fue el aborto espontáneo (n= 3, 3.7%), seguido del sangrado vaginal (n=2, 2.4%). Sin relación con el sistema reproductor, el más frecuente fue la reacción en lugar de inoculación (n=3, 3.7%).

La investigación concluye que, a pesar de la escasez de

registros, no se observaron efectos adversos inesperados.

[Seguridad de la administración de la vacuna contra el virus del papiloma humano 9-valente entre mujeres embarazadas: informes de eventos adversos en el Sistema de Información de Eventos Adversos a la Vacuna \(VAERS\), 2014-2017.](#)

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

Una revisión sistemática de la literatura científica con artículos publicados hasta junio de 2018 con un posterior meta-análisis de los veinte seleccionados (12 estudios de cohortes, 6 de casos y controles y 2 ensayos clínicos aleatorios) que incluían a más de 169.000 patologías autoinmunes (neurológicas, endocrinas, gastrointestinales, músculo-esqueléticas, hematológicas y dermatológicas) no encontró una asociación significativa entre ellas y la vacuna frente a las infecciones por el virus del papiloma humano.

Aunque se observó una heterogeneidad entre los artículos, el riesgo de padecer una enfermedad autoinmune fue de 1.003. No obstante, se recomienda realizar estudios más robustos para evaluar esa asociación con el sexo masculino debido al escaso número de vacunados. El trabajo se ha publicado en la revista *Vaccine* y está firmado por investigadores de la República

Popular de China.

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

[¿Son suficientes dos dosis de la vacuna contra el virus del papiloma humano para niñas de 15 a 18 años? Resultados de un estudio de cohorte en la India](#)

Bhatla N, Nene B, Joshi S et al. Are two doses of human papillomavirus vaccine sufficient for girls aged 15-18 years? Results from a cohort study in India. *Papilomavirus Research* 2018;5:163-171

Al objeto de conocer si dos dosis de **vacuna tetravalente frente a las infecciones causadas por el virus del papiloma humano**, se analizan los datos de inmunogenicidad de un estudio de cohortes en La India con mujeres de 15 a 18 años que comenzaron la vacunación con esa edad con dos dosis separadas por 180 días y se compararon con 1515 mujeres de la misma edad pero que recibieron tres dosis (0, 2 y 6 meses).

Los resultados de inmunogenicidad también se compararon con los obtenidos en mujeres de 10 a 14 años con tres dosis (2833)

o con dos dosis (3184). Las de 15-18 años que recibieron dos dosis no tuvieron títulos de anticuerpos L1 inferiores, a los siete meses, respecto a las que recibieron tres dosis a la misma edad o tres dosis entre los 10 y 14 años. Los títulos a los 18 meses en las de 15-18 años con dos dosis no fueron inferiores a las que con la misma edad recibieron tres dosis, excepto para el genotipo 18, pero sí fueron inferiores para todos los tipos respecto que las que recibieron tres dosis con 10-14 años. Ninguna de las mujeres que recibieron dos o tres dosis tuvo infecciones persistentes por tipos vacunales.

Según concluyen los autores, sus datos avalan el uso de dos dosis de vacuna tetravalente para las niñas de 15 a 18 años.

[¿Son suficientes dos dosis de la vacuna contra el virus del papiloma humano para niñas de 15 a 18 años? Resultados de un estudio de cohorte en la India](#)

[Respuesta a largo plazo de los anticuerpos generados por las vacunas contra el virus del papiloma humano: hasta 12 años de seguimiento en la cohorte de maternidad finlandesa](#)

Artemchuk H, Eriksson T, Surcel H et al. Long-term antibody

response to human papillomavirus vaccines: up to 12 years of follow-up in the Finnish Maternity Cohort. *Journal Infectious Disease* 2019;219:582-589

Con el objetivo de conocer la duración de los anticuerpos generados por las dos vacunas disponibles en su momento frente a las infecciones frente al **virus del papiloma humano** (bi y tetravalentes), los autores estudian cohortes de mujeres que participaron en los ensayos clínicos fase III FUTURE y PATRICIA en 2002 y 2004 con 16 ó 17 años, respectivamente, para conocer los títulos de anticuerpos frente a los genotipos 16 y 18 hasta doce años después de haber recibido la vacuna.

Se analizaron sueros de 337 receptoras de la vacuna tetravalente y 730 de vacuna bivalente con la técnica de *heparin-HPV pseudovirion Luminex assay*. El 92.3% y el 100% de los receptores de tetra o bi, respectivamente, tenían anticuerpos Anti-HPV16 por encima de los niveles medios tras una infección natural, pro respecto a HPV18, los tenían el 81.9% de las vacunadas con tetra y el 99.8% de las que recibieron vacuna bivalente. Para el tipo 16, esta última tenía anticuerpos 73.3 veces superiores y para la tetravalente 14.8. Para ambos tipos existieron diferencias significativas en la media de títulos entre ambas vacunas entre los 7 y los 12 años tras la vacunación ($p < 0.0001$).

[Respuesta a largo plazo de los anticuerpos generados por las vacunas contra el virus del papiloma humano: hasta 12 años de seguimiento en la cohorte de maternidad finlandesa](#)

La efectividad de la vacuna contra el virus del papiloma humano y la protección cruzada en mujeres jóvenes

Spinner Ch, Bernstein D, Brown D et al. Human papillomavirus vaccine effectiveness and herd protection in young women. *Pediatrics* 2019;143(2). E20181902

Estudio poblacional que analiza tendencia en cuanto a la prevalencia de infección por tipos de papilomavirus, incluidos o no en la tetravalente, en mujeres de 13 a 26 años en un hospital y un departamento de salud de un estado de los Estados Unidos, analizadas en cuatro oleadas (cohortes transversales) entre 2006 y 2017 y que habían recibido o no al menos una dosis de vacuna antes del reclutamiento (el 97% había recibido la tetra y el resto la vacuna nonavalente). Las candidatas debían de tener experiencia sexual previa a la vacunación.

En vacunadas la prevalencia de los cuatro tipos vacunales descendió un 80.9% (odds ratio de 0.13) y entre no vacunadas estos tipos descendieron un 40% (odds ratio de 0.50). En vacunadas, la proporción infectada con al menos uno de los cinco tipos no contenidos en la tetravalente descendió un 68.8% y no se constató descenso en las no vacunadas, sino un ascenso no significativo.

Los autores destacan la alta efectividad en vacunadas a pesar de tener experiencia sexual previa y que algunas no habían recibido el esquema vacunal completo, la protección

comunitaria en no vacunadas y la protección cruzada frente al menos uno de los oncotipos no contenidos en la tetravalente (31, 33, 45, 52 y 58).

A este último respecto. Una editorial acompañante aduce que debe considerarse este hecho a la hora de replantearnos la vacunación con la nonavalente en las que con anterioridad recibieron la tetravalente.

[La efectividad de la vacuna contra el virus del papiloma humano y la protección cruzada en mujeres jóvenes](#)

Eficacia de la vacuna bivalente del virus del papiloma humano en una población japonesa: alta efectividad específica del tipo de vacuna y evidencia de protección cruzada.

Kudo R, Yamaguchi M, Sekine M et al. Bivalent human papillomavirus vaccine effectiveness in a Japanese population: high vaccine type specific effectiveness and

evidence of cross-protection. Journal Infectious Disease 2019;219:382-390

Al margen de la seguridad, uno de los motivos por los que se ha suspendido el programa de vacunación frente a la hepatitis B en Japón ha sido el tema de la efectividad. Por ello, los autores investigan la efectividad de la vacuna frente a genotipos vacunales (16 y 18) y frente a otros no incluidos en la vacuna (31, 33, 45 y 52) utilizando datos obtenidos en el *screening* cervical entre 2014 y 2016.

Se dispuso de información de 2197 mujeres de las que se incluyeron para el análisis a 1814. De éstas, 1355 habían sido vacunadas y 1295 habían completado el esquema de vacunación de tres dosis. En mujeres sexualmente *naïve* en el momento de la vacunación la efectividad frente a los tipos 16 y 18 y para el 31, 33, 45 y 52 fue del 95.5% y del 71.9%, respectivamente. Al ajustar por el número de partners sexuales y año de nacimiento, la efectividad fue del 93.9% y del 67.7%, respectivamente.

Los autores concluyen que la vacuna bivalente es altamente efectiva para los incluidos en la vacuna y que, además, sus datos demuestran una significativa protección cruzada frente a otros tres oncotipos mantenida hasta seis años después de la vacunación. Se preguntan si estos resultados generarán confianza en los políticos para reasumir el programa de vacunación.

[Eficacia de la vacuna bivalente del virus del papiloma humano en una población japonesa: alta efectividad específica del tipo de vacuna y evidencia de protección cruzada.](#)

Seguridad de la vacuna bivalente contra el virus del papiloma humano en el sistema de notificación de eventos adversos de la vacuna en los EE. UU. (VAERS), 2009-2017

Suragh T, Lewis P, Arana J et al. Safety of bivalent human papillomavirus vaccine in the US Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2009-2017. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:2928-2932

Análisis de los reportes entre 2009 y 2017 al sistema VAERS (Vaccine Adverse Events Reporting System) de los Estados Unidos tras la recepción de la **vacuna bivalente frente a las infecciones causadas por el virus del papiloma humano**, a pesar de que el consumo de esa vacuna era muy inferior al de la vacuna tetravalente (<2% de todas las vacunas de VPH distribuidas o 723.502 dosis).

De 241 reportes, 158 correspondieron a mujeres, 64 a varones (aunque en ese país solo está autorizada para uso en mujeres) y 19 en los que se desconocía el sexo. El 95.8% se clasificaron como no graves y los mareos, cefaleas, náuseas y dolor en el lugar de la inoculación fueron los síntomas más frecuentes. Las tasas crudas de reportes fueron de 33.3/100.000 dosis distribuidas, 31.9/100.000 de reportes no graves y 1.4/100.000 de reportes graves. Se detectó una cantidad desproporcionada de reportes relativos a errores de administración por uso inadvertido de la vacuna en varones.

Los autores, de los CDC, concluyen que su revisión de la

seguridad postcomercialización de la vacuna bivalente no ha identificado ninguna preocupación inesperada relativa a su seguridad.

[Seguridad de la vacuna bivalente contra el virus del papiloma humano en el sistema de notificación de eventos adversos de la vacuna en los EE. UU. \(VAERS\), 2009-2017](#)