

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](#)

Resultados adversos en el embarazo y en la mortalidad infantil después de la

vacunación cuadrivalente contra el VPH durante el embarazo

Tuxen Faber M, Duun-Henriksen A, Dehlenforff Ch et al. Adverse pregnancy outcomes and infant mortality after quadrivalent HPV vaccination during pregnancy. *Vaccine* 2019;37:265-271

Estudio poblacional llevado a cabo en Dinamarca entre octubre 2006 y diciembre 2014 con mujeres nacidas entre 1975 y 1992, con el objetivo de determinar si existe una asociación entre la **vacunación frente a las infecciones por el virus del papiloma humano durante el embarazo** y el riesgo subsecuente de abortos espontáneos, parto prematuros y mortalidad en niños en el primer año de vida.

Utilizaron los registros poblacionales de salud daneses y el periodo de exposición se consideró desde las cuatro semanas antes de la fecha de concepción hasta la semana 22 de embarazo para los abortos y hasta el nacimiento para prematuridad y mortalidad infantil. Incluyeron 522.705 embarazos para el aborto (7.487 expuestas al menos a una dosis de vacuna tetravalente durante la gestación), 351.878 nacimientos (5.262 con al menos una dosis) para prematuridad y 350.739 (5245 exposiciones) para la mortalidad infantil.

No detectaron incrementos significativos de abortos entre vacunadas y no vacunadas, ni entre vacunación y prematuridad (aOR: 0.96) ni con mortalidad infantil (aOR: 0.94). En un análisis secundario no se observó asociación entre el número de dosis de vacuna y el momento de la administración (antes o después del embarazo) con un riesgo incrementado de abortos espontáneos.

[Resultados adversos en el embarazo y en la mortalidad infantil](#)

después de la vacunación cuadrivalente contra el VPH durante el embarazo

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 estudian 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 frente al VPH**.

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.](#)

El efecto del ejercicio sobre el dolor relacionado con la vacuna, la ansiedad y el miedo durante las vacunas contra el VPH en adolescentes

Lee V, Booy R, Skinner R et al. The effect of exercise on vaccine-related pain, anxiety and fear during HPV vaccinations in adolescents. *Vaccine* 2018;36:3254-3259

Debido a que el ejercicio tiene efectos analgésicos y se ha utilizado en ocasiones como un **adyuvante de la vacunación**, los autores exploran el efecto del mismo en el dolor, ansiedad y miedo en las/os adolescentes vacunadas/os frente a las **infecciones por el virus del papiloma humano** en el contexto de un programa escolar.

Seleccionaron aleatoriamente a 116 estudiantes (61 mujeres y 55 varones) de once a trece años para realizar ejercicio prevacunal (60) o como controles (56). El grupo del ejercicio lo llevó a cabo en las extremidades superiores durante quince minutos antes de la vacuna. Encontraron que las chicas del grupo "ejercicio" reportaron significativamente menos dolor (3.64 con IC95%: 2.98-4.30) que los controles (4.58, 3.96-5.19) con $p=0.04$. Más aun, las mujeres reportaron mayor dolor y ansiedad que los varones en el grupo control pero no en el del "ejercicio".

Concluyen que el estudio apoya la utilización del ejercicio, especialmente en el contexto de vacunaciones masivas en la

escuela, previo a la recepción de vacunas, especialmente en las adolescentes femeninas que son las más vulnerables a experiencias negativas durante la vacunación.

[El efecto del ejercicio sobre el dolor relacionado con la vacuna, la ansiedad y el miedo durante las vacunas contra el VPH en adolescentes](#)

[**Pautas de consenso multidisciplinarias basadas en la evidencia para la vacunación contra el virus del papiloma humano \(VPH\) en poblaciones de alto riesgo, España 2016**](#)

En la revista *EuroSurveillance* ha publicado un artículo de profesionales sanitarios catalanes procedentes de varias disciplinas que han analizado bajo el prisma GRADE qué pacientes de alto riesgo podrían beneficiarse de la **vacunación frente a las infecciones por el virus del papiloma humano**.

Para ello revisaron las publicaciones científicas *ad hoc* aparecidas entre 2006 y 2016 relativas a la seguridad, inmunogenicidad y eficacia/efectividad de la vacunación.

Concluyeron que hay varios grupos para los que existe una

potente recomendación: pacientes VIH menores de 26 años, hombres que tienen sexo con hombres menores de 26 años, mujeres tratadas de lesiones precancerosas cervicales, mujeres con trasplante de órgano sólido menores de 26 años y papilomatosis respiratoria recurrente hasta los 26 años.

[Pautas de consenso multidisciplinarias basadas en la evidencia para la vacunación contra el virus del papiloma humano \(VPH\) en poblaciones de alto riesgo, España, 2016](#)

Respuesta de anticuerpos a largo plazo a las vacunas contra el virus del papiloma humano: hasta 12 años de seguimiento en la cohorte de maternidad finlandesa

En un estudio de cohortes en mujeres finlandesas que recibieron a los 16 ó 17 años de edad la **vacuna frente a las infecciones por el virus del papiloma humano**, se ha comprobado que los niveles de anticuerpos postvacunales frente a los genotipos 16 y 18 permanecían estables y muy por encima de los obtenidos tras padecer una infección natural hasta los doce

años en la mayoría de las vacunadas.

Ello habla a favor de la larga duración de la protección conferida por las vacunas bi y tetravalentes. Los resultados se han publicado en la revista *The Journal of Infectious Diseases*.

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

[La infección por virus del papiloma humano de alto riesgo \(VPH-AR\) puede asociarse a mayor riesgo de enfermedad cardiovascular](#)

Joo EJ, Chang Y, Kwon MJ et al. High-Risk Human Papillomavirus Infection and the Risk of Cardiovascular Disease in Korean Women: A Cohort Study. *Circ Res*. *Epub* ahead of print 2019 Feb 7.

La infección por cepas del VPH-AR, además de asociarse a diversas neoplasias, podrían aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular, especialmente en mujeres con obesidad u otros factores de riesgo cardiovascular, según una nueva investigación publicada en el [Circulation Research del American Heart Association](#).

Hasta ahora, ningún estudio de cohortes había evaluado la

relación entre la infección por VPH-AR y las enfermedades cardiovasculares de nueva aparición (ECV). Si bien existen factores de riesgo conocidos que se relacionan con ésta (hábito tabáquico, hipertensión arterial, diabetes mellitus, inactividad física, mala alimentación, obesidad o sedentarismo), el interés de este estudio radica en conocer otros posibles factores contribuyentes para prevenir su aparición.

Para ello, los autores plantearon una cohorte de 63,411 mujeres coreanas de 30 años o más, sin ECV diagnosticada al inicio del estudio, a las que se realizó a una prueba de detección de VPH-AR de alto riesgo con un seguimiento anual o bienal entre los años 2011 y 2016.

Se realizó un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para estimar los cocientes de riesgo ajustados (HR) con intervalos de confianza (IC) del 95%. La prevalencia de infección por VPH-AR fue del 7.6%. Los factores asociados con una mayor probabilidad de VPH-AR incluyeron fumar y el consumo actual de alcohol. Curiosamente, las mujeres que informaron realizar actividad física tenían una mayor probabilidad de presentar una prueba positiva para HPV-AR. En contraste, la educación superior definida como un título universitario o más, se asoció con una menor probabilidad.

La infección por VPH-AR se asoció significativamente con la ECV incluso tras el ajuste por posibles factores de confusión y la proteína C reactiva de alta sensibilidad: HR 1.25 (1.03-1.52). Esta asociación fue mayor entre las mujeres obesas y aquéllas con síndrome metabólico (SM).

La HR ajustada para ECV comparando a las participantes con prueba positiva para HPV-AR con las que obtuvieron una prueba de detección negativa para HPV-AR fue 1.10 (0.87-1.39) entre las no obesas, mientras que la HR correspondiente fue 1.73 (1.19-2.51) para las obesas. De manera similar, la HR ajustada para ECV entre las mujeres sin SM y con SM fue 1.09

(0.87-1.36) y 1.99 (1.28-3.08), respectivamente.

Se citan varias limitaciones que podrían haber afectado a los resultados obtenidos, incluyendo la posibilidad de que el estado respecto a la infección por HPV-AR hubiese cambiado durante el curso del estudio, ya que las infecciones a veces desaparecen por sí solas. Además, faltaba información relativa a esta variable en más de un tercio de las participantes. El estudio tampoco pudo determinar la duración de estas infecciones.