

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](#)

[¿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 on line 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](#)

[Uso terapéutico de la vacuna contra el virus del papiloma humano en la papilomatosis respiratoria recurrente: revisión sistemática y metanálisis](#)

Rosenberg T, Philipsen B, Mehlum C et al. Therapeutic use of the human papillomavirus vaccine on recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review and meta-analysis. J Infect Dis 2019;219:1016-1025

Primera revisión sistemática y meta-análisis sobre el uso terapéutico de la **vacuna del virus del papiloma humano** frente a la **papilomatosis laríngea** recurrente, a falta de disponer de

un ensayo clínico aleatorio y controlado que definitivamente sienta la indicación para este uso.

Se recuperaron 593 estudios para revisión evaluación cualitativa, además de dos no publicados hasta la fecha de revisión. Para la revisión sistemática se incluyeron once estudios que incluían a 133 pacientes pero de los que solo 63 fueron elegibles para el meta-análisis. Tras la evaluación observaron que en vacunados se redujo significativamente el número mensual de procedimientos quirúrgicos en relación al periodo anterior a la vacunación (media estimada de 0.06 vs 0.35). El intervalo medio entre las cirugías aumentó de 7.02 meses (0.30 a 45 meses) antes de la vacunación a 34.45 meses postvacunación (2.71-82).

Los autores concluyen que con los pacientes gravemente afectados por la papilomatosis pueden beneficiarse de estas nuevas evidencias y que sus hallazgos apoyan el uso de la vacuna como un tratamiento adyuvante. Los fundamentos pudieran estar relacionados con la génesis de anticuerpos postvacunales pudiera inhibir una infección latente por HPV en la mucosa que rodea el lugar quirúrgico y reducir, por tanto, el riesgo de recurrencias o de reinfección, o con la activación de la respuesta celular postvacunal.

[Uso terapéutico de la vacuna contra el virus del papiloma humano en la papilomatosis respiratoria recurrente: revisión sistemática y metanálisis](#)

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](#)

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 acaecidos 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.](#)

[**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](#)