

# Resultados adversos en el embarazo y en la mortalidad infantil después de la vacunación cuadrivalente contra el VPH durante el embarazo

22/03/2019

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**

22/03/2019

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

22/03/2019

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**

22/03/2019

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**

22/03/2019

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**

22/03/2019

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.

---

## **Persistencia anticuerpos después de una dosis única de vacuna cuadrivalente contra el VPH y el efecto de una dosis booster de vacuna nonavalente administrada de 3 a 8 años más tarde**

22/03/2019

Glica V, Sauvageau Ch, Panicker G et al. Antibody persistence

after a single dose of quadrivalent HPV vaccine and the effect of a dose of nonavalent vaccine given 3-8 years later –an exploratory study. Human Vacc Immunother Epub ahead of print September 25, 2018

Al objeto de disponer de información para aquellas personas que no llegaron a completar un esquema completo de vacunación y quieren retomarlo con la nueva vacuna de nueve genotipos, se diseñó un estudio exploratorio en niñas de la ciudad de Quebec para evaluar la persistencia de los anticuerpos tras una dosis única de vacuna cuadrivalente del virus del papiloma humano y el efecto de una dosis booster de vacuna nonavalente administrada de 3 a 8 años más tarde (media de 5.4 años).

Participaron 31 niñas de 13 a 18 años (media de 15.5 años) que habían recibido entre 2008 y 2013 una dosis de vacuna tetravalente. Antes de la dosis de VPH9 todos los participantes eran seropositivos a los cuatro tipos y entre el 58% y el 87% lo eran a los otros cinco tipos ausentes en VPH4, aunque con GMT's inferiores a los obtenidos para los tipos 6, 11, 16 y 18. Al mes de la dosis de VPH9, los 31 participantes eran seropositivos a los nueve tipos con un aumento en los GMT entre 36,1 a 89,1.

Los autores concluyen que este esquema vacunal pudiera ser utilizado en aquellos que no completaron pauta o cuando se quiera pasar de vacuna de cuatro a una de nueve genotipos, y que quizás podría ser suficiente con un esquema de dosis única de vacuna 4VPH para disponer de protección mantenida para los tipos vacunales.

[Persistencia del anticuerpo después de una dosis única de vacuna cuadrivalente contra el VPH y el efecto de una dosis booster de vacuna nonavalente administrada de 3 a 8 años más tarde](#)

---

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

22/03/2019

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* Epub ahead of print October 9, 2018

Uno de los argumentos esgrimidos en Japón para no hacer una recomendación proactiva de la **vacuna VPH** en niñas, ha sido la ausencia de datos de efectividad a escala de país. Para ello se diseña un estudio transversal en mujeres nacidas después de 1993 y con edades entre 20 y 22 años que acudieron a citología vaginal, para investigar la **efectividad de la vacuna bivalente** frente a los tipos vacunales y no vacunales (31, 33, 45 y 52).

Las mujeres que acudieron a las citologías entre 2014 y 2016 proporcionaron datos sobre su historia sexual y recepción de la vacuna. De 2197 mujeres testadas, se incluyeron para el estudio a 1814, de las que 1355 (74.6%) habían recibido la vacuna y 1295 habían completado el esquema de vacunación de tres dosis. En mujeres sexualmente naive en el momento de la

vacunación, la efectividad agrupada frente a los oncotipos vacunales fue del 95.5% y del 71.9% para tres no incluidos en la vacuna (31, 45y 52). Al ajustar por el número de partners sexuales y año de nacimiento, la efectividad agrupada fue del 93.9% y del 67.7% para el 16/18 y para los tipos 31/45/52, respectivamente.

Los autores concluyen que la vacuna bivalente es altamente efectiva, incluso para tipos no vacunales, mantenida hasta seis años tras la vacunación.

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

---

## **Una revisión del impacto y la eficacia de la vacuna cuadrivalente frente al virus del papiloma humano: 10 años de experiencia clínica en Canadá**

22/03/2019

### **Los programas de vacunación frente**

# al virus del papiloma humano son una medida de salud pública exitosa y efectiva

Steben M, Tan Thompson M, Rodier C et al. A review of the impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: 10 years of clinical experience in Canada. J Obstet Gynaecol Can article in press

Revisión sistemática de la literatura entre 2006 y 2016 para evaluar la evidencia disponible del impacto en la vida real del programa de vacunación gratuita frente a **papilomavirus con vacuna tetravalente** que se instauró entre 2007 y 2010 en Canadá para niñas de entre 10 y 14 años, a lo que se añadieron la vacunación del varón en 2013.

El impacto a los diez años se centra en las tasas de infecciones por los tipos 6, 11, 16 y 18, verrugas genitales y lesiones precancerosas. Como grupo control se selección a los no vacunados o al periodo prevacunación financiada. Identificaron siete estudios que cumplían criterios y que representaban a cinco provincias canadienses. Los resultados analizados ponen de manifiesto que la prevalencia de los cuatro tipos vacunales fue inferior en vacunadas respecto a no vacunados (1.5% vs 11.0%), mientras que la de tipos no cubiertos por la vacuna fue comparable entre ambos grupos. El riesgo de verrugas genitales disminuyó en un 45% en las cohortes vacunadas y la de lesiones preneoplásicas en un 86% en la era postvacunal.

A la vista de los resultados, los autores creen que los programas de vacunación frente al virus del papiloma humano son una medida de salud pública exitosa y efectiva.

Una revisión del impacto y la eficacia de la vacuna cuadrivalente del virus del papiloma humano: 10 años de experiencia clínica en Canadá

---

# **Inmunogenicidad y seguridad de un programa de vacunación mixto con una dosis de vacuna no bivalente (9vHPV) y una dosis de vacuna bivalente (2vHPV) administradas en un orden diferente frente a dos dosis de la vacuna 9vHPV**

22/03/2019

Gilva V, Sauvageau Ch, Panicker G et al. Immunogenicity and safety of a mixed vaccination schedule with one dose of nonavalent and one dose of bivalent HPV vaccine versus two doses of nonavalent vaccine-a randomised clinical trial. *Vaccine* Epub ahead of print 2018 October 9

Ensayo clínico en niños y niñas de 9 a 10 años para evaluar la inmunogenicidad y seguridad de pautas mixtas de vacuna VPH de dos y nueve genotipos, en régimen de dos dosis separadas por seis meses.

181 sujetos recibieron dos dosis de vacuna HPV9 (grupo A), 93 una dosis de HPV9 seguida a los seis meses de una de HPV2 (grupo B) y otros 93 recibieron una de HPV2 y una de HPV9 a los seis meses (grupo C). Midieron el porcentaje de

seropositivos según un umbral preestablecido y la media geométrica de los títulos de anticuerpos.

A los seis meses tras la primera dosis en grupo A los GMT oscilaron entre 6.4 a 70.3 mientras que en los de los grupos B y C variaron entre 0.3 y 16.7. Tras las segundas dosis los GMT para HPV16 fueron significativamente mayores en grupo C y a HPV18 en los que recibieron pautas mixtas respecto a los del grupo A. Los GMT para 16, 11, 31, 33, 45, 52 y 58 fueron superiores en los del grupo A respecto a B y C y los del grupo C tuvieron mayores GMT para el 16 que los del grupo B. La reactogenicidad local fue superior con pautas mixtas.

Los autores piensan que la vacunación con una dosis de VPH9 y una de VPH2 la protección es muy alta para los dos oncotipos más frecuentes (70%-75%) y, aceptando la protección cruzada de HPV2 frente a los tipos 31, 33 y 45 (suponen un 13% adicional de cánceres cervicales), el beneficio incremental en cáncer con HPV9 podría deberse al 5% adicional asociada a los tipos 52 y 58, aunque es probable que fueran mínimas las patologías debidas a estos dos últimos debido a los GMT alcanzados frente a ellos (59-77.8). Respecto a las verrugas los títulos para 16 y 18 son más bajos en las pautas mixtas, pero ya que se ha observado una potente reducción de ellas en los vacunados con una sola dosis de VPH4 o VPH9 y al incremento de anticuerpos en las pautas mixtas, es probable que sean poco probables las infecciones en vacunados/as.

[Inmunogenicidad y seguridad de un programa de vacunación mixto con una dosis de vacuna no bivalente \(9vHPV\) y una dosis de vacuna bivalente \(2vHPV\) administradas en un orden diferente frente a dos dosis de la vacuna 9vHPV.](#)