



Departamento de Farmacología y Terapéutica
HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

Seguridad de la vacuna VPH: ¿Qué sabemos y qué hay de nuevo?

Dras. Stephanie Viroga y Noelia Speranza

En 2006 se aprueba la primera vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH), principal etiología del cáncer de cuello uterino (vacuna cuadrivalente contra los serotipos: 6,11, 16 y 18). En el año 2009 se aprueba la vacuna bivalente (serotipos 16 y 18) y en 2014 la nueve valente (serotipos 16,18, 31, 33, 45, 52, 58, 6 y 11).

A diferencia de otras vacunas previamente disponibles, centradas en la aparición de infecciones o sus complicaciones, el objetivo último de estas vacunas anti VPH es prevenir la aparición de cáncer de cuello uterino. Este atractivo objetivo fue la premisa de la agencia estadounidense de medicamentos Food and Drug Administration (FDA) para acelerar su aprobación (fast track approval). Para ser aprobado por esta vía un fármaco debe demostrar 4 atributos: eficacia superior a los tratamientos existentes, evitar los efectos secundarios graves de un tratamiento disponible, mejorar el diagnóstico de una enfermedad grave si el diagnóstico precoz mejora los resultados y un decremento significativo de la toxicidad clínica de un tratamiento aceptado. Este tipo de aprobación es temporal, se ha diseñado expresamente para obtener medicamentos en el mercado antes de que demuestren algún beneficio "real". No obstante, esta aprobación basada en un criterio indirecto de valoración (en el caso de la vacuna disminuir incidencia de infección persistente o lesiones pre malignas de cuello) implica la realización de ensayos clínicos postcomercialización (también conocidos como ensayos de fase IV) para verificar el beneficio clínico esperado, y si esto no se demuestra la FDA tiene procedimientos reglamentados para la eliminación del nuevo medicamento del mercado. Estos estudios fase IV deben continuar evaluando también aspectos de la seguridad. (1)

Por lo tanto, además de la necesidad de evaluación postcomercialización que requiere cualquier medicamento nuevo, se suma que las vacunas anti VPH tuvieron una aprobación acelerada que limitó el tiempo de estudios clínicos pre comercialización (fases 0 a III)

De la información disponible sobre su perfil de efectos adversos al momento de su aprobación, se destacan los incluidos en las fichas técnicas de las vacunas bivalente y cuadrivalente disponibles (Tabla 1) Las fichas técnicas incluyen también datos que surgen de notificaciones de eventos adversos postcomercialización (hay que recordar

que las fichas técnicas pueden sufrir varias enmiendas tras el registro inicial del medicamento); para varios de estos eventos la probabilidad de asociación causal o su frecuencia real no está completamente definida. (2,3)

Tabla 1. Efectos adversos descritos en las fichas técnicas de Gardasil y Cervarix

Efectos adversos frecuentes
Reacciones en sitio de inyección (dolor, enrojecimiento, edema) cefalea, fatiga, fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), náuseas, vómitos diarrea y dolor abdominal, prurito, rash, urticaria, mialgias, artralgias
Efectos adversos infrecuentes
Reacciones en el sitio de inyección (induración, parestesias locales), infección respiratoria alta, mareos.
Otros eventos descritos
Linfadenopatías, reacciones alérgicas, síncope o respuestas vasovagales a la inyección, con o sin movimientos tónico-clónicos

En diciembre 2014 la FDA aprueba la vacuna nueve valente, agregando otros 5 serotipos de alto riesgo para las patologías malignas, con las mismas indicaciones que la cuadrivalente tanto para mujeres como hombres. En relación a la seguridad de esta nueva vacuna los efectos adversos descritos en su ficha técnica son similares, salvo la mayor frecuencia reacciones adversas a nivel del sitio de inyección, con una incidencia de entre 35-40% de edema y rubor comparado con 25% de incidencia con el uso de las otras vacunas, lo que se debe a la duplicación del coadyuvante sulfato de aluminio. (4)

Estados Unidos cuenta con un sistema de reporte de eventos adversos por vacunas conocido como VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) muy reconocido, y los datos recogidos y analizados por sistemas como el estadounidense son fundamentales para complementar la caracterización del perfil de riesgo de los medicamentos en fase IV. Desde junio 2006 a marzo 2013 el sistema VAERS recibió un total de 21.194 notificaciones de eventos adversos y 92,1% fueron clasificados como no graves. Entre los eventos adversos no graves, los síntomas generales más frecuentes fueron síncope, mareos, náuseas, dolor de cabeza, fiebre y urticaria, los síntomas locales más frecuentes fueron dolor en el sitio de inyección, enrojecimiento e hinchazón. Entre el porcentaje de eventos reportados como graves los síntomas más frecuentes fueron: dolor de cabeza, náuseas, vómitos, fatiga, mareos, síncope, y debilidad generalizada. (5) Hubo 32 notificaciones de muertes después de la vacunación por VPH, pero no se pudo establecer una relación causal clara ni directa con la vacunación. Las causas de muerte incluyeron cetoacidosis diabética, embolia pulmonar, esclerosis lateral amiotrófica, meningoencefalitis, influenza B, sepsis viral, arritmia, miocarditis y convulsiones idiopáticas. (6) Por lo tanto, esta información debe ser interpretada con cautela y no debe utilizarse para inferir relaciones causales entre estas vacunas y los resultados adversos. Es importante que se notifique cualquier tipo de evento adverso grave que surja tras la vacunación, sobre todo los fatales, a sabiendas que debe, posteriormente, realizarse un exhaustivo análisis de su posible

asociación con la vacuna. La rápida notificación y el adecuado análisis de esta información permite detectar problemas potenciales oportunamente y no generar falsas alarmas.

Si bien las reacciones adversas notificadas al VAERS tuvieron tasas similares a las reportadas para otras vacunas, las tasas de incidencia de síncope y trombosis venosa son desproporcionadamente más altas, en relación a otras vacunas. La tasa de síncope fue de 8,2 por cada 100.000 dosis de vacuna, la tasa de eventos tromboticos venosos fue de 0,2 por 100.000 dosis. Si bien la tasa de eventos tromboticos venosos es superior a otras vacunas, no es superior al riesgo en la población general tanto adulta como pediátrica (100 cada 100.000 en adultos y 5 cada 100.000 en niños) (7). Es importante señalar que el síncope vasovagal y eventos tromboembólicos venosos son más frecuentes en mujeres jóvenes en general, siendo esta la población diana para la vacuna. (6)

La lista de RAM graves reportadas por la vacuna del VPH en Reino Unido, Australia, Países Bajos, Francia e Irlanda incluye muerte, convulsiones, parálisis, parestesias, enfermedades desmielinizante del sistema nervioso central, síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa, síndrome de fatiga, parálisis facial, anafilaxis, trastornos autoinmunes, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar pancreatitis y alteraciones visuales. (8-17). Este perfil de reacciones adversas graves ha llevado a aumentar los estudios de farmacovigilancia activa al respecto. Si bien se han reportado efectos severos y muertes a los sistemas de notificación pasiva no se han podido atribuir a la vacunación.

Estudios internacionales poscomercialización han analizado diferentes eventos adversos como accidente cerebrovascular, tromboembolismo pulmonar, convulsiones, sincopes, síndrome Guillen Barré. Para la mayoría de estos eventos no se ha demostrado asociación causal, mientras que para otros como el riesgo de síndrome Guillen Barré la asociación no es clara, y algunos estudios la evidencian y otros no. (18-21) Ante esta situación lo importante es continuar y resaltar la importancia que cobra la notificación espontánea y los estudios de farmacovigilancia activa para mejorar la caracterización de estos problemas.

Otros eventos graves reportados son el síndrome de dolor regional complejo (CRPS por sus siglas en inglés) y el síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS por sus siglas en inglés) para los cuales el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC por sus siglas en inglés) en 2015 ha concluido que los datos disponibles no apoyan que la administración de la vacuna puede causar los mismos. (22)

Un grupo siempre discutido en los aspectos de seguridad son las embarazadas. Existe un subanálisis de uno de los estudios pivotaes para la aprobación de la vacuna (PATRICIA trial) que valoró los posibles efectos durante el embarazo y el mismo no evidenció un mayor porcentaje de riesgo de pérdida en pacientes vacunadas (23). Estudios postcomercialización basados en registros de pacientes vacunadas tampoco identificaron otros eventos durante el embarazo. A pesar de esta evidencia tanto la Organización Mundial de la Salud (OMS) como el Centro para el Control de

Enfermedades de EEUU (CDC por sus siglas en inglés) no recomiendan su uso durante el embarazo.

Los datos postcomercialización surgidos del riesgo de algunos eventos adversos ha sido un punto controversial que ha llevado a tomar diferentes posturas y recomendaciones, hasta la no comercialización en algunos países como Japón. Mas allá de las conductas adoptadas en cada país, se impone la necesidad de una continua farmacovigilancia de su perfil de riesgo y de la relación riesgo-beneficio, tanto a través de los sistemas de reportes pasivos como por la vigilancia activa mediante estudios clínicos. Ambas actividades son llevadas a cabo con estas vacunas a lo largo de todo el mundo, y también en nuestro país.

Según el perfil de riesgo y evidencia generada luego de su comercialización, actualmente, las principales agencias reguladoras las definen como vacunas " seguras y eficaces" y que los beneficios de la vacunación superan los riesgos. Para el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) el perfil de seguridad de las tres vacunas disponibles es favorable y se basa en los datos recogidos por el sistema VAERS, que con aproximadamente 60 millones de dosis administradas, no existe evidencia suficiente sobre la asociación de las vacunas con efectos adversos severos. ACOG agrega como recomendación para los médicos prescriptores explicar a las pacientes que es esperable cierto discomfort que no es motivo de preocupación (24) .El comité asesor de vacunas de la OMS también reafirma la seguridad de la vacuna (25)

Sin embargo, en los países desarrollados la actual tasa de mortalidad por cáncer de cuello uterino es inferior a la tasa de notificación de reacciones adversas graves de la vacuna, si bien no es del todo correcto comparar muertes solo por cáncer cervical con las reacciones adversas medicamentosas por la vacuna, hay que destacar que (según la FDA) , el margen de tolerancia para las RAM para una vacuna con beneficios inciertos a largo plazo tiene que ser muy estrecha , especialmente cuando dicha vacuna está dirigido a personas jóvenes sanas. (26) El riesgo de la vacunación contra VPH debe ser mínimo, incluso si se demuestra una eficacia real contra el cáncer cervical, ya que está dirigida a niñas de 9 a 12 años de edad, para prevenir una enfermedad con una tasa de mortalidad relativamente baja (de 1,4 a 2.3/100.000 en los países desarrollados). El sistema VAERS ha registrado además la falta de atención médica adecuada ya que muchos de los reportes de eventos graves se podrían haber resuelto con un rápido acceso a emergencia, lo que podría representar un problema en aquellos países con difícil acceso a estos servicios; en estos países se suma además que la eficacia de la vacuna podría ser menor por enfermedades que comprometen el sistema inmune como mal estado socioeconómico, anemia severa, enfermedades crónicas o infecciones por VIH. (23)

Es destacable la importante cantidad de evidencia que se ha generado desde la introducción de estas vacunas sobre su perfil de riesgo, tanto por los esfuerzos de los sistemas de notificación de Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación e Inmunización (ESAVI) de los países, la academia, sociedades científicas y la industria farmacéutica. La evidencia en farmacovigilancia presenta múltiples limitantes, como el sub reporte de las reacciones adversas y la dificultad para determinar la causalidad de los eventos reportados, así como las limitantes propias de los estudios

observacionales de la farmacovigilancia activa, que deben hacer que los datos sean interpretados con cautela, tanto para afirmar como para negar asociaciones entre los eventos adversos y las vacunas. Sin dudas, el tiempo de uso, la perpetuación de esta vigilancia (optimización de los sistemas pasivos y desarrollo de estudios activos) contribuirá a definir cada vez más precisamente su perfil de riesgo. Lo novedoso y el beneficio prometedor de estas vacunas diseñadas con el fin último de prevenir el desarrollo de cáncer, obligan al análisis continuo de su efectividad y de continuar con una intensa farmacovigilancia para poder aclarar estas incertidumbres, tanto a nivel mundial como nacional.

Bibliografía

1. U.S. Food and Drug Administration. Fast Track, Accelerated Approval and Priority Review. Disponible en : www.fda.gov/forconsumers/byaudience/forpatientadvocates/speedingaccesstoimportantnewtherapies/
2. US Food and Drug Administration. Ficha Técnica: HPV vaccine. Disponible en: www.fda.gov
3. European Medicines Agency. Ficha Técnica: HPV vaccine. Disponible en : www.ema.europa.eu
4. Use of 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine: Updated HPV Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices
5. Centers for disease Control and prevention. Morbidity and Mortality Weekly Report Human Papillomavirus Vaccination Coverage Among Adolescent Girls, 2007–2012, and Postlicensure Vaccine Safety Monitoring, 2006–2013 — 2013 (62): 591-95
6. Block SL, Brown DR, Chatterjee A, et al. Clinical trial and post-licensure safety profile of a prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) I1 virus-like particle vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:95–101.
7. Guía de Práctica Clínica de la SECC 2014 sobre el diagnóstico y tratamiento de la embolia pulmonar aguda. *Rev es cardiol*.2015; 68(1: 64.145)
8. Brisson M, Laprise JF, Drolet M, Van de Velde N, Franco EL, Kliewer EV, et al. Comparative cost-effectiveness of the quadrivalent and bivalent human papillomavirus vaccines: a transmission-dynamic modeling study. *Vaccine*. 2013 Aug 20;31(37):3863-71.
9. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009; 302(7): 750-7
10. Database of the Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. Overview adverse events following immunization in association with Cervarix. 2010.
11. Irish Medicines Board (IMB). Update on national monitoring experience with Gardasil. 2011. Disponible en : <http://www.imb.ie/>
12. Lawrence G, Gold MS, Hill R, Deeks S, Glasswell A, McIntyre PB. Annual report: Surveillance of adverse events following immunization in Australia, 2007. *Commun Dis Intell* 2008; 32(4).
13. Menzies R, Mahajan D, Gold MS, Roomiani I, McIntyre P, Lawrence G. Annual report: Surveillance of adverse events following immunisation in Australia, 2008. *Commun Dis Intell* 2009; 33(4).
14. Mahajan D, Roomiani I, Gold MS, Lawrence GL, McIntyre PB, Menzies RI. Annual report: Surveillance of adverse events following immunisation in Australia, 2009. *Comm Dis Intell* 2010; 34(3).

15. Agence Francaise de Securite Sanitaire des Produits de Sante (AFSSAPS). Vaccins contre les infections dues à certains papillomavirus humains (HPV). Gardasil® : Troisième bilan du plan de gestion des risques européen et national (12/07/2011). Disponible en: <http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Vaccins/Vaccinscontre>
16. U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). WONDER VAERS Request. Disponible en: <http://wonder.cdc.gov/vaers.html>
17. Souayah N, Michas-Martin PA, Nasar A, et al. Guillain-Barre syndrome after Gardasil vaccination: data from Vaccine Adverse Event Reporting System 2006-2009. *Vaccine* 2011; 29(5): 886-9.
18. MHRA for Joint Committee on Vaccination and Immunisation June 2010: Vaccine associated suspected adverse reactions reported via the Yellow Card scheme during 2009. Disponible en: <http://www.dh.gov.uk/>
19. Gee J, Naleway A, Shui I, et al. Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: findings from the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine* 2011; 29: 8279–84.)
20. Klein NP, Hansen J, Chao C, et al. Safety of quadrivalent human Papillomavirus vaccine administered routinely to females. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166: 1140–48.)
21. Hviid A. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ* 2013; 347
22. EMA. Review concludes evidence does not support that HPV vaccine causes CRPS or POTS. Disponible en: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/11/news
23. Wacholder S, Chen BE, Wilcox A, et al, and the CVT group. Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: pooled analysis of two randomized two randomised *BMJ* 2010; 340: c712.
24. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion. Number 641. Septiembre 2015
25. WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety Statement on the continued safety of HPV vaccination. Extract from report of GACVS meeting of 11-12 December 2013, published in the WHO Weekly Epidemiological Record on 14 February 2014.