

ORIGINAL

Efectos adversos de la vacunación contra el virus del papiloma humano

M. Amparo Torrecilla Rojas^{a,*} Miguel Pedregal González^b Fermín García Rodríguez^c Josefa Ruiz Fernández^c

^a Distrito Condado-Campiña, Huelva, España

^b Unidad Docente, Huelva, España

^c Secretaría General Salud Pública y Participación Consejería Salud Andalucía, España

Recibido el 2 de marzo de 2010; aceptado el 15 de mayo de 2010

Disponible en Internet el 15 de diciembre de 2010

PALABRAS CLAVE

Efectos adversos;
Vacunación;
Papilomavirus

KEYWORDS

Adverse effects;
Vaccination;
Papillomavirus

Resumen

Objetivo: Describir las reacciones adversas más frecuentes producidas por la vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH).

Diseño: Estudio descriptivo transversal mediante encuesta telefónica.

Emplazamiento: Sistema Sanitario Público de Andalucía.

Participantes: Mujeres vacunadas frente al VPH en Andalucía, seleccionadas por muestreo aleatorio simple con representatividad provincial.

Mediciones: Se realizaron 3.135 llamadas telefónicas por el servicio público "Salud Responde" dependiente de teleoperadores con supervisión de personal sanitario.

Resultados principales: De las 2.880 llamadas que cumplían criterio de inclusión, se consiguió encuestar a 1.207 personas (41,9% de respuesta). De las 2.124 encuestas realizadas tuvieron algún tipo de reacción adversa (fiebre, inflamación, dolor o enrojecimiento) en 467 dosis (22%): el 6,6% fue fiebre, el 49,5% inflamación, el 72,4% dolor, y el 6% enrojecimiento.

Conclusiones: Se puede decir que es una vacuna segura, lo que concuerda con lo recogido en su ficha técnica y en la literatura.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Adverse effects of the human papillomavirus vaccine

Abstract

Objective: To describe the most frequent adverse reactions produced by the human papillomavirus (HPV) vaccine.

Design: Cross-sectional descriptive study using a telephone survey.

Setting: A province in the Andalusian Public Health System.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: amparotorrecilla@andaluciajunta.es (M.A. Torrecilla Rojas).

Participants: Females vaccinated against HPV in Andalusia, selected by simple random sampling representative of the province.

Main measurements: A total of 3,135 telephone calls were made by the public service "Health Answers" using telephone operators supervised by health personnel.

Results: Of the 2,880 calls that fulfilled the inclusion criteria, 1,207 people (41.9% response) took part in the survey. Of the 2,124 surveys made there was some type of adverse reaction (fever, inflammation, pain or rash) in 467 doses (22%): 6.6% was fever, 49.5% inflammation, 72.4% pain, and 6% a rash.

Conclusions: It can be said that HPV vaccine is safe, which is in agreement with that published in the summary of the product characteristics and in the literature.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) es la primera vacuna explícitamente diseñada para prevenir el cáncer inducido por un virus¹. Hay muchos genotipos asociados a la oncogénesis², dos de ellos (16 y 18) producen entre el 60 y 80% de casos. Sin embargo, no todos los cánceres cervicales son causados por estos genotipos vacunales. En Andalucía la vacuna que administra el sistema sanitario público contiene solamente los genotipos 16 y 18, existiendo además la vacuna tetravalente que contiene los mismos genotipos más el 6 y el 11, que se asocian en un 90% a la aparición de verrugas genitales o condilomas.

En un informe emitido por el *Sistema de Vigilancia y Control Postcomercialización*³ de las vacunas frente al VPH sobre las notificaciones de sospecha de reacciones adversas (SRA), se señala que, desde la comercialización de la vacuna hasta fines de marzo de 2009, se registraron 237 notificaciones de SRA en España, de las que 17 fueron convulsiones o términos asociados (15 de la vacuna tetravalente y 2 de la vacuna bivalente), de las cuales 16 fueron graves. Un total de 50 notificaciones de SRA tenían algún tipo de efecto sobre el sistema nervioso central. En Europa se han notificado 62 casos de convulsiones o términos asociados (51 para la tetravalente y 11 para la bivalente). Por otro lado, los datos preliminares aportados por la compañía muestran 663 notificaciones de SRA que describen crisis convulsivas.

Por otro lado, los datos publicados por el *Judicial Watch*⁴ indican que, desde que se empezó a administrar la vacuna tetravalente en niñas de Estados Unidos, ha habido 3 muertes y 1.637 reacciones adversas notificadas hasta el 15 de mayo de 2007. Los datos provienen del VAERS (*Vaccine Adverse Event Reporting System*) de la FDA (*Food and Drugs Administration*), y hasta el 30 de junio de 2007 las reacciones adversas a la vacuna fueron 2.531, incluyendo 9 muertes, tras 7 millones de dosis distribuidas. El sistema sanitario de Canadá recibió 82 notificaciones de reacciones adversas tras 162.000 dosis distribuidas hasta el 17 de agosto de 2007, de los que 5 casos fueron hospitalizados, incluyendo dos que acabaron en apendicitis, uno que se asoció a infección viral y otro a encefalopatía, que están siendo investigados.

Entre el 8 de junio de 2006 y el 30 de abril de 2008, los casos notificados⁵ por Merck & Co al VAERS fueron 7.802 para la vacuna tetravalente. Quince de ellos fueron muertes, de los cuales 5 no pudieron confirmarse por no estar identificados los pacientes, y en los otros 10 fue

imposible establecer una relación causal entre las muertes y la vacunación. También se recibieron 31 notificaciones de síndrome de Guillen-Barré (SGB), de las cuales no todas estaban relacionadas con la vacunación.

Sobre la experiencia pos-comercialización, la bibliografía recoge notificaciones de efectos adversos no descritos en la ficha técnica: accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar⁶, linfadenopatía⁷, anafilaxia^{8,9} (2,6/100.000 casos, confirmada la asociación con la vacuna tetravalente, frente a la producida por otras vacunas como la de meningococo C conjugada que produce 0,1/100.000 casos), pancreatitis¹⁰, reacciones de hipersensibilidad¹¹ (confirmada la asociación con la vacuna tetravalente con una frecuencia de al menos 1/100.000 casos, y que fue mejor tolerado en las dosis siguientes) y SGB^{12,13}.

El objetivo de este trabajo es describir las reacciones adversas más frecuentes producidas por la vacunación en Andalucía con la vacuna bivalente.

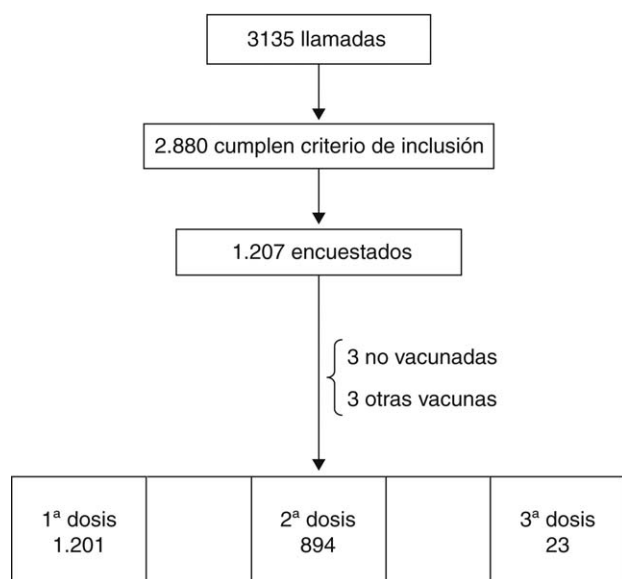
Material y método

Se trata de un estudio descriptivo transversal mediante encuesta telefónica (anexo disponible en la versión electrónica) de la población seleccionada a través de listados nominativos de mujeres vacunadas frente al VPH por el Sistema Sanitario Público de Andalucía, mediante muestreo aleatorio simple con representatividad provincial y reemplazo de aquellas que no respondieron. El criterio de inclusión en calendario vacunal fue por fecha de nacimiento (niñas que cumplen los 14 años en el año natural).

El universo son 29.580 mujeres que habían recibido la vacuna de VPH en Andalucía, y el tamaño de muestra se calculó para una precisión del 3%, un nivel de confianza del 99% y una estimación de la proporción esperada del 20%.

Las encuestas fueron atendidas por el servicio público "Salud Responde" dependiente de teleoperadores con supervisión de personal sanitario. Se dividieron en 3 sesiones o grupos según el inicio y fin de las mismas: Grupo 1, del 29/10/2008 al 06/11/2008; Grupo 2, del 01/12/2008 al 31/12/2008; y Grupo 3, del 05/02/2009 al 03/03/2009.

Los datos se presentan como frecuencias absolutas y porcentajes. Para la comparación de proporciones se utilizó el test de la Ji cuadrado.



Esquema general del estudio. Estudio descriptivo transversal mediante encuesta telefónica

Resultados

Se realizaron 3.135 llamadas telefónicas, de las cuales 2.880 cumplían el criterio de inclusión. Se consiguió encuestar a 1.207 personas (respuesta del 41,9%).

De las 2.124 encuestas realizadas, 1.201 se referían a la primera dosis, 894 a la segunda, 23 a la tercera, 3 no se habían vacunado aún y en 3 se había administrado otra vacuna (tabla 1).

De las 2.124 encuestas realizadas se afirma que tuvieron algún tipo de reacción adversa en 467 dosis (22%) (tabla 2): en el 6,6% de los casos fue fiebre (en el 58,1% de los casos se dio con la primera dosis, y sólo 3 presentaron fiebre elevada), en el 49,5% fue inflamación (en el 58,4% se dio en la primera dosis, y sólo en 13 casos fue elevada), en el 72,4% fue dolor (en el 57,7% se dio en la primera dosis, y sólo en 33 fue elevado), y el 6% fue enrojecimiento (en el 46,4% se dio en la primera dosis, y sólo en 2 casos fue intenso). En cuanto a aquellos que dicen haber tenido otro tipo de síntoma, el 1,3% presentó inflamación y "bultos en

Tabla 2 Reacciones adversas por provincia

Provincia	Total	Con reacción	% con reacción
Almería	121	35	28,93 (21.05-37.87)
Cádiz	165	41	24,85 (18.46-32.16)
Córdoba	277	78	28,16 (22.94-33.85)
Granada	250	58	23,20 (18.11-28.93)
Huelva	181	36	19,89 (14.34-26.46)
Jaén	237	33	13,92 (9.78-18.99)
Málaga	369	71	19,24 (15.34-23.64)
Sevilla	524	115	21,95 (18.47-25.74)
Total	2124	467	22 (20.24-23.81)

la espalda", malestar general y alteración en la menstruación, y en un 0,8% otros efectos (angustia, cansancio, mareo, hipotensión, pérdida de visión, miedo, náuseas, prurito).

Discusión

Los resultados del estudio concuerdan con lo descrito en la literatura científica. Ensayos clínicos sobre eficacia y seguridad de la vacuna¹⁴⁻¹⁷ muestran efectos adversos relacionados con el lugar de inyección (eritema, dolor, hinchazón) y efectos adversos sistémicos (cefaleas, fiebre, dolor de la faringe), aunque no muestran diferencias significativas en el número de reacciones adversas graves entre los vacunados y el grupo placebo. El Centro Andaluz de Farmacovigilancia¹⁸ informa de que, a fecha 27 de abril del presente año, se han recibido 51 notificaciones de sospecha de reacciones asociadas a la vacuna, de las que el 29,8% fueron trastornos del sistema nervioso y el 21% trastornos generales y alteraciones en el lugar de inyección. Nuestro trabajo muestra que la fiebre, la inflamación y el dolor se dan ligeramente más en la primera dosis que en la segunda, mientras que el enrojecimiento ocurre más en la segunda dosis.

En la literatura científica, entre los problemas neurológicos asociados, destaca por su mayor frecuencia el síncope¹⁹⁻²². Sin evidencia de etiología orgánica, estos casos podrían ser el resultado de una respuesta psicogénica en masa^{22,23}. Algunos autores^{24,25} argumentan que puede ser producido por el propio procedimiento médico (inyección). De hecho, está documentado que el síncope ocurre tras

Tabla 1 Número de encuestas realizadas por provincia y dosis

Provincia	1ª dosis	2ª dosis	3ª dosis	Total	%
Almería	69	49	2	121 ^a	5,70
Cádiz	112	53		165	7,77
Córdoba	158	115	3	276	13,10
Granada	140	106	4	250	11,77
Huelva	101	78	1	181 ^b	8,52
Jaén	130	102	4	237 ^a	11,16
Málaga	213	151	4	369 ^a	17,37
Sevilla	278	240	5	525 ^c	24,67
Total	1201 (56,5%)	894 (42,1%)	23 (1,1%)	2124	100,0

^a Un caso no se había vacunado aún.

^b Un caso había recibido otra vacuna.

^c Dos casos habían recibido otra vacuna.

vacunaciones, especialmente en adolescentes, y que pueden originar hospitalizaciones. Los síntomas generalmente incluyen dolor de cabeza, mareos, debilidad y pérdida de conciencia²⁶.

Como limitaciones de nuestro trabajo, el porcentaje de respuesta del 41,9% se puede considerar moderado para esta forma de administrar un cuestionario. Comparada con la entrevista personal, la telefónica permite administrar un cuestionario a muchas personas de una amplia área geográfica en poco tiempo. Tiene un coste y una tasa de respuestas intermedia entre el envío postal y la entrevista personal. Lo ideal hubiera sido realizar una entrevista personal pero, por el coste y la extensión geográfica, se eligió la telefónica.

Por provincias, el porcentaje de reacciones adversas varía entre el 13 y el 28%, con diferencias estadísticamente significativas, lo que podría reflejar una diferencia importante del método de inyección y la detección de la reacción. Además, la representatividad de las provincias no es exacta, ya que el número de encuestas no es proporcional al número de habitantes dado que se ha pretendido una representación según el número de puntos de vacunación por provincia, a fin de evitar posibles sesgos, ya que al administrar en un mismo punto de vacunación muchas dosis se pueden producir problemas por la propia administración o por la conservación.

Por último, cabe destacar la necesidad de hacer otros estudios con más peso en la tercera dosis, ya que en este, no se ha podido valorar.

Como conclusión, podemos afirmar que aproximadamente una cuarta parte de los encuestados refieren reacciones adversas, siendo el dolor y la inflamación las más frecuentes, aunque ninguna puede ser considerada grave. A tenor de los resultados, se puede decir que la vacuna es segura, lo que concuerda con lo recogido en la ficha técnica y en la literatura científica.

Lo conocido sobre el tema

- La vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) es la primera vacuna diseñada para prevenir el cáncer inducido por un virus.
- Las notificaciones de convulsiones o términos asociados en España y Europa provocaron gran alarma social.
- Los datos preliminares aportados por la compañía muestran 663 notificaciones de sospecha de reacciones adversas que describen crisis convulsivas.

Qué aporta este estudio

- Las principales reacciones adversas descritas son fiebre, inflamación, dolor o enrojecimiento y se dieron en un 22% de encuestas.
- Se puede decir que es una vacuna segura, lo que concuerda con lo recogido en ficha técnica y en la literatura.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Appendix A. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en doi:10.1016/j.aprim.2010.05.007.

Bibliografía

1. Baden LR, Curfman GD, Morrissey S, Drazen JM. Human papillomavirus vaccine-Opportunity and challenge. *N Engl J Med*. 2007;356:1990-1.
2. Stanley M. The end for genital human papillomavirus infections? *Lancet Oncology*. 2005;6:256-7.
3. Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/2009/Ni.2009-06_segVacuPapilomaHumano.pdf.
4. Eggertson L. Adverse events reported for HPV vaccine. *CMAJ*. 2007;177:1169-70.
5. US CDC reports on Gardasil safety. *Reactions Weekly*. 2008;1211:2.
6. Human papillomavirus vaccine: stroke and vein thrombosis (first report), and pulmonary embolism: 6 case reports. *Reactions Weekly*. 2009;1239: 17.
7. Human papillomavirus recombinant quadrivalent first report of lymphadenopathy: case report. *Reactions Weekly*. 2008;1223: 15.
8. Human papillomavirus recombinant quadrivalent first report of anaphylaxis: 10 case reports. *Reactions Weekly*. 2008;1220:14-15.
9. Brotherton J, Gold MS, Kemp AS, et al. Anaphylaxis following quadrivalent human papillomavirus vaccination. *CMAJ*. 2008;179:525-33.
10. Human papillomavirus vaccine: first report of pancreatitis: case report. *Reactions Weekly*. 2008;1215: 21.
11. Kang L, Crawford N, Tang M, et al. Hypersensitivity reactions to human papillomavirus vaccine in Australian schoolgirls: retrospective cohort study. *BMJ*. 2008;337:1392-6.
12. A new report issued by the US NVIC provides evidence for reported association between the human papillomavirus (HPV) vaccine (Gardasil) and Guillain-Barre syndrome. *Inpharma Weekly*. 2007;1602:20.
13. A new report issued by the US NVIC provides evidence for reported association between the human papillomavirus (HPV) vaccine (Gardasil) and Guillain-Barre syndrome. *Reactions Weekly*. 2007;1166:2.
14. Garland SM, Hernandez-Ávila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 2007;356:1928-43.
15. Reisinger K, Block S, Lazcano-Ponce E, et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:201-9.
16. Villa LL, Costa RR, Petta CA, et al. Prophylactic Quadrivalent human papillomavirus (types 6,11,16,18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized double-blind placebo-controlled multicenter phase II efficacy trial. *Lancet Oncology*. 2005;6:271-8.
17. Dobbelaere KR, Godeaux O, Tamura S, Yoshikawa H. Immunogenicity, reactogenicity, and safety of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women: interim analysis of a phase II, double-blind, randomized controlled

- trial at month 7. International Journal of Gynecological Cancer. 2009;19(5):905–11.
18. Comunicación personal del Servicio de farmacovigilancia de Andalucía. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/farmacovigilancia/>.
 19. Human papillomavirus vaccine/meningococcal vaccine: syncope: 2 case reports. Reactions Weekly. 2008;1206:16.
 20. Human papillomavirus vaccine recombinant quadrivalent/meningococcal vaccine groups ACYW-135 conjugate: syncope: 2 case reports. Reactions Weekly. 2008;1202:18.
 21. CDC. Syncope alter vaccination-United States, January 2005-July 2007. MMWR. 2008;57:457–60.
 22. Human papillomavirus vaccine recombinant quadrivalent: palpitations, dizziness, syncope, weakness and aplasia?: 4 case reports. Reactions Weekly 2008;1224: 16–17.
 23. Roach ES, Langley RL. Episodio neurological dysfunction due to mass hysteria. Archives Neurology. 2004;61:1269–72.
 24. Sutherland A, Izurieta H, Ball R, et al. Syncope alter vaccination-US january 2005-july 2007. JAMA. 2008;299:2502–6.
 25. Buttery JP, Madin S, Crawfords W, et al. Mass psychogenic reponse to human papillomavirus vaccination. MJA. 2008;189:261–2.
 26. Clements CJ. Mass psychogenic illness alter vaccination. Drug Safety. 2003;26:599–604.

COMENTARIO EDITORIAL

Sobre la seguridad de la vacuna del virus del papiloma

Safety of the papillomavirus vaccine

Carme Batalla Martínez

CAP Sant Quirze del Vallés, Barcelona, España

Disponible en Internet el 8 diciembre 2010

La vacuna contra el virus del papiloma humano, se incluyó en el calendario sistemático vacunal español a finales del año 2007, con un período comprendido entre los años 2008 y 2010, para que cada Comunidad Autónoma decidiese cuándo iniciaba la vacunación de la cohorte escogida (niñas de 11-14 años), y cuál de las dos vacunas comercializadas (bivalente o cuadrivalente) usaba^{1,2}. En la mayoría de las comunidades se empezó la administración de la vacuna en el año 2008 o 2009, pero fue a principios de 2009 cuando saltó la alarma por varios casos descritos, casi de forma simultánea, de posibles reacciones adversas graves, que finalmente, tras ser investigados no fueron confirmados³, pero que sin duda comportaron ciertos temores por parte de la población y de los profesionales, y que podrían influir en las coberturas de vacunación conseguidas. Al tratarse de un producto de reciente comercialización, con una corta experiencia de uso, y al tener una gran repercusión mediática, tanto la aprobación de la vacuna por parte del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, como la información sobre los posibles efectos adversos, las dudas generadas fueron mayores.

El trabajo de Torrecilla et al⁴, que analiza mediante encuesta telefónica a una muestra de las adolescentes vacu-

nadas en Andalucía, con datos fundamentalmente referidos a la primera y segunda dosis, indica que los efectos adversos tras la administración de la vacuna frente al virus del papiloma humano, en este caso la bivalente, son frecuentes (22%), pero en su gran mayoría locales, y cuando son generales resultan leves. A pesar de las limitaciones propias del diseño del estudio (no se incluye la totalidad sino una muestra de adolescentes vacunadas, encuesta telefónica con una respuesta de sólo el 42%), son importantes los resultados obtenidos y contribuyen a resaltar que, con los datos disponibles hasta el momento, la vacuna contra el virus del papiloma humano es segura.

En España no existe un sistema de registro específico para los efectos adversos sobre vacunas comparable al "Vaccine Adverse Event Reporting System" (VAERS) vigente en EE.UU al que pueden declarar sospechas de reacciones adversas tanto los profesionales como los propios usuarios o sus tutores en caso de menores, hay un equipo que investiga el caso, y los resultados se publican periódicamente⁵. En nuestro país se utilizan los mismos mecanismos que para la declaración de los efectos secundarios de medicamentos, donde los profesionales, mediante la "tarjeta amarilla", declaran las sospechas de casos a su Comunidad Autónoma, y se recogen después en el Sistema Español de Farmacovigilancia dependiente de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Los resultados de estas declaraciones, tras su investigación, generan a veces cambios en las fichas técnicas

Véase contenido relacionado en
DOI:10.1016/j.aprim.2010.05.007
Correo electrónico: cbatalla.mn.ics@gencat.cat