

Insuficiencia ovárica prematura y vacuna de VPH

Caso 1

Recientemente, he visto tres casos de insuficiencia ovárica primaria (IOP) en mi práctica: dos mujeres de 26 años y una de 29 años. Después de investigar la IOP en internet, las mujeres (o sus madres) estaban convencidas de que la vacuna Gardasil era de alguna manera responsable de su déficit hormonal. ¿Hay alguna evidencia para apoyar sus preocupaciones?

Comentario

Las etiologías de IOP incluyen causas genéticas, metabólicas, iatrogénicas (incluidas las quirúrgicas y las quimioterapéuticas), autoinmunes y posiblemente virales y ambientales.² En el 90% de los casos, la causa es desconocida. La implicación de dos series de casos (tres casos cada una) de la asociación temporal de IOP y la administración de la vacuna Gardasil es desconcertante.^{3,4} Esta asociación no prueba la causalidad. No ha habido un aumento en los casos de IOP desde la introducción de la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH), aunque hasta diciembre de 2017 se habían administrado 100 millones de dosis de la vacuna contra el VPH.

La vacuna cuadrivalente contra el VPH se introdujo en 2006 en los Estados Unidos para niñas de entre 11 y 12 años para prevenir las infecciones por VPH de transmisión sexual, incluido el cáncer anogenital (vulvar, vaginal, cervical, anal y del pene), verrugas genitales y cánceres de orofaringe. Esta vacuna incluía partículas purificadas similares a virus de las principales proteínas de la cápside de los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH, los agentes causantes del 66% de cáncer anogenital y el 90% de las verrugas vulvares^{6,7}. Actualmente, 13.000 mujeres son diagnosticadas con cáncer cervical cada año, y casi 4.000 mueren a causa de la enfermedad.⁶ La vacuna cuadrivalente consiste en las proteínas de VPH, aluminio, cloruro de

sodio, L-histidina, polisorbato, borato de sodio, proteína de levadura y agua para inyección. Se ha administrado preferentemente a mujeres de 9 a 26 años mayor de 6 meses. Más recientemente, esa vacuna ha sido reemplazada con una que contiene proteínas de HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 para mejorar su eficacia.⁶ Posterior al inicio del programa de inmunización en 2006, hubo informes en la literatura y bases de datos de farmacovigilancia de exacerbaciones de enfermedades autoinmunes. Ha sido postulado pero no está probado que el aluminio o el polisorbato podría ser tóxico para el tejido ovárico. Alternativamente, las personas sensibles podrían desarrollar una respuesta autoinmune a otros componentes de la vacuna. La base de datos VAERS, un sistema de notificación de eventos adversos de la vacuna, se estableció en 1990 conjuntamente por los Centros para el Control de Enfermedades y Prevención (CDC) y FDA para identificar sobre eventos de salud posiblemente asociados con vacunas. Los eventos son informados voluntariamente a VAERS por el fabricante de la vacuna, profesionales de la salud y el público. Ninguna etiología causal puede ser determinada por estos informes; solo se refiere a que la frecuencia de los informes es mayor que lo esperado. Una evaluación epidemiológica de casos y controles de los VAERS emprendidos desde 2006 hasta 2014 en pacientes de 6 a 39 años sugeridos mostró que la gastroenteritis, la artritis reumatoide, la trombocitopenia, el lupus sistémico eritematoso, la vasculitis, la alopecia, las afecciones centrales desmielinizantes del sistema nervioso y el daño ovárico (incluyendo absceso de ovario, quistes ováricos, síndrome de ovarios poliquísticos, insuficiencia ovárica y síndrome del intestino irritable) fueron significativamente más probables en los controles que hayan recibido la vacuna de VPH (el inicio medio de los síntomas iniciales osciló entre 3 y 37 días después de la vacunación).⁷ Los autores sugirieron que deberían hacerse estudios

epidemiológicos de confirmación en otras bases de datos.

Según el CDC, hubo 17 informes de IOP reportados después de 60 millones de dosis de Gardasil habían sido distribuidas en los Estados Unidos entre enero de 2009 y diciembre del 2015.⁵ Después de la revisión de los CDC y la FDA, no hubo sugerencia de que la vacuna fue la agente causal. Sin embargo, un estudio para examinar este tema más adelante está en marcha (www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoreo/vaers/index.html). El CDC así como la Organización Mundial de la Salud, Comité Asesor Global para la seguridad de la Vacuna, continúa vigilando la seguridad de vacunas contra el VPH. A diciembre de 2017, más de 100 millones de dosis de vacunas contra el VPH y 80 millones de dosis de Gardasil habían sido administradas.

La CDC actualmente no reporta un aumento en incidencia de IOP por encima de la línea de base esperada. Teóricamente, si la incidencia de IOP en mujeres jóvenes menores de 30 años es 1 en 10.000 al año, uno esperaría que cientos de mujeres desarrollarían IOP por oportunidad en el tiempo que la vacuna ha estado disponible. Actualmente, no hay mecanismo biológico plausible o estudios epidemiológicos para apoyar cualquier aumento en la incidencia de este trastorno raro en las niñas que han recibido la vacuna. Los beneficios de la prevención de la enfermedad grave de la vacuna contra el VPH actualmente superan cualquier riesgo no comprobado de IOP a partir del Análisis 2018.

Referencias

1. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 1986;67(4):604-6.
2. Vujovic S. Aetiology of premature ovarian failure. *Menopause Int.* 2009;15(2):72-5.
3. Little DT, Ward HR. Adolescent premature ovarian insufficiency following human papillomavirus vaccination: a case series seen in general practice. *J Invest Med High Impact Case Rep.* 2014; 2(4):2324709614556129.
4. Colafrancesco S, Perricone C, Tomljenovic L, Shoenfeld Y. Human papilloma virus vaccine and primary ovarian failure: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *Am J Reprod Immunol.* 2013;70(4): 309-16.
5. Centers for Disease Control and Prevention. *Vaccine Safety*. Can HPV vaccine damage women's ovaries? CDC website. Last updated February 21, 2018. www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/hpv/hpv-safety-faqs.html#A7. Accessed April 4, 2018.
6. Immunization Expert Work Group, Committee on Adolescent Health Care. Committee Opinion No. 704: Human Papillomavirus Vaccination. *Obstet Gynecol.* 2017;129(6):e173-e178.
7. Geier DA, Geier MR. Quadrivalent human papillomavirus vaccine and autoimmune adverse events: a case-control assessment of the vaccine adverse event reporting system (VAERS) database. *Immunol Res.* 2017;65(1): 46-54.

Wendy L Wolfman, MD, FRCS(C),
FACOG, NCMP
Professor, Department of Obstetrics and
Gynaecology
University of Toronto
Carol Mitchell Chair
in Mature Women's Health
Director, Menopause Unit
and Premature Ovarian Insufficiency Unit
Mt. Sinai Hospital
Toronto, Ontario, Canada

Declaración

El Dr. Wolfman reporta ser conferencista de Pfizer, Searchlight y Serono, y consultor de Acerus, Searchlight.

Caso sugerido por Cheryl C Kinney, MD, FACOG, Dallas, Texas

Osteoporosis hipoestrogénica

Caso 2

Tengo una mujer posmenopáusica blanca de 67 años en mi práctica (último periodo menstrual fue hace 15 años) sin historia de terapia hormonal y puntuaciones T de -2,7 en la región L1-L4 y -1,2 en el cuello femoral.

Estoy considerando la terapia con bifosfonatos para ella que está generalmente bien, pues tiene un índice de masa corporal de 27 kg/m², función renal normal y análisis de sangre normales; sin embargo, tengo preocupaciones con respecto a su salud e higiene oral. Ella parece tener encías irritadas y alguna placa que no ha tratado. ¿Podría su osteoporosis estar relacionada con su salud de vía oral?, y al planificar la terapia, ¿debería considerar su salud oral también?

Comentario

La osteoporosis posmenopáusica, la enfermedad periodontal y la pérdida de dientes están todos vinculados. El hueso alveolar, que constituye la cavidad que aloja los dientes, es una extensión real del esqueleto. Los mismos procesos que conducen a la pérdida de hueso en el esqueleto también pueden dejar el hueso alveolar más susceptible a enfermedad periodontal y eventual pérdida de dientes.

Debido en parte a los mecanismos similares de pérdida ósea en el esqueleto y las mandíbulas, la investigación inicial ha sugerido los beneficios potenciales de la terapia con bifosfonatos al estado periodontal de las mujeres posmenopáusicas con baja densidad ósea.¹ Una situación como esta subraya la importancia de la derivación del paciente entre los clínicos y los odontólogos que atienden a la mujer posmenopáusica. La referiríamos a un odontólogo para un examen dental completo (incluyendo serie de rayos X de la boca) y un diagnóstico completo además de sugerir que el odontólogo debe alentar cualquier tratamiento dental necesario tan pronto como sea posible. Sin embargo, no debemos demorar en instituir su terapia de osteoporosis. El riesgo de osteonecrosis de la mandíbula

(MRONJ en inglés) relacionada con la medicación en pacientes tratadas con los bifosfonatos o denosumab es aproximadamente de 0,04% (4 casos por 10.000 pacientes) en comparación con el riesgo placebo inicial del 0% a 0,02% (0-2 casos por 10.000 personas). Los riesgos de MRONJ en pacientes con osteoporosis con tratamiento con vía oral o intravenosa con bifosfonatos o denosumab son reales, pero siguen siendo muy bajos.²

El riesgo de fracturas osteoporóticas supera el riesgo de MRONJ, independientemente del agente de tratamiento. Desafortunadamente, parece que la mayoría de las pacientes son más conscientes del riesgo de MRONJ que el riesgo mucho mayor de fractura osteoporótica, y aún menos mujeres y sus clínicos están al tanto de los enlaces entre la osteoporosis y la salud dental. Esta mujer tiene un diagnóstico de osteoporosis basado en absorciometría de rayos X de energía dual y claramente necesita ser tratada.

El modelo FRAX se puede utilizar en pacientes con baja densidad ósea para evaluar el riesgo de fractura, pero no cumple con los criterios para la osteoporosis clínica. A la inversa, mujeres posmenopáusicas cuyos puntajes FRAX sugieren mayor riesgo de fractura también tienen periodontitis significativamente más grave como puntos finales comparados con los controles.³ Estos hallazgos refuerzan que los clínicos que tratan las mujeres para la osteoporosis deben considerar referir a un periodoncista para el tamizaje de la enfermedad oral. Si la evaluación dental de su paciente revela la necesidad de someterse a un tratamiento dental (incluyendo elevación del colgajo quirúrgico como una extracción de diente), esto estaría indicado desde el principio.

MRONJ es menos probable dentro de los 2 años de iniciado el tratamiento con bifosfonatos, antes de la acumulación de bifosfonatos en los huesos.

Debido a que el período de lavado necesario para eliminar completamente el bifosfonato del

tejido óseo no está bien identificado, es aconsejable completar la atención dental tan pronto como sea posible.⁴ Si se anticipa un gran trabajo dental, podría considerar el tratamiento con un receptor de estrógeno agonistas/antagonistas (ERAA) tal como el raloxifeno, suponiendo que no hay antecedentes de tromboembolismo venoso. Está bien que una paciente continúe tomando un ERAA durante el procedimiento de la fase dental debido a ERAAs y/o terapia con hormonas, lo cual no se ha asociado con MRONJ. A pesar de que esta paciente no tiene antecedentes de nefrolitiasis, se ha reportado que hasta el 40% de mujeres con osteoporosis pueden tener hipercalcemia y, por lo tanto, deben ser evaluadas con un calcio en orina de 24 horas. Con mujeres viviendo más tiempo y con vidas más vibrantes que nunca, un esqueleto sano y una sonrisa sana van juntas. Huesos fuertes y buenos dientes mejoran la calidad de vida, y como tal, la menopausia. Los médicos y los odontólogos pueden y deben trabajar juntos para mejorar el cuidado de mujeres posmenopáusicas.⁶

Referencias

1. Palomo L, Buencamino-Francisco MC, Carey JJ, Sivanandy M, Thacker HL. Is long-term bisphosphonate therapy associated with benefits to the periodontium in postmenopausal women with low bone density? *Menopause*. 2011;18(2):164-70.
2. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. *Position Paper: Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update*. https://www.aaoms.org/docs/govt_affairs/advocacy_white_papers/mronj_position_paper.pdf. Accessed March 20, 2018.
3. Alli F, Bhandal GK, Thacker HL, Palomo L. Can the FRAX tool be a useful aid for clinicians in referring women for periodontal care? *Menopause*. 2015;22(1):75-8. Erratum in: *Menopause*. 2017;24(12):1414-5.
4. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, et al. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2016;31(1):16-35.
5. Ryan LE, Ing SW. Idiopathic hypercalciuria: can we prevent stones and protect bones? *Cleve Clin J Med*. 2018;85(1):47-54.
6. DeBaz C, Shamia H, Hahn J, Mithani S, Sadeghi G, Palomo L. Periodontitis impacts quality of life in postmenopausal women. *Climacteric*. 2015;18(4): 637-42.

Leena Palomo, DDS, MSD
Diplomate, American Board of Periodontology
Associate Professor and Director of DMD
Periodontics School of Dental Medicine
Case Western Reserve University
Cleveland, Ohio

Holly L Thacker, MD, FACP, CCD, NCMP
Professor and Director, Center for Specialized
Women's Health OB-GYN and Women's Health
Institute Cleveland Clinic Lerner
College of Medicine of CWRU
Cleveland, Ohio

Conflicto de intereses

La Dra. Palomo y el Dr. Thacker no reportan relaciones financieras relevantes.

Sugerido por Suzanne R Trupin, MD, FACOG, NCMP, Urbana, Illinois.