

¿Hay relación vacuna VPH e insuficiencia ovárica primaria (IOP)?

Caso

Una mujer de 25 años se presenta para evaluar los ciclos menstruales irregulares de los últimos 4 años. También informa de fogajes asociados, sudores nocturnos, cambios de humor, falta de sueño y pérdida de cabello en los últimos 6 meses. Ella planea casarse en 10 meses y le gustaría concebir dentro del año. Su menarquía tenía 11 años. Sus ciclos ocurrían cada 27 días con un flujo moderado que duraba de 4 a 5 días. Comenzó a omitir los ciclos mensuales cuando tenía 21 años hasta el año pasado, cuando se suspendieron 5 a 6 meses y comenzó a experimentar sus síntomas.

Su examen físico muestra a una mujer bien nutrida con una altura de 65 pulgadas y un peso de 128 libras. Su examen no es notable, excepto por evidencia de atrofia vulvovaginal. Trajo sus exámenes de laboratorio a la visita, que se destacaban por la hormona folículo estimulante de 49, la hormona luteinizante de 42, el estradiol de 15 y la hormona antimülleriana de 0,01. Ella trató de investigar sus síntomas en línea y encontró una posible asociación entre el VPH y la insuficiencia ovárica primaria. Recordó que había recibido dos dosis de la vacuna contra el VPH en los últimos 6 meses. ¿Qué información se le puede dar sobre la vacuna contra el VPH y cómo se le asesora sobre su situación actual?

Comentario

No es raro que las mujeres pregunten sobre la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) y la insuficiencia ovárica. Esto a menudo proviene del material antivacunas que han leído en las redes sociales o incluso de la cobertura en la prensa popular. Es fundamental que los proveedores de servicios de salud de las mujeres sepan que esta asociación no está garantizada y que les digan a sus pacientes que actualmente no tenemos datos sustantivos que sugieran o respalden que la vacuna contra el VPH puede causar insuficiencia ovárica prima-

ria (IOP).¹ Cada año, aproximadamente 500.000 mujeres en todo el mundo son diagnosticadas con cáncer cervical, y las cepas de VPH de alto riesgo causan el 70% de los cánceres cervicales^{2,3}. Afortunadamente, existe una vacuna contra el VPH que puede prevenir la mayoría de los casos de cáncer cervical. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) recomiendan la vacunación contra el VPH para adolescentes y adultos, con vacunación de rutina a partir de los 11 a 12 años y vacunación de recuperación hasta los 26 años. También se recomienda la vacunación para personas de 27 a 45 años que no están adecuadamente vacunadas, con una toma de decisiones compartida.⁴ Aunque la vacuna contra el VPH ha estado disponible durante más de 10 años, su tasa de vacunación va a la zaga de otras vacunas, con el temor de seguridad en el público identificado como una barrera importante.^{5,6} Las preocupaciones acerca de que la vacuna contra el VPH cause IOP son un mito sin datos de respaldo. Desafortunadamente, algunos informes de casos de mujeres jóvenes diagnosticadas con IOP después de recibir la vacuna han proporcionado combustible para los defensores de la antivacunación y para asustar a las mujeres de recibir la vacuna.

La mujer de nuestro caso tiene una presentación consistente con IOP, definida como pérdida de la función ovárica en mujeres menores de 40 años y caracterizada por amenorrea o menstruaciones irregulares y niveles de hormona estimulante del folículo sérico a nivel de menopausia. Esto es relativamente raro en mujeres más jóvenes, afectando a una de cada 10.000 mujeres menores de 20 años y una de cada 1.000 mujeres menores de 30 años. La insuficiencia ovárica primaria afecta aproximadamente al 1% de las mujeres menores de 40 años^{7,8}.

Existen múltiples etiologías para IOP, que incluyen quimioterapia previa o tratamiento

con radiación, anomalías cromosómicas X como el síndrome de Turner o el mosaicismo del síndrome de Turner, la permutación X frágil y problemas autoinmunes como los anticuerpos antiadrenales. Sin embargo, en la mayoría de los casos, ninguna causa se identifica incluso después de una evaluación exhaustiva.

El tratamiento estándar de atención para mujeres con IOP es el tratamiento fisiológico con estrógenos y progestágenos hasta la edad de la menopausia natural. En términos de fertilidad, la probabilidad de un embarazo espontáneo es inferior al 5% para las mujeres con IOP, y un óvulo de donante suele ser la opción recomendada para tener un bebé.⁹ Para las mujeres jóvenes, el IOP es obviamente en la mayoría de los casos un diagnóstico devastador e impactante.

Muchas mujeres diagnosticadas con IOP están ansiosas por encontrar una causa. Es importante asegurarle a la mujer que la vacuna contra el VPH probablemente no causó su IOP, y para algunas puede ser útil saber sobre el puñado de casos que desencadenaron los temores del público.

En 2012, se publicó un informe de caso en el que una niña de 14 años recibió la vacuna contra el VPH y 2 años después fue diagnosticada con IOP.¹⁰ En 2014, una serie de casos publicada por el mismo autor informó sobre tres mujeres jóvenes con diagnósticos de IOP temporalmente asociado con la vacuna contra el VPH. Una de las mujeres fue la paciente en el informe original del caso.¹¹ En 2013, otra serie de casos informó sobre tres mujeres jóvenes que desarrollaron IOP 1 a 2 años después de recibir la vacuna contra el VPH.¹²

Desde los informes de casos y las series de casos, los estudios epidemiológicos publicados han refutado una asociación entre la vacuna contra el VPH y el IOP. En 2014, Pellegrino y sus colegas analizaron las bases de datos nacionales de vigilancia de eventos adversos después de la administración de la vacuna. En cuanto a IOP, encontraron un caso en Australia, dos casos en Europa y cuatro casos en los Estados Unidos. Estimaron la tasa reportada de IOP en 0,065 casos por millón de dosis de la vacuna contra el VPH en los Estados Unidos.¹³

En 2018, un análisis de seguridad posterior a la licencia de la vacuna contra el VPH en los Estados Unidos evaluó el Sistema de Reportes Adversos. Calcularon una tasa de 0,28 casos reportados de IOP por millón de vacunas contra el VPH administradas.¹⁴ Un estudio epidemiológico final examinó el enlace de datos de seguridad de vacunas de EE. UU. para estimar el riesgo de IOP en las mujeres que recibieron la vacuna contra el VPH. De aproximadamente 60.000 mujeres que recibieron la vacuna contra el VPH, identificaron a 28 con IOP confirmado; sin embargo, solo una había recibido la vacuna contra el VPH antes del inicio de los síntomas. Los autores no encontraron un mayor riesgo de IOP después de la vacuna contra el VPH, y la razón de riesgo ajustada por edad de IOP después de la vacuna contra el VPH fue de 0,30.¹⁵

De los seis casos reportados de IOP después de la vacuna contra el VPH, no hubo más evidencia que el momento del inicio de los síntomas después de la vacuna para sugerir una asociación causal. El American College of Obstetrics and Gynecology, los CDC, la American Cancer Society y otras organizaciones profesionales recomiendan encarecidamente la vacuna contra el VPH para pacientes masculinos y femeninos. En este punto, con la información que tenemos hasta la fecha, los proveedores de atención médica pueden aconsejar con seguridad a sus pacientes que no hay datos significativos que sugieran que la vacuna contra el VPH puede causar IOP.¹

Referencias

1. Christianson MS, Wodi P, Talaat K, Halsey N. Primary ovarian insufficiency and human papilloma virus vaccines: a review of the current evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(3):239-44.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
3. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189(1):12-9.

4. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, Unger ER, Romero JR, Markowitz LE. Human papillomavirus vaccination for adults: updated recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68(32):698-702.
5. Elam-Evans LD, Yankey D, Jeyarajah J, et al; Immunization Services Division, National Center for Immunization and Respiratory Diseases; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National, regional, state, and selected local area vaccination coverage among adolescents aged 13-17 years - United States, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63(29):625-33.
6. Calvet GA, Grinsztejn BG, Quintana Mde S, et al. Predictors of early menopause in HIV-infected women: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(6):765.e1-765.e13.
7. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med.* 2009;360(6):606-14.
8. Rebar RW. Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 2009;113(6):1355-63.
9. van Kasteren YM, Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update.* 1999;5(5):483-92.
10. Little DT, Ward HR. Premature ovarian failure 3 years after menarche in a 16-year-old girl following human papillomavirus vaccination. *BMJ Case Rep.* 2012;2012: pii: bcr2012006879. doi: 10.1136/bcr-2012-006879.
11. Little DT, Ward HR. Adolescent premature ovarian insufficiency following human papillomavirus vaccination: a case series seen in general practice. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2014;2(4):2324709614556129.
12. 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.
13. Pellegrino P, Carnovale C, Perrone V, et al. On the association between human papillomavirus vaccine and primary ovarian failure. *Am J Reprod Immunol.* 2014;71(4):293-94.
14. Arana JE, Harrington T, Cano M, et al. Post-licensure safety monitoring of quadrivalent human papillomavirus vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2009-2015. *Vaccine.* 2018;36(13):1781-88.
15. Naleway AL, Mittendorf KF, Irving SA, et al. Primary ovarian insufficiency and adolescent vaccination. *Pediatrics.* 2018;142(3):pii: e20180943. doi: 10.1542/peds.2018-0943.

Mindy S Christianson, MD

Assistant Professor

Medical Director, Johns Hopkins Fertility Center
Division of Reproductive Endocrinology and Infertility

Department of Gynecology and Obstetrics Johns Hopkins University
School of Medicine
Lutherville, Maryland.

Conflicto de intereses

El Dr. Christianson no reporta relevantes conflictos de intereses financieros.