

# Evidencia sobre la seguridad de la vacuna contra el cáncer de cuello uterino

octubre - 2018



Instituto Nacional  
de Cancerología-ESE  
Colombia  
Por el control del cáncer

# Evidencia sobre la seguridad de la vacuna contra el cáncer de cuello uterino

El virus del papiloma humano (VPH) es una familia de virus que, transmitidos a través del contacto sexual, pueden causar enfermedad anogenital y orofaríngea en hombres y mujeres (1). La persistencia de la infección viral con genotipos de VPH de alto riesgo se considera "causa necesaria" para la aparición de cáncer de cuello uterino. Los genotipos de VPH de alto riesgo 16 y 18 causan, aproximadamente, el 70% de todos los cánceres de cuello uterino alrededor del mundo, los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 causan un 20% adicional de cánceres (2).

Los tipos de VPH 16 y 18, además, causan cerca de 90% de los cánceres anales y una proporción significativa de cánceres de orofaringe, cáncer vulvar y vaginal, y cáncer de pene. Los tipos de VPH 6 y 11 causan aproximadamente el 90% de las verrugas anogenitales (2, 3). El pico de prevalencia de la infección por VPH se da entre los 18 y los 30 años de edad. La mayoría de las infecciones por el virus desaparecen espontáneamente. Sin embargo, entre el 10 y el 20% de las mujeres la infección persiste y, con ella, el riesgo de desarrollar Neoplasia intraepitelial Cervical Grado II o III, eventualmente también cáncer de cuello uterino invasivo (4).

La identificación del VPH como agente causal de cáncer de cuello uterino permitió el desarrollo de la vacuna para proteger contra la adquisición de la infección por VPH y el desarrollo de la enfermedad posterior asociada a su exposición. Actualmente están disponibles tres tipos de vacunas profilácticas: la vacuna bivalente (Cervarix®) desarrollada para atacar a los tipos VPH 16 y 18; la vacuna tetravalente (Gardasil®) desarrollada para atacar a los tipos VPH 6, 11, 16 y 18. Y la vacuna nonavalente (Gardasil 9®), desarrollada para atacar los mismos tipos de VPH que la vacuna tetravalente (6, 11, 16 y 18), así como los tipos 31, 33, 45, 52 y 58. Las tres vacunas tienen como blanco principal los tipos de VPH 16 y 18

responsables de la mayoría de los cánceres de cuello uterino. La vacuna nonavalente aporta protección contra los cánceres causados por los tipos de VPH 31, 33, 45, 52 y 58. De forma adicional, la vacuna tetravalente y la vacuna nonavalente protegen contra las verrugas anogenitales causadas por los virus VPH 6 y 11, estas son lesiones no cancerosas pero difíciles de tratar.

*La Organización Mundial de la Salud (OMS) creó el Comité Asesor Global sobre Seguridad de Vacunas (GACVS por su sigla en inglés) que tiene como actividad fundamental realizar monitoreo y vigilancia a los programas de vacunación realizados en diferentes países alrededor del mundo.* Este comité, en su más reciente publicación informa que desde la expedición de la licencia de la vacuna contra el VPH en 2006, se han distribuido más de 300 millones de dosis. La revisión sobre datos de seguridad de la vacuna se han realizado en los años: 2007, 2008, 2009, 2013, 2014 2015 y 2017(5-9), En estas revisiones se concluye que eventos relacionados con el riesgo de anafilaxis se han caracterizado por aproximadamente 1.7 casos por millón de dosis, y se ha reportado el síncope como una reacción de ansiedad o estrés relacionado con la punción hecha en el sitio de aplicación de la vacuna. No se han identificado otras reacciones adversas, y el comité considera que las vacunas contra el VPH son extremadamente seguras.

En Colombia, el cáncer de cuello uterino continúa siendo un problema importante de salud pública y para el periodo 2007- 2013 se registró una tasa de incidencia de cáncer de cuello uterino de 19,6 por 100.000 mujeres al año, la tasa de mortalidad fue 8,2 constituyendo la segunda causa de muerte por cáncer en nuestro país: 1,862 muerte al año (10). El riesgo de morir por este tipo de cáncer es muy alto en las regiones periféricas de país

como en los departamentos de Arauca, Meta y Caquetá; en Casanare, Cesar, Córdoba, Putumayo y Magdalena, las tasas de mortalidad han mostrado un leve ascenso en las últimas décadas (11). En otras palabras esta patología afecta a las mujeres en condiciones con bajo índice de desarrollo humano, en donde la vacuna tendría un gran impacto a pesar de las condiciones sociales.

En relación con lo anteriormente descrito, este artículo tiene como objetivo hacer un recuento de los debates académicos relacionados con la seguridad de la vacuna VPH en Colombia y la manera como se han abordado.

## ***Las controversias sobre la seguridad de la vacuna en Colombia***

*En Colombia, en agosto del año 2012, se implementó el esquema de vacunación contra el VPH, respaldado por la Presidencia de la República y el Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la campaña "Que vivan las mujeres, que viva la vida". Esta campaña contó con el respaldo del Instituto Nacional de Cancerología, el Instituto Nacional de Salud, la Sociedad Colombiana de Pediatría, la Federación Colombiana de Perinatología y la Sociedad Colombiana de Obstetricia y Ginecología. Con el respaldo del Comité Nacional de Prácticas de Inmunización (CNPI) la vacuna tetravalente fue incluida en el Plan Ampliado de Inmunizaciones (PAI) del país.*

En una primera fase se definió que la población receptora de la vacuna fueran niñas de cuarto grado de educación básica primaria, de instituciones educativas públicas y privadas, y que tuvieran nueve años de edad. El esquema de tres dosis se propuso para administrar en los meses 0, 2 y 6 (12). Posteriormente, en diciembre de 2012 el CNPI recomendó cambiar el esquema y ampliar el espacio de aplicación a los meses 0,2 y 60. Esta recomendación permitió ampliar la cobertura de vacunación hasta el grado 11 de educación y hasta los 17 años 11 meses y 29 días de edad, fueron incluidas, además, niñas no escolarizadas.

En el año 2014, en el marco del esquema de vacunación aprobado para Colombia, un grupo de estudiantes vacunadas en el municipio El Carmen de Bolívar en el año 2014, presentó alteraciones de salud que fueron atribuidas por los habitantes de esta localidad a la aplicación de la segunda dosis de la vacuna. Frente a este suceso un grupo de académicos de la Universidad

Javeriana puso en entredicho, no solamente la seguridad sino además, la eficacia de la vacuna (13). En relación con la seguridad el grupo basa sus afirmaciones en estudios de reportes y series de casos que no están diseñados ni se usan para demostrar relaciones de causalidad (14). Entre los argumentos planteados se encuentra el hecho que la evaluación de eficacia en los ensayos clínicos aleatorizados tuvo como desenlace intermedio en salud, la incidencia de lesiones preneoplásicas y no cáncer de cuello uterino. Las lesiones preneoplásicas anteceden a la presencia de cáncer (15) y por esta razón se inició la identificación de las mismas como fundamento de la tamización, estrategia que ha permitido reducir la mortalidad por cáncer de cuello uterino en los países de altos ingresos(16). De manera adicional, los estudios ya han demostrado la reducción de la mortalidad por cáncer de cuello uterino con el uso de la vacuna (17). Por otra parte, frente a esta situación el Instituto Nacional de Salud realizó una investigación que informó la inexistencia de una explicación causal entre la vacuna y los los síntomas relacionados por las personas vacunadas y sus familiares (18).

A pesar de la gran cantidad de información proveniente de estudios de investigación que respaldan la seguridad, una segunda controversia se generó desde la Academia Nacional de Medicina (ANM) a través del académico Dr. Juan Manuel Anaya, quien, preocupado por lo ocurrido a las vacunadas en El Carmen de Bolívar, planteó la hipótesis de una probable asociación causal entre, la aplicación de la vacuna y la aparición de enfermedades autoinmunes (19). Esta preocupación fue presentada al Dr. Alejandro Gaviria, Ministro de Salud y Protección o presencia de alguna enfermedad autoinmune. La ANM respaldó la solicitud del académico Anaya y pidió que se realizara un análisis individual de cada persona que fuera a ser vacunada, esta evaluación debería incluir pruebas para detectar autoinmunidad personal y familiar.

En relación con estos últimos argumentos el Comité para la Prevención y Control de VPH con sede en la Universidad de Antwerp (Bélgica) publicó un pronunciamiento en diciembre de 2017 (20), en el cual rechaza, de modo contundente, la asociación causal entre la vacunación contra el VPH y la aparición subsecuente de enfermedades autoinmunes. Se aclara, con base en evidencia disponible, que no hay un incremento en la incidencia de enfermedades

autoinmunes en las niñas vacunadas comparada con la incidencia en las no vacunadas.—Los autores presentan evidencia basada en estudios de alta calidad que involucran a millones de personas los análisis de bases de datos de reporte de eventos adversos, además de la opinión de grupos de expertos, incluido el Grupo de Expertos de la OMS en Seguridad de las Vacunas, la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA), los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos de América (US CDC), así como grupos de asesoramiento técnico en varios países del mundo, en todas estas fuentes hay afirmaciones consistentes sobre el respaldo a la seguridad y efectividad de las vacunas contra el VPH y no es viable a la luz del conocimiento científico disponible hoy en día, hacer una afirmación de asociación causal entre la aplicación de la vacuna y la aparición de enfermedades autoinmunes.

Una tercera y menos visible controversia se generó cuando en diciembre de 2016, el Ministerio de Salud y Protección Social publicó el documento titulado Evaluación de seguridad de la vacuna contra el virus del papiloma humano (21) realizado por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS. Según este informe hay “un adecuado perfil de seguridad de la vacuna contra el VPH, similar al reportado por la OMS para otras vacunas, con un balance riesgo beneficio que apoya su utilización”. Sin embargo, se afirma también que no es posible descartar la ocurrencia de eventos adversos graves raros, principalmente relacionados con enfermedades de origen autoinmune posteriores a la aplicación de la vacuna. Según los autores del informe, esta afirmación proviene de hallazgos obtenidos en estudios de reporte de caso y de series de casos, incluidos en esta evaluación.

En la elaboración de ese manuscrito, los autores desconocieron los lineamientos impartidos en el Manual para la elaboración de evaluaciones de efectividad seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud (22) desarrollado, también, por el IETS y en donde se señala que para las evaluaciones de efectividad y seguridad de las tecnologías, deben incluirse estudios observacionales cuando no es posible obtener ensayos clínicos aleatorizados o revisiones sistemáticas de la literatura, aspecto que, evidentemente, no corresponde a lo concerniente a publicaciones sobre efectividad y seguridad de la vacuna contra el VPH, campo en el que

de manera sostenida se han publicado numerosos estudios observacionales, experimentales e integrativos (revisiones sistemáticas de la literatura y metanálisis) (23-25) Frente a la decisión de incluir estudios descriptivos observacionales cuando existen diseños más pertinentes para demostrar causalidad de eventos adversos de las intervenciones en salud, se conoce que en la jerarquía de los diseños de investigación, los reportes de caso y las series de casos representan el nivel más bajo y débil dentro de las prácticas basadas en evidencia vigentes actualmente (14) ya que no es plausible probar la asociación causal en este tipo de estudios, sin desconocer su enorme potencial para la generación de hipótesis, que deben ser contrastadas con hallazgos provenientes de estudios cuyo diseño permita disminuir el riesgo de sesgo en la evaluación de eventos causales. De forma adicional, el documento en mención, no informa si los estudios incluidos observacionales analíticos o experimentales evaluaron la seguridad de las vacunas como desenlace principal, aspecto que deja al lector sin el conocimiento sobre el poder de los estudios para señalar conclusiones sobre la seguridad de la vacuna. Entonces es posible entonces afirmar que las conclusiones del manuscrito en mención desconocieron los lineamientos de rigor metodológico de la misma entidad que lo generó (el IETS) y de otras entidades de reconocimiento a nivel internacional como la Colaboración Cochrane (26) cuya orientación para la elaboración de revisiones sistemáticas de la literatura es reconocida como la base para generar recomendaciones de intervenciones a nivel colectivo.

En relación con las revisiones sistemáticas de la literatura de alta calidad, en el momento de elaboración de este manuscrito la Colaboración Cochrane publicó la revisión sistemática de Arbyn y cols (27) que incluyó 26 ensayos clínicos -con bajo riesgo de sesgo-, un total de 73,428 participantes. La población estudiada fueron pacientes con al menos una dosis de la inmunización; un estudio evaluó la vacuna nonavalente, 18 estudios la vacuna bivalente y, siete estudios la vacuna tetravalente. Diez de los ensayos tienen seguimiento a las mujeres vacunadas de 1.3 a 8 años, tiempo durante el cual evaluaron la protección contra neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y adenocarcinoma in situ (ACIS). La seguridad de la vacuna fue evaluada en 23 de los estudios por un periodo de 6 meses a 7 años.

*Este estudio reúne evidencia de alta calidad que demuestra*

*que las vacunas contra el VPH protegen contra las lesiones preneoplásicas en adolescentes y mujeres jóvenes de 15 a 26 años.* El efecto es mayor para las lesiones asociadas con VPH16/18. No se encontró un mayor riesgo de efectos adversos graves en los grupos que recibieron vacuna. El número de muertes es bajo en el grupo de vacunadas y no vacunadas y, las muertes informadas en los estudios han sido juzgadas como no relacionadas con la vacuna. No se puede excluir el aumento del riesgo de resultados adversos del embarazo después de la vacunación contra el VPH, aunque el riesgo de aborto espontáneo y la terminación anticipada del embarazo son similares entre los grupos bajo comparación en los estudios. Los autores concluyen que se necesita un seguimiento a más largo plazo para controlar el impacto en el cáncer de cuello uterino, la aparición de los daños raros y los resultados del embarazo.

---

### La vacuna contra el VPH es efectiva para prevenir la enfermedad cervical incluidos la neoplasia intraepitelial cervical y el adenocarcinoma in situ.

---

Estos hallazgos han sido probados mediante ensayos aleatorizados de vacunas bivalentes, tetravalentes, y nonavalentes y han sido respaldados por datos de población de regiones en las hay disminución de la incidencia de enfermedad cervical tras la vacunación.

Además, se ha demostrado que las vacunas tetravalentes y nonavalentes, contra el VPH, reducen la incidencia de neoplasias intraepiteliales, vaginales y vulvares (VAIN y VIN 1-3). La eficacia de la vacuna es mayor en aquellos que no tienen una infección previa por VPH.

Las controversias que se han dado en Colombia alrededor de la eficacia y de la seguridad en Colombia están relacionadas con el método de aproximación al problema. No resulta procedente atribuir riesgos a la vacuna a través de estudios o análisis mediante los cuales no es posible demostrar que los eventos adversos presentados con posterioridad a la aplicación de la vacuna son atribuibles de manera unicausal.

La seguridad de la vacuna contra VPH es actualmente respaldada por información proveniente de estudios de alta calidad, diseñados para medir la frecuencia de eventos adversos asociados a su uso y, atribuibles a la aplicación de la vacuna, similares a la reacciones ocasionadas por la aplicación de otros biológicos (28, 29).



---

## Referencia bibliográfica

1. Jaura EA, Ault KA, Bosch FX, Brown D, Cuzick J, Ferris D, et al. Attribution of 12 high-risk human papillomavirus genotypes to infection and cervical disease. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology.* 2014;23(10):1997-2008.
2. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer C, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of clinical pathology.* 2002;55(4):244-65.
3. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *The American journal of medicine.* 1997;102(5):3-8.
4. Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecologic oncology.* 2010;117(2):S5-S10.
5. Organization WH. Report of meeting June 2002. 2002;77(2):392-3.
6. World Health organization. GACVS Report of meeting June 2003 – Published in WER vol. 84, 32, 7 Aug 2009, pp 328–329 2009.
7. World Health Organization. Report of meeting Jun 2012 87(30):282-3.
8. World Health Organization. GACVS Safety update on HPV Vaccines June 2013 2013.
9. Organization WH. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017–Recommendations. *Vaccine.* 2017;35(43):5753-5.
10. Pardo C, De Vries E, Buitrago L, Gamboa O. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia; Cuarta Edición. Bogotá. DC Instituto Nacional de Cancerología, 2017, v. 1. Report No: ISBN.978-58.
11. Pardo C, De Vries E, Buitrago L, Gamboa O. Atlas de Mortalidad por cáncer en Colombia. Bogotá DC: Instituto Nacional de Cancerología. 2017.
12. García D. Lineamientos técnicos y operativos para la vacunación contra el Virus de Papiloma Humano (VPH): primera fase. Ministerio de Salud y

- Protección Social de Colombia, PAI Foro sobre Vacunación sobre Comunicación en Salud, Academia Nacional de Medicina. 2012.
13. Sánchez-Gómez LH, Yepes-Lujan FJ, Hernández-Flórez LJ. La vacunación contra el virus del Papiloma Humano en Colombia. *Revista Gerencia y Políticas de Salud*. 2014;13(27):5-9.
  14. Jenicek M. *Clinical case reporting in evidence-based medicine*: Arnold London; 2001.
  15. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjose S, Bruni L, et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine*. 2008;26:K1-K16.
  16. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2011;61(2):69-90.
  17. Luostarinen T, Apter D, Dillner J, Eriksson T, Harjula K, Natunen K, et al. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. *International journal of cancer*. 2017.
  18. M M. Brote de evento de etiología desconocida en el municipio de El Carmen de Bolívar, Bolívar, 2014. Bogotá DC, Colombia.; 2014.
  19. Anaya J-M. VACUNACIÓN CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y AUTOINMUNIDAD. *Medicina*. 2014;36(3):264-8.
  20. Board HPaC. Refutation of a proposal linking vaccination to autoimmune disease and calling for pre-screening of all vaccine recipients. *Belgium University of Antwerp, Belgium*; 2017.
  21. Fuentes JC, Viviana Pérez Á, Peña Torres E, Sierra Matamoros FA, Pinzón Flórez CE, Castillo Cañón C, et al. Evaluación de seguridad de la vacuna contra el virus del papiloma humano. *Evaluación de seguridad de la vacuna contra el virus del papiloma humano* 2016.
  22. Díaz M, Peña Torres E, Mejía A, Flórez I. *Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud*. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud, IETS. 2014.
  23. Frazer IH, Cox JT, Mayeaux Jr EJ, Franco EL, Moscicki A-B, Palefsky JM, et al. Advances in prevention of cervical cancer and other human papillomavirus-related diseases. *The Pediatric infectious disease journal*. 2006;25(2):S65-S81.
  24. Vichnin M, Bonanni P, Klein NP, Garland SM, Block SL, Kjaer SK, et al. An overview of quadrivalent human papillomavirus vaccine safety: 2006 to 2015. *The Pediatric infectious disease journal*. 2015;34(9):983-91.
  25. Gee J, Weinbaum C, Sukumaran L, Markowitz LE. Quadrivalent HPV vaccine safety review and safety monitoring plans for nine-valent HPV vaccine in the United States. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2016;12(6):1406-17.
  26. Higgins J, Green S. *Handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0* [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. 2011.
  27. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5: Cd009069.
  28. Stokley S, Jeyarajah J, Yankey D, Cano M, Gee J, Roark J, et al. Human papillomavirus vaccination coverage among adolescents, 2007–2013, and postlicensure vaccine safety monitoring, 2006–2014—United States. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2014;63(29):620-4.
  29. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *Jama*. 2009;302(7):750-7.