

# Insuficiencia ovárica prematura en adolescentes luego de recibir vacunación contra el virus de papiloma humano: una serie de casos observados en la clínica

## *Adolescent premature ovarian insufficiency following human papillomavirus vaccination: a case series seen in general practice*

Deirdre Therese Little, Harvey Rodrick Grenville Ward

Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports 1-12, 2014

### Resumen

Tres mujeres jóvenes desarrollaron falla ovárica prematura luego de recibir la vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano (HPV, por sus siglas en inglés), presentadas a un médico clínico en una zona rural de New South Wales, Australia. Las jóvenes, que no compartían ningún parentesco, tenían dos de ellas 16 años y la tercera 18 años al momento del diagnóstico. Cada una había recibido la vacuna contra el HPV antes del comienzo de los problemas ováricos. Las vacunas se habían administrado en distintas regiones del estado de New South Wales y las tres jóvenes vivían en diferentes ciudades de ese estado. Antes de la investigación y de los diagnósticos, las jóvenes habían recibido anticonceptivos orales para tratar ciclos menstruales anormales. En la investigación de la vacuna, no se produjo ningún informe sobre la histología ovárica en pruebas con ratas, pero sí se presentó un informe sobre histología testicular. No se ha realizado una investigación en estudios preclínicos, clínicos y posteriores a la aprobación, sobre la funcionalidad ovárica y su duración luego de la vacunación. La farmacovigilancia no representa con exactitud los diagnósticos en las notificaciones de eventos adversos y no puede identificar casos sin notificación, como tampoco comparar estadísticas de incidentes con las tasas de administración de la vacuna. La posible importancia de una serie de casos de adolescentes con falla ovárica prematura idiopática luego de recibir la vacuna contra el HPV, presentada a un médico clínico, justifica el desarrollo de investigaciones adicionales. La preservación de la salud reproductiva plantea una preocupación principal en el grupo estudiado. Debido a que tal grupo incluye a todas las mujeres jóvenes prepúberes y púberes, es necesario demostrar en forma urgente que la funcionalidad y seguridad ovárica no están com-

prometidas. El tema debe ser resuelto para cuidar la salud de la población y para mantener la confianza del público con respecto a las vacunas.

### Comentario 1

*Prof. Dr. Luis Alberto Palaoro*

Tres adolescentes residentes en diferentes lugares de New South Wales, Australia y sin contacto entre sí, consultaron por anomalías en sus ciclos, luego de ser vacunadas con HPV4, la vacuna contra dos tipos oncogénicos de HPV (16 y 18), cuyo nombre comercial es Gardasil®, de Laboratorios Merck. Comenzaron con sus planes de vacunación de tres dosis a los 13 y 14 años, y a los 16 y 18 años se les diagnosticó falla ovárica prematura (POF) o insuficiencia ovárica prematura (POI), definida como hipogonadismo hipergonadotrófico desarrollado antes de los 40 años debido a la disfunción folicular<sup>1</sup>. Esta patología es un suceso poco frecuente en la adolescencia media o temprana, con una incidencia anual de 1/10.000 hasta los 30 años<sup>2</sup> y por este motivo los tres casos descriptos en este trabajo son difíciles de comparar con la población en general. Tanto la POF como la POI tienen graves consecuencias para la salud, como el incremento de riesgo cardíaco y la disminución de la densidad ósea<sup>3-4</sup>, además del sufrimiento psicológico por la imposibilidad de concepción.

En resumen, los principales hallazgos en las tres adolescentes fueron un incremento de los niveles de foliculotropina (FSH) y luteotropina (LH), disminución de estradiol (E2), progesterona y de hormona antimülleriana (HAM). Uno de los casos mostró ovarios quísticos con maduración folicular interrumpida. Dos de los casos, con HAM en niveles indetectables, no pudieron ser recomendados para conservación de ovocitos (la HAM es

marcadora de reserva ovárica, pues sus niveles son proporcionales al número de folículos antrales). Se realizaron estudios preclínicos, clínicos, análisis de la seguridad de los componentes de la vacuna y estudios de los grupos vacunados luego de la concesión de licencias para el producto. Los estudios preclínicos no informaron sobre toxicidad de HPV4 en el tracto reproductivo de ratas hembras (sólo se realizaron en machos) ni sobre su fertilidad. Tampoco aclararon por qué no se aplicaron las tres dosis completas. En los estudios clínicos también se detectaron irregularidades: cinco protocolos fueron diseñados en el Vaccine and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC)<sup>5</sup>, de los cuales sólo dos estudiaron la seguridad de los grupos más jóvenes (promedios de edad: 12,6 y 11,9 años). En uno de estos grupos se perdió el seguimiento en casi la mitad de los casos, y en el otro no se reportó claramente qué porcentaje de vacunadas presentaron alteraciones del ciclo menstrual. Un alto porcentaje de pacientes del grupo de mayor edad (16 años o más) recibió tratamiento con hormonas anticonceptivas, lo que enmascara posibles efectos de la vacuna sobre los ovarios. Sin embargo, en el reporte de los estudios clínicos en este grupo, no se reportaron como efectos adversos de la vacunación los que se desarrollaron más allá de los siete meses de aplicada la vacuna HPV4<sup>6</sup>. El protocolo de reporte de efectos adversos dos semanas posteriores a la vacunación se limitó a los denominados "eventos adversos serios" (EAS): muerte, amenaza de vida, discapacidad permanente, hospitalización o cirugía. No se reportaron alteraciones menstruales, lo que imposibilita la detección de POI. Un tema poco estudiado es la detección de secuencias del gen de HPV L1 en diferentes viales de Gardasil® (L1 es uno de los genes que codifica para la proteína de cápside de HPV y a partir del cual se elabora la proteína para la vacuna). Tampoco se conoce la relevancia del mayor número de efectos adversos luego de la vacunación observados en jóvenes sin infección por HPV (serología y proteína C reactiva negativas), comparada con aquellas portadoras del virus\*.

Entre los componentes de la vacuna, se destaca el sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo. El uso de esta sal de aluminio como placebo en algunos de los grupos controles de vacunación (mujeres entre 16 y 23 años) es cuestionable. En grupos más jóvenes, el placebo carecía de sal de aluminio y tenía una mezcla de polisorbato 80, bórax, NaCl

y L-histidina. En ambos casos, diversos investigadores objetan la utilización de estos placebos como controles. En el caso de la sal de aluminio, su uso puede producir un síndrome autoinmune y antiinflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA, por sus siglas en inglés) implicado en el desarrollo de falla ovárica prematura<sup>7</sup>, caracterizado por signos neurológicos, disturbio cognitivos, mialgia, artralgia, fatiga y fiebre. Las tres jóvenes del presente trabajo padecieron estos síntomas, y aunque no hay consenso con respecto a la caracterización del síndrome, se considera que podría haber predisposición genética a desarrollar autoinmunidad con el uso de sales de plata. Otros experimentos mostraron que la administración de sales de aluminio a ratas produce alteración de la estructura ovárica y disminución del número de receptores a FSH y LH<sup>8</sup>.

También fueron reportadas alteraciones en la histología ovárica y en la duración de los ciclos de ratas tratadas con polisorbato 80<sup>9</sup>. El efecto de la inyección de la vacuna HPV4 en la histología del ovario de ratas no fue comparado con el producido solo por polisorbato 80, y la relevancia del efecto de este componente sobre las pacientes no fue investigada, así que no puede concluirse que no existe relación entre la vacunación con HPV4 y problemas ováricos<sup>10</sup>.

Se realizaron dos grandes estudios de seguimiento de post-marketing de las pacientes vacunadas. Uno de estos revisó la asistencia de mujeres vacunadas en servicios de guardia e internación, aunque éstos no son los ámbitos apropiados para reconocer alteraciones de ciclos, oligomenorreas o amenorreas. El otro estudio tampoco consideró las probables alteraciones de ciclo como reflejo de disfunción ovárica. Ningún protocolo incluyó el estudio de la disfunción ovárica en su protocolo. Así, Vaccine Safety Datalink® se concentró en la relación de HPV4 con patologías como tromboembolismo venoso, Guillain-Barré, reacciones alérgicas y anafilácticas, pero no en disfunción vaginal<sup>11</sup>. El informe VAERS detectó 104 casos de amenorrea postvacunación, con una recuperación inferior al 9%, sin datos de HAM ni del número total de la población revisada. Además, los reportes fueron voluntarios, y la ausencia de estadística impide considerar la incidencia o causalidad de estos sucesos<sup>12</sup>.

En resumen, existe una serie de debilidades en las investigaciones durante el estudio de los efectos adversos en la vacunación con HPV4: utilización de hormonas anticonceptivas en los grupos de ma-

yor edad, el limitado protocolo diseñado para el reporte de las patologías, omisión de un verdadero placebo en los controles y la inconsistencia de los estudios con roedores. En relación a los tres casos presentados en el trabajo, no puede asegurarse que exista una relación entre POI y la vacunación con HPV4, pero la marcada disminución de HAM sugiere la pérdida de la función ovárica. Esto no fue estudiado en profundidad en los animales de experimentación (ratas que no completaron su plan de vacunación y donde no se informó la toxicidad en ovarios) ni en los cohortes vacunados y sus controles, donde tampoco se informaron niveles de HAM ni se estudiaron alteraciones menstruales. Los estudios de posibles efectos adversos deberían ser llevados a cabo por grupos independientes, sin compromisos comerciales con los fabricantes de la vacuna, por lo que la conclusión difundida por los fabricantes sobre la “falta de fallas ováricas en la vacunación con HPV4” suena más a especulación que a una conclusión científica<sup>13</sup>.

\* N. del A.: los protocolos de vacunación no estudian si la persona vacunada es portadora de HPV (por contacto sexual o por transmisión vertical). Si la portadora de HPV tiene parte del virus integrado a su propio genoma coexistiendo con estados episomales, que frenan la expresión de los virus oncogénicos por acción de E2 sobre E6/E7, la aplicación de la vacuna, que eliminaría las formas episomales, contribuiría a la estabilización del virus y a la progresión de la transformación. Este efecto debería ser estudiado en profundidad para evitar que la vacunación en algunos casos produzca el resultado no deseado<sup>14-15</sup>.

## REFERENCIAS

1. Baker VL. Primary ovarian insufficiency in the adolescent. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2013; 25:375-81.
2. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet. Gynecol.* 1986; 67:604-6.
3. Rahman I, Åkesson A, Wolk A. Relationship between age at natural menopause and risk of heart failure. *Menopause.* doi:10.1097/GME.000000000-0000261.
4. Nicodemus K, Folsom A, Anderson K. Menstrual history and risk of hip fractures in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. *Am. J. Epidemiol.* 2001; 153:251-5.
5. Background document GARDASIL™ Human Papillomavirus Quadrivalent Vaccine VRBPAC Meeting, 2006.
6. Block S, Brown D, Chatterjee A, et al. Clinical trial and post licensure safety profile of a prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2010; 29:95-101.
7. Colofrancesco 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; 70:309-16.
8. Fu Y, Jia FB, Wang J, et al. Effects of sub-chronic aluminum chloride exposure on rat ovaries. *Life Sci.* 2014;100:61-6.
9. Gajdova M, Jakubovsky J, Valky J. Delayed effects of neonatal exposure to Tween 80 on female reproductive organs in rats. *Food Chem. Toxicol.* 1993; 31:183-90.
10. Therapeutic Goods Administration. No link between gardasil and infertility. *Australian Medicine.* 2013.
11. Gee J, Naleway A, Shui I. Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: findings from the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine.* 2011; 29:8279-84.
12. VAERS data. Disponible en: <https://vaers.hhs.gov/data/index> Acceso en agosto de 2013.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Frequently asked questions about HPV vaccine safety. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2013.
14. Shulzhenko N, Lyng H, Sanson GF, Morgun A. Ménage à trois: an evolutionary interplay between human papillomavirus, a tumor, and a woman. *Trends Microbiol.* 2014; 22:345-53.
15. Ramirez N, Guerra F, Camporeale G, Quintana S, Diaz LB, Cuneo N, et al. Expression of the E2 and E7-HPV16 proteins in pre-malignant and malignant lesions of the uterine cervix. *Biotech. & Histochem.* 2015; 8:1-8.

## Comentario 2

*Dra. Laura Fleider, Dr. Silvio Tatti*

Este artículo expone los casos de tres pacientes vacunadas contra el HPV en una población australiana. En Australia, existe un Programa Nacional de Vacunación que incluye la vacuna cuadrivalente vigente desde el año 2007 para las mujeres y 2013 para los hombres, con una adherencia a la vacunación superior al 80%. Esto significa que la cohorte vacunada es amplísima.

Estas tres pacientes fueron diagnosticadas con insuficiencia ovárica prematura. La publicación fue realizada en el año 2014 y al día de la fecha no se ha observado ninguna nueva publicación concerniente a este tema. Las tres pacientes consideradas en esta publicación no tienen una condición clínica en común que pueda relacionarlas como causa y efecto (Tabla 1).

Paciente	Menarca	Año y edad de vacunación	Edad o año de cese de períodos menstruales	Antecedentes	Cariotipo	Cromosoma X
1	2007 (13 años)	2008	2011	Ninguno	46XX	Normal
2	11 años	12 años	18 años	Parálisis cerebral leve por bajo peso al nacer, asma, síndrome de Asperger, ansiedad y epilepsia. Apendicectomía a los 12 años	46XX	2 alelos de tamaño normal tripletes 23 y 27 repiten citosina-guanina-guanina n (zona normal <44)
3	10 años	14 años	16 años	Alérgica al peróxido de benzoilo	Sin datos	Sin datos

**Tabla 1:** Pacientes vacunadas con falla ovárica prematura.

La insuficiencia ovárica prematura es una patología poco frecuente y su etiología no se conoce del todo. Se afirma cada vez más en la evidencia clínica su etiología genética policromosómica, con sucesivas variantes en diferentes poblaciones.

La incidencia anual de insuficiencia ovárica prematura es de 10/100.000<sup>1</sup> mujeres antes de los 30 años; ocurre en el 1-3% de las mujeres antes de los 40 años<sup>1-2</sup> y en 74-90% la causa es desconocida<sup>3-5</sup>. Este artículo es un reporte de tres casos aislados, con antecedentes clínicos muy disímiles entre sí, por lo que claramente no se puede establecer una relación causa-efecto.

La segunda paciente presenta alteraciones del cromosoma X, que podrían justificar el cese precoz de las menstruaciones<sup>6</sup>. Numerosos casos de anomalías del cromosoma X y falla ovárica prematura llevaron a la identificación de una “región crítica”: Xq13.3-Xq27<sup>7</sup>.

Los datos son incompletos en la tercera paciente, ya que se desconoce su cariotipo. El cariotipo de la paciente 3 podría ser 45X0: el síndrome de Turner afecta a 1/2500 recién nacidos femeninos en el mundo<sup>6</sup>, se asocia con cese precoz de las menstruaciones.

En ninguna de ellas, inclusive en la paciente 1, tenemos datos acerca de anomalías cromosómicas autosómicas que suelen relacionarse con falla ovárica prematura<sup>8-9-10</sup> o de alteraciones genéticas que lleven a deficiencia de receptor a FSH o a LH.

Faltaría un adecuado seguimiento de las pacientes, ya que la falla ovárica puede ser el primer signo de un síndrome autoinmune poliendocrino<sup>11</sup>.

Se puede concluir que la insuficiencia ovárica prematura es un desorden cromosómico heterogéneo porque se demostró, en ratones, que las alteraciones de más de 100 genes distintos producen insuficiencia ovárica prematura.

Dado lo expresado previamente concluimos que la asociación referida entre vacuna para HPV e insuficiencia ovárica prematura y falla ovárica precoz no adquiere más que la dimensión epidemiológica de la incidencia de esta enfermedad, por lo que se debe realizar un seguimiento estricto de estas pacientes a efectos de detectar con el tiempo la posibilidad que se desarrollen otras insuficiencias endocrinas.

Dado lo expresado previamente concluimos que la asociación referida entre vacuna para HPV e insuficiencia ovárica prematura y falla ovárica precoz no adquiere más que la dimensión epidemiológica de la incidencia de esta enfermedad, por lo que se debe realizar un seguimiento estricto de estas pacientes a efectos de detectar con el tiempo la posibilidad que se desarrollen otras insuficiencias endocrinas.

## REFERENCIAS

- Coulam C, Adamson S et al. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet. Gynecol.* 1986; 67:604-6.
- Jacobsen B, Rohozinski J et al. Age at natural menopause and all-cause mortality: a 37-year follow-up of 17,731 Norwegian women. *Am. J. Epidemiol.* 2003; 157(10):923-9.
- Nelson L. Primary ovarian insufficiency. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360:606-4.
- Vujovic S. Aetiology of premature ovarian failure. *Menopause Int.* 2009; 15:72-5.
- Nelson L. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360(6):606-14.
- Simpson J, Elias S et al. *Genetics in Obstetrics and Gynecology* 3° Edition. Philadelphia: Saunders; 2003.
- Kovanci E, Schutt A. Premature ovarian failure. *Clinical presentation and treatment.* *Obstet. and Gynecol. Clin. North Am.* 2015; 153-61.
- Simpson J, Rajovic A. Ovarian differentiation and gonadal failure. *Am. J. Med. Genet.* 1999; 89(4):186-200.
- Simon A, Goodenough D, et al. Female infertility in mice lacking connexin 37. *Nature.* 1997; 385(6616):525-9.
- Dunn H, Meuwissen H, et al. Ataxia-telangiectasia. *Can. Med. Assoc. J.* 1964; 91:1106-18.
- Wolff A, Erichsen M, et al. Autoimmunepolyendocrine syndrome type 1 in Norway: phenotypic variation, autoantibodies, and novel mutations in the autoimmune regulator gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92(2):595-603.



