

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**BENEFICIOS Y CONTROVERSIAS DE LA VACUNA CONTRA EL VIRUS
DEL PAPILOMA HUMANO**

MONOGRAFÍA

**Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias
Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala.**

**Ximena María López Beltrán
Astrid Ximena Alvarez Meléndez
Médico y Cirujano**

Guatemala, septiembre de 2020

El infrascrito Decano y el Coordinador de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG-, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que:

Las estudiantes:

1. XIMENA MARÍA LÓPEZ BELTRÁN 201310222 2724 99692 0101
2. ASTRID XIMENA ALVAREZ MELÉNDEZ 201310371 2507 80127 0101

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA, titulado:

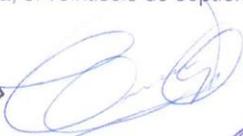
**BENEFICIOS Y CONTROVERSIAS DE LA VACUNA
CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO**

Trabajo asesorado por el Dr. Alberto García González y revisado por el Dr. Rony Enrique Ríos Guzmán, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firman y sellan la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el veintiséis de septiembre del dos mil veinte




Dr. C. César Oswaldo García García
Coordinador



FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS
Dr. Jorge Fernando Orellana Olivares
DECANO


Vo.Bo.
Dr. Jorge Fernando Orellana Olivares
Decano

El infrascrito Coordinador de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que las estudiantes:

1. XIMENA MARÍA LÓPEZ BELTRÁN 201310222 2724 99692 0101
2. ASTRID XIMENA ALVAREZ MELÉNDEZ 201310371 2507 80127 0101

Presentaron el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA, titulado:

BENEFICIOS Y CONTROVERSAS DE LA VACUNA
CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

El cual ha sido revisado y aprobado como profesora de esta Coordinación: Dr. Rony Enrique Ríos Guzmán y, al establecer que cumplen con los requisitos establecidos por esta Coordinación, se les AUTORIZA continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General. Dado en la Ciudad de Guatemala, el veintiséis de septiembre del año dos mil veinte.



"ID Y ENSEÑAD A TODOS"


Dr. C. César Oswaldo García García
Coordinador

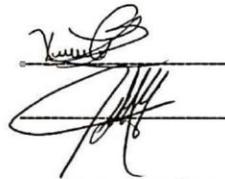
Guatemala, 26 de septiembre del 2020

Doctor
César Oswaldo García García
Coordinador de la COTRAG
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Presente

Dr. García:

Le informamos que nosotras:

1. XIMENA MARÍA LÓPEZ BELTRÁN
2. ASTRID XIMENA ALVAREZ MELÉNDEZ



Presentamos el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA titulado:

**BENEFICIOS Y CONTROVERSIAS DE LA VACUNA
CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO**

Del cual el asesor y el revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor: Dr. Alberto García González
Revisor: Dr. Rony Enrique Ríos Guzmán
Reg. de personal 360540



Dr. Alberto García González:
MÉDICO Y CIRUJANO
Col. 5895
Dr. Rony Ríos
MSc. Pediatría
Colegiado 6498

DEDICATORIA

A mi Tetera la estrella más brillante del cielo, tu sonrisa siempre ha sido y será mi guía te llevo en cada paso que doy, todos mis logros son tuyos. A mi mamá Isabel, mi sol por tu amor incondicional a lo largo de toda mi vida, por ser mi soporte, mi refugio y por nunca dudar de mí. No sería nada de no ser por la ayuda, compañía y amor de ustedes dos, mis pilares. A mis sobrinitos, nunca dejen de soñar recuerden siempre que en su interior está la fuerza, la paciencia y la pasión para alcanzar las estrellas y cambiar el mundo. A mi tía Almita, tía Paty, Marielos, Sofía, Clarissa, Jorge, Julio y Leny por creer en mí desde el primer día, por sus ánimos en los días grises y comprensión durante todo el camino. A mi mejor amiga y colega Astrid por ser incondicional y estar en cada aventura.

Ximena María López Beltrán

A mis maravillosos padres, Eric y Claudia, que durante 26 años se han sacrificado en cuerpo y alma para que cumpla mis sueños, me han hecho la persona que soy en la actualidad, por el amor, el apoyo y la paciencia que he recibido, jamás podré compensar todo lo que ustedes me han brindado. A mamá Isa, Tía Bel, Juan Pablo, Luis Pedro, Tía Rosa, Mariita, Ceci y Ale que me apoyaron, secaron mis lágrimas y estuvieron presentes en cada paso. A mi amor, Luis Marroquín, que ha estado este año a mi lado, dándome su amor incondicional, su apoyo y por creer en mí desde que nos conocimos. A Ximena, por haber sido la mejor amiga y compañera de trabajo de graduación. Cada persona mencionada ha aportado tanto a lo largo de este camino tan difícil, soy Doctora gracias a ustedes.

Astrid Ximena Alvarez Meléndez

AGRADECIMIENTOS

A Dios

Porque sin él no sería posible, por su apoyo en los momentos que más lo necesitamos.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala

Por dejarnos ser parte de sus estudiantes egresados y formarnos como profesionales que aman a su pueblo.

A la Facultad de Ciencias Médicas

Por brindarnos todos los conocimientos para ser médicos íntegros y con valores.

**A nuestro Revisor:
Dr. Rony Enrique Ríos Guzmán**

Por la dedicación a su trabajo, por ser nuestro guía en la elaboración de los trabajos de investigación, por la paciencia que nos tuvo durante el proceso de graduación y especialmente por ser un gran docente.

**A nuestro Asesor:
Dr. Alberto García**

Por el apoyo, conocimientos y aportes enfocados a la mujer por el valioso trabajo de investigación del VPH que ha realizado durante su vida profesional y el proceso de realización de este trabajo de graduación.

Índice

Introducción	i
Planteamiento del problema	iii
Objetivos	vi
Métodos	vii
Contenido temático	
Capítulo 1: Virus del papiloma humano.....	1
Capítulo 2: Vacuna contra el VPH.....	18
Capítulo 3: Beneficios de la vacuna contra el VPH	30
Capítulo 4: Controversias de la vacuna contra el VPH	49
Capítulo 5: Análisis	65
Conclusiones	72
Recomendaciones	74
Referencias bibliográficas	75
Anexos	90
Siglarío	98

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

PRÓLOGO

El humano ha sido afectado por los agentes infecciosos, dentro de los más relevantes están: parásitos, hongos, bacterias y virus. La medicina ha elaborado medicamentos para evitar o tratar enfermedades y sus complicaciones que ocasionan dichos agentes infecciosos.

Actualmente se está viviendo en el año 2020 una peligrosa batalla infecciosa, que ha provocado millones de muertes y contagios, afectando la Salud física y mental, economía y la educación principalmente. El nuevo Coronavirus llamado COVID-19, el cual tiene componente genético de ácido ribonucleico y con capacidad de alterar múltiples órganos y sistemas. La búsqueda pronta de la vacuna como solución preventiva a los efectos de la infección, ha motivado a muchos grupos científicos a elaborarla. Tenemos aún el problema de un virus denominado Virus del Papiloma Humano conocido por sus siglas VPH; el cuál por miles de años ha producido millones de muertes en mujeres ocasionado por el cáncer de cérvix. En el inicio del siglo 21 se ha elaborado vacunas que previenen los tipos de virus que más frecuentemente están asociados con el cáncer de cérvix. Las vacunas de VPH se elaboraron a través de tecnología de ADN Recombinante, la cual se llevó aproximadamente 10 años en obtenerla. Los sistemas de salud de los países más desarrollados con poder económico y acceso a adecuados programas de inmunizaciones ha implementado por más de 10 años el esquema de vacunas contra el VPH. Nuestro país ya inició la aplicación de dicha vacuna en niñas menores de 10 años sin embargo, la cobertura no ha sido completa en el país. Algunos países han reportado que a pesar de estar disponible la vacuna, no asisten los niños para recibirla, debido a información de los efectos secundarios a la misma o prejuicios sociales y religiosos.

Esta monografía recaba la información desde el agente infeccioso VPH, como afecta a la mujer y hombre, la vacuna y efectos adversos. La reducción de muertes por un cáncer que puede ser prevenido a través de una vacuna, es importante; sin embargo, debemos entender cuáles son las dudas o temores de la población del uso de la vacuna, y a través de la búsqueda de información científica argumentar las respuestas y conclusiones. El médico debe entender las enfermedades y sus causas, las medidas preventivas o terapéuticas, pero también atender las dudas o prejuicios del paciente.

Dr. Alberto García González, Ph

INTRODUCCIÓN

En la década de 1980 se establece la presencia del virus del papiloma humano (VPH) en muestras de cáncer cervical.¹ El VPH es un virus de ADN bicatenario pequeño, sin envoltura, que pertenece a la familia Papovaviridae. Es la infección de transmisión sexual más común del tracto genital, se han identificado más de 120 tipos de VPH que infectan los sitios mucosos, genitales y cutáneos tanto en mujeres como en hombres. Para el desarrollo del cáncer cervical, el cual es el segundo cáncer más común en mujeres jóvenes, es necesaria la infección persistente por VPH, la cual también está relacionada con cánceres de vagina, ano, orofaringe, vulva y pene por lo que supone un gran problema epidemiológico debido a su amplia distribución, su prevalencia y sus posibles consecuencias. Dado el papel de la infección por VPH en el desarrollo de diferentes tipos de cáncer se crearon tres vacunas.²

Dos vacunas fueron aprobadas por la Administración de Drogas y Alimentos en Estados Unidos (FDA): cuadrivalente o Gardasil en 2006 y bivalente o Cervarix en 2009. Las vacunas contienen proteínas purificadas de la cápside del virus, ninguna presenta productos biológicos vivos o ADN viral. Gardasil ha presentado una eficacia de 96% frente a la infección persistente de VPH, con un 100% de protección frente a la neoplasia intracervical 2 y 3 (NIC 2 y a NIC 3) y Cervarix con una eficacia del 100% frente a la infección persistente del VPH16 y VPH18 con 100% de protección frente al NIC; además ambas vacunas son parcialmente eficaces contra otros serotipos oncogénicos. Con licencia en 2014, también se aprobó la vacuna nonavalente (9vHPV) que provoca inmunidad a cinco serotipos oncogénicos adicionales, la cual tiene la capacidad de prevenir el 90% de cáncer de cérvix, vaginal, anal y vulvar y un 20% de eficacia en prevenir el cáncer de cérvix relacionado a otros tipos de VPH. Es importante recalcar que las vacunas contra el VPH no solo protegen contra el cáncer cervicouterino, sino que también se han relacionado con una reducción sustancial de la incidencia de verrugas genitales en jóvenes vacunadas. En 2007, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades en Estados Unidos (CDC) recomendaron la vacuna contra el VPH para todas las niñas y mujeres de 9 a 26 años.³⁻⁶

Los esquemas de vacunación para Cervarix y Gardasil comúnmente son de 3 dosis administradas en 6 meses y para la vacuna 9vHPV un esquema de 3 o 2 dosificaciones según la edad del paciente; sin embargo, varían en cada país o región ya que una vez se encuentre registrada una vacuna para uso general, la decisión de incluirla al calendario de vacunaciones sistemáticas se basa en criterios específicos de cada población por lo que no pueden ser universales, sino que deben adaptarse a la situación y necesidades específicas de cada ciudad o región; cada país adopta un diferente esquema de vacunación según las necesidades y la vulnerabilidad de su población.^{7, 8}

Desde su aprobación, las vacunas contra el VPH han enfrentado obstáculos para su aceptación. Los factores que han influido en la población para el rechazo de la vacunación están relacionados con el desconocimiento de la asociación causal de la infección por VPH con el cáncer cervicouterino y otros tipos de cánceres, con el sistema de creencias culturales y religiosas, así como con la supuesta repercusión en la conducta sexual de los jóvenes vacunados. Dichos aspectos se basan principalmente en el desconocimiento sobre las evidencias científicas que respaldan las características de inmunogenicidad, seguridad y eficacia, por parte tanto de los médicos como de la población general.^{9, 10}

Por lo tanto, la presente monografía tiene como objetivo general establecer los beneficios y controversias que conlleva la vacunación contra el virus del papiloma humano; para lograrlo, se describe el VPH y su capacidad para generar diferentes tipos de cáncer además se mencionan las generalidades y esquemas de las vacunas contra el VPH, para después establecer los beneficios de la vacuna y sus principales controversias.

Para realizarla se llevó a cabo una revisión bibliográfica, iniciando con recopilación de diversos artículos, tesis, publicaciones de revista, monografías, libros y literatura gris publicados en los últimos 10 años, que tengan validez científica. Además, se consultó con dos expertos en el tema, el Dr. Alberto García González, PhD ginecólogo y colposcopista, quien ha realizado varias investigaciones sobre el VPH y la vacuna, así mismo ha sido asesor de diferentes tesis sobre el tema y con el Dr. Luis Fernando Lucero Morales, ginecólogo y obstetra quien actualmente está realizando una subespecialidad en medicina materno fetal en el Instituto Nacional de Perinatología de México.

Es importante dar a conocer los beneficios y controversias de la vacuna contra el virus del papiloma humano debido a que son temas desconocidos por una gran parte de la población, y puede influir en la decisión de aceptar o no la vacuna. Al analizar los beneficios y controversias se plantearon recomendaciones para estrategias en educación sanitaria, con el fin de promover el aumento de la demanda en vacunación contra el VPH, y así poder disminuir la incidencia del cáncer de cérvix y demás enfermedades asociadas a este virus.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El virus del papiloma humano (VPH) es la infección viral más común del tracto genital y es la causa de una variedad de afecciones tanto en hombres como en mujeres incluyendo la aparición de verrugas genitales que causa el 10% de los cánceres en las mujeres.¹¹

La infección por VPH se transmite por contacto sexual, un 20% a 30% en mujeres menores a treinta años y un porcentaje de 10% en mujeres mayores de 50 años. Se ha observado que el 80% de mujeres y hombres han estado expuestos en algún momento de su vida a la infección por VPH. La transmisión por contacto sexual no solo es por coito, sino también por prácticas como sexo oral, anal y en prácticas homosexuales.¹²

Para el desarrollo del cáncer de cérvix, ano, vulva, vagina, pene y orofaringe es necesaria la infección persistente por el VPH, la cual ocurre con mayor frecuencia con los tipos 16, 18 y 58.¹³

América Latina tiene una de las tasas más altas de incidencia para cáncer cervicouterino en el mundo, oscilando entre 20 a 80 casos nuevos por 100 000 mujeres al año. En Guatemala, según estimaciones del *Atlas Global de cáncer* en el 2012, la tasa de incidencia ajustada por edad fue de 22.3/100 000 mujeres, aproximadamente 1400 casos nuevos de cáncer cervicouterino. De acuerdo con el Sistema de Información Gerencial en Salud (SIGSA) del MSPAS, en el 2012 se registraron 254 casos nuevos de cáncer cervicouterino mientras que en 2013 se registraron 315 casos en la red de salud pública del país.¹³⁻¹⁵

Debido a la alta prevalencia de la infección por VPH se inventó la primera vacuna, la cual se incorporó en algunos países de Latinoamérica al calendario de vacunación, con el propósito de disminuir la incidencia y mortalidad por cáncer cervicouterino. Según la Asociación Americana del Cáncer tres vacunas profilácticas contra el VPH, dirigidas contra los tipos de VPH de alto riesgo, están actualmente disponibles y comercializadas: La vacuna tetravalente (Gardasil) se autorizó en 2006, la vacuna bivalente (Cervarix) en 2009 y la vacuna nonavalente (9vHPV) en 2014. Ninguna de las vacunas contiene productos biológicos vivos o ADN viral y no son infecciosas.¹⁶⁻¹⁸

En marzo del año 2011, 71 países (37%) introdujeron la vacuna del VPH en su programa nacional de inmunización para niñas de 11 años e incluidos 11 de dichos países (6%) se amplió la cobertura también para los niños.¹⁹

Cuatro años después en el año 2015 se realizó un ensayo clínico llamado *PATRICIA (Papilloma Trial against Cancer in young Adult)* donde se evidencia que la eficacia de la vacuna

Cervarix frente a la neoplasia intraepitelial cervical grado 3 fue del 100% en un análisis de cohorte para los tipos de VPH oncogénicos. Esta eficacia disminuyó un 45.7% si en el ensayo se incluían mujeres con infección prevalente al comienzo del estudio. Este ensayo clínico demostró también que la vacuna Cervarix fue eficaz frente a la neoplasia vulvar intraepitelial grado 1 relacionado con el VPH16 y 18 en un 75%.^{9,20}

Un estudio independiente en Costa Rica realizado para demostrar la eficacia de la vacuna Cervarix frente a la infección persistente por VPH16 y 18, tuvo resultados semejantes a los obtenidos en el ensayo *PATRICIA*. De la misma manera se evidenció que la vacuna posee un beneficio máximo al ser aplicada antes del inicio de la vida sexual. La eficacia de la vacuna bivalente frente a la infección oral y anal en muestras de este estudio insinuó protección alta en mujeres jóvenes.⁹

Respecto a la vacuna Gardasil, el estudio fase III *Female United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE I y II)*, evidenció una eficacia del 100% frente al NIC3 asociado con los serotipos 6, 11, 16 y 18.^{9, 20-21}

Una vez se encuentre registrada una vacuna para uso general en la población, la decisión de incluirla al calendario de vacunaciones sistemática de un país o región se basa en ciertas consideraciones particulares entre las que se encuentran: la carga de la enfermedad (morbilidad, mortalidad, letalidad, incapacidad) en cada país o región, efectividad de la vacunación (valor protector en condiciones rutinarias de aplicación en la población) y eficiencia de la vacunación medida con costo-efectividad y costo-beneficio de la aplicación masiva de la vacuna. Debido a que son criterios específicos de cada población, los calendarios de vacunaciones sistemáticas no pueden ser universales, sino que deben adaptarse a la situación y necesidades específicas de cada ciudad o región, por lo que cada país adopta un diferente esquema de vacunación según las necesidades y la vulnerabilidad de su población.⁹

Los esquemas de vacunación para la vacuna Cervarix y Gardasil en la mayoría de países son de 3 dosis administradas en 6 meses; las tres dosis están indicadas para mujeres y varones de 15 años en adelante. La segunda dosis se administra un mes luego de la primera dosis y la tercera dosis en un plazo de un 6 a 12 meses sin embargo, estas varían en cada país o región. La vacuna nonavalente en mujeres y hombres de 9 a 14 años se administra en dos dosis, colocando la segunda dosis en un intervalo entre 5 a 13 meses después de la primera. Para personas de 15 años en adelante se administra en tres dosis, aplicando cualquiera de los siguientes dos esquemas: 0, 1 y 6 meses o 0, 1 y 12 meses.⁹

Después de más de 10 años de la aplicación de la vacuna se han presentado diferentes controversias, como los beneficios, los efectos adversos y la aceptación por parte de la población. En una tesis realizada por la Universidad de San Carlos de Guatemala en el 2017 los motivos de no aceptación fueron: No saber suficiente acerca del VPH, no conocer los beneficios acerca de la vacunación y desconocer las reacciones adversas. Dichos aspectos se basan principalmente en el desconocimiento sobre las evidencias científicas que respaldan las características de inmunogenicidad, seguridad y eficacia, por parte tanto de los médicos como de la población general.^{22, 23}

Con el fin de promover el aumento de la demanda en la vacunación contra el VPH y así lograr disminuir la incidencia de cáncer de cérvix y demás enfermedades asociadas a este virus, con esta monografía se busca responder a la pregunta general de investigación: ¿Cuáles son los beneficios y controversias de la vacuna contra el virus del papiloma humano?

OBJETIVOS

Objetivo General

Establecer los beneficios y controversias que conlleva la vacunación contra el Virus del Papiloma Humano.

Objetivos Específicos:

1. Describir el virus del papiloma humano y su capacidad de generar diferentes tipos de cáncer
2. Describir los tipos de vacunas contra el VPH y los esquemas aplicados en los diferentes países.
3. Establecer los beneficios de la vacuna contra el VPH
4. Establecer las principales controversias de la vacunación contra el VPH

MÉTODOS Y TÉCNICAS

- **Tipo de Estudio:** Monografía de compilación
- **Diseño:** Exploratorio
- **Descriptores:** Vacuna VPH, virus del papiloma humano, cáncer de cérvix, inmunogenicidad, eficacia, beneficios, vacuna bivalente, vacuna tetravalente, vacuna nonavalente, efectos adversos, cáncer de vulva, cáncer de pene, cáncer oral, cáncer de ano, verrugas genitales, esquemas de vacunación, mitos, educación sexual. Los términos utilizados divididos por buscador se detallan en la sección de anexos.
- **Selección de fuente de información:** Los motores de búsqueda fueron el buscador académico Google scholar, SciELO, biblioteca virtual en salud (BVS), Medline, PubMed. Se revisaron trabajos de tesis de la biblioteca Dr. Julio de León Méndez de la Facultad de Ciencias Médicas. Además, se consultó con dos expertos en el tema, el Dr. Alberto García González, PhD ginecólogo y colposcopista, quien ha realizado varias investigaciones sobre el VPH y la vacuna, así mismo ha sido asesor de diferentes tesis sobre el tema y con el Dr. Luis Fernando Lucero Morales, ginecólogo y obstetra quien actualmente está realizando una subespecialidad en medicina materno fetal.
- **Selección de material utilizado:** Para la recopilación bibliográfica se tomaron en cuenta diversos artículos, tesis, publicaciones de revista, monografías, libros y literatura gris publicados en los últimos 10 años en idiomas inglés y español con validez científica.

CONTENIDO TEMÁTICO

CAPÍTULO 1. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Sumario

- Características biológicas
- Tipos de virus del papiloma humano
- Factores de riesgo para contraer una infección por VPH
- Enfermedades en el humano asociadas a VPH
- Cáncer de cérvix, boca, esófago y ano asociados al VPH

En este capítulo se describe el virus del papiloma humano, sus características biológicas, patogenia y sus tipos. Además, se mencionan los cánceres que puede causar detallando su fisiopatología, factores de riesgo, signos, síntomas, diagnóstico y detección.

1.1 Características biológicas

1.1.1 Estructura

El grupo de virus del papiloma humano “VPH” pertenece a la familia papillomaviridae la cual contiene 29 géneros, de los cuales 5 pertenecen al papiloma humano, estos virus carecen de envoltura y presentan un diámetro de 52-55 nm.^{1, 24}

Las partículas virales están compuestas por una cápside proteica, conformada en el 95% por la proteína L1 y un 5% por la proteína L2, las cuales se ensamblan para formar capsómeros hecosaédricos.¹⁵ Dentro de la cápside se encuentra un DNA circular de doble cadena de aproximadamente 8000 pares de bases, está constituido por ocho genes y una región no codificante, presenta sitios de unión para factores proteicos y hormonales del hospedero, vitales para que el virus pueda completar su ciclo de replicación.¹

El genoma del VPH, está conformado por dos tipos de genes, los codificados en etapas tempranas de la infección, llamados genes E (del inglés *early*= temprano), y los que son codificados en etapas tardías del ciclo de replicación, llamados L (del inglés *late*= tardío). Existen seis genes tempranos: E1, E2, E4, E5, E6, E7, y dos tardíos: L1 y L2. Los genes tempranos son los que codifican proteínas implicadas en la replicación y regulación viral y de la misma manera la capacidad carcinogénica. Los genes tardíos están relacionados con la codificación de las proteínas estructurales que forman la cápside viral.^{1, 24}

1.1.2 Ciclo vital del VPH

El ciclo del virus del papiloma humano está asociado al crecimiento y diferenciación de las células epiteliales hospederas. El VPH comienza su ciclo productivo infectando a los queratinocitos basales del epitelio escamoso estratificado de la piel y el virus se replica en el núcleo de células infectadas. El VPH llega a las células del epitelio a través de lesiones, abrasiones o micro-heridas del tejido. El virus se une a la célula blanco por medio de un receptor de membrana llamado A6-Integrina. El ADN viral permanece en estado episomal fuera de los cromosomas del hospedero, replicándose a niveles muy bajos en coordinación con la división celular.²⁴

Las células que se encuentran infectadas migran desde la capa basal hasta el estrato espinoso donde se estimula la replicación, lo cual produce la acumulación de viriones dentro del núcleo. El análisis de las moléculas de ARN de las células infectadas determina que la expresión de los genes tempranos ocurra en todos los estratos epiteliales, la expresión de los genes tardíos se observa en los queratinocitos diferenciados de los estratos superficiales, en donde ocurre el ensamblaje de cápsides virales que da lugar a la formación de viriones.¹³

Posteriormente los genes tempranos E1 y E4 forman un complejo proteico el cual tiene la capacidad de producir alteraciones a nivel del citoesqueleto y en la función de la mitocondria de la célula infectada. Junto con la supresión de proteínas oncogénicas y la activación de la apoptosis genera una propagación efectiva del virus. Esto da lugar a la pérdida de la inhibición de la síntesis de las proteínas E6 y E7 inducida por el dímero E1 – E2. Debido a la estimulación de la proteína E6 se pierde el efecto protector del citocromo p53 por lo que comienza la amplificación del ADN mutado, provocando la proliferación de las células infectadas, que dará lugar a las lesiones neoplásicas.¹³

Debido a los bajos niveles de proliferación y la ausencia de destrucción celular en la infección producida por el VPH, no se activan los procesos inflamatorios ni se produce liberación de citoquinas que inducen la migración de células presentadoras de antígenos. Los mecanismos que el virus utiliza para evadir al sistema inmunológico son la supresión de los factores de necrosis tumoral alfa y beta.¹³

A pesar de los impedimentos virales para la activación inmunológica, ninguno de los procesos mencionados anteriormente es cien por ciento efectivo y aunque no se presenta viremia, hay diseminación de partículas virales que migran del epitelio hasta los ganglios linfáticos, donde comienza una respuesta inmunológica por la proteína capsular L1. Se desconoce cómo el virus

tiene la capacidad de penetrar la piel intacta; se sospecha que el micro-trauma facilita su acceso a las capas más profundas de la piel y mucosas.^{13, 24}

1.1.3 Tipos del Virus del Papiloma Humano

Según su potencial de malignidad existen tipos de VPH de bajo y alto riesgo:

- Los tipos de VPH de bajo riesgo causan verrugas genitales en mujeres y hombres pero no provocan cáncer.
- Los tipos de VPH de alto riesgo si pueden producir cáncer. La causa principal de cáncer de cérvix es por una infección persistente o crónica por uno o más tipos de VPH de alto riesgo, los cuales pueden causar cambios anormales en las células del cuello uterino. Estos cambios anormales en las células se asocian con una variedad de otros tipos de cáncer, como por ejemplo el cáncer de pene, de ano o bucal.²⁵

En la actualidad se han identificado aproximadamente 200 genotipos del VPH, de los cuales 30 son causantes de infecciones ano-genitales.²⁵

Los genotipos de alto riesgo o carcinogénicos son: VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 67, 68, 73 y 82. Se están realizando estudios para determinar si los tipos VPH 26, 53 y 66 son carcinogénicos. El VPH 16 es el tipo de alto riesgo más común ya que se encuentra en aproximadamente el 50% de todos los cánceres de cuello uterino, aparece en los tumores invasivos y en los de alto grado de malignidad.²⁵

El VPH 18 es el segundo tipo más común y se encuentra en lesiones escamosas y lesiones glandulares del cuello uterino, provoca el 10% - 12% de casos de cáncer. Así mismo se relaciona con el carcinoma pobremente diferenciado y con un mayor compromiso de los ganglios linfáticos. Los demás tipos de VPH de alto riesgo están asociados a cáncer de cuello uterino pero son menos frecuentes que el tipo 16 y el 18. Los tipos de VPH 31, 33, 45, 52 y 58 representan el 2 y 4% de los tipos de cáncer.^{26, 27}

Los tipos de VPH de bajo riesgo son: VPH 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 57, 61, 62, 64, 69, 70, 71, 72, 81, 83, y 84. Los tipos de bajo riesgo pueden causar cambios benignos o de bajo grado en las células cervicouterinas y verrugas genitales. Los más comunes en este grupo son los tipos 6 y 11 que causan verrugas benignas y se asocian a lesiones no invasivas.²⁶

1.2 Factores de riesgo para contraer una infección por VPH

Según el Centro de Control para Enfermedades (CDC) los factores de riesgo para la adquisición del VPH son:²⁸

- No usar preservativo o el uso inadecuado de este, es considerado como el principal factor de riesgo.
- Antecedentes de múltiples infecciones vaginales. Las patologías ginecológicas pueden afectar el crecimiento de la microbiota bacteriana vaginal. Según el Instituto Cubano de Oncología se incrementa tres veces el riesgo de presentar cáncer de cuello uterino cuando existe infección por *Trichomonas Vaginalis* y *Gardnerella vaginalis* la cual es detectada en el 50% de las pacientes con tumores de cérvix.²⁹
- Múltiples parejas sexuales, considerando la posibilidad de que las demás parejas pudieran estar infectadas, aumenta el riesgo de contraer VPH.
- Primera relación sexual a temprana edad, debido a que existe una baja percepción del riesgo y la responsabilidad que implica ser sexualmente activo.
- Consumo de tabaco, el cual está relacionado con la displasia cervical. Esto es producido por la acción tóxica del humo inhalado sobre el cuello uterino. Los agentes químicos pueden concentrarse en las secreciones genitales masculinas lo cual produce aparición de lesiones genitales y una evolución más acelerada hacia el cáncer.
- Embarazos múltiples, la puerta de entrada del VPH es el epitelio erosionado lo cual es muy frecuente tras los partos.
- Supresión del sistema inmunológico.
- Uso prolongado de anticonceptivos orales por más de 5 años
- Desnutrición, dieta baja en antioxidantes, ácido fólico y vitamina C
- Infección por VIH o SIDA
- Infección por otras enfermedades de transmisión sexual como *Clamidia tracomatis* o Herpes
- Consumo de tabaco ³⁰

1.3 Enfermedades en el humano asociadas a VPH

Muchas de las personas expuestas al VPH, no desarrollarán síntomas y la transmisión puede ocurrir antes de que la expresión del virus se manifieste. El 70% de las mujeres con infecciones por VPH obtienen resultados negativos en un año y hasta el 91% de ellas continúan con resultados negativos por VPH en dos años. Por el contrario, algunas de las personas

aparecerán con síntomas dependiendo el tipo al que hayan sido expuestas. La duración de las infecciones es de ocho meses.^{31, 32}

1.3.1 Condiloma acuminado

Algunos serotipos como el 6, 11, 16, 18, 31, 42 mencionados anteriormente, producen condiloma acuminado o cresta de gallo, semanas o meses después de la exposición. Pueden ser lesiones en forma de coliflor o lesiones planas que pueden aparecer en diversos lugares del cuerpo.^{30, 31}

Los condilomas aparecen en los muslos, el recto, el ano o la uretra en mujeres y hombres. En las mujeres pueden encontrarse en el cuello del útero, los genitales externos, o en la vagina. En los hombres, los condilomas pueden aparecer en el escroto o pene. Puede manifestarse en la conjuntiva, en la nariz y en la orofaringe.^{30, 31}

Los condilomas acuminados son lesiones blandas, color rosa pálido, pediculados y en forma de racimos, no dolorosos, son de crecimiento rápido y pueden llegar a medir de 5 a 6 milímetros, son sangrantes en ocasiones por el contacto de más tejido, frecuente en el área anal. Los serotipos que provocan los condilomas acuminados son considerados de bajo riesgo debido a que tienen baja probabilidad de causar cáncer.³³

1.3.2 Verrugas vulgares

Son lesiones benignas, papilomatosas, escamosas y solitarias que pueden localizarse en la región bucal, manos, piernas o pies. Son frecuentes en niños y adolescentes. Son asintomáticas, su coloración depende del grado de queratinización del área. Su transmisión es por contacto directo o por autoinoculación. Las verrugas vulgares se asocian a los serotipos 2, 4, 6, 40, 57.³⁴

1.3.3 Hiperplasia epitelial multifocal o enfermedad de Heck

Es una enfermedad inusual asociada a la infección por VPH o a factores genéticos que afectan a niños y en ocasiones a adultos, sin predominio de sexo o grupo étnico. Está asociada a los serotipos 13 y 32 los cuales no son oncogénicos. Los factores de riesgo de esta enfermedad son: presencia de un gen recesivo, inmunosupresión, trauma, tabaquismo, deficiencia de vitamina K, higiene bucal deficiente, pero no hay estudios que confirmen estos factores.³⁵

La enfermedad de Heck fue observada inicialmente en indígenas estadounidenses y sudamericanos de Brasil y Ecuador. Se caracteriza por la presencia de pápulas únicas o múltiples, redondas u ovaladas, blandas y circunscritas, con superficie lisa, color blanco, indoloras

que pueden agruparse y son de apariencia verrugosa. Las lesiones pueden tener resolución en meses o años pero pueden persistir y empeorar. Hay pocos estudios que describen esta enfermedad debido a su baja prevalencia, ya que ocurre en 4 pacientes de 100 000 habitantes.^{34,35}

1.4 Cáncer de Cérvix

El cáncer de cérvix (CaCu) es la neoplasia más frecuente y la primera causa de mortalidad en la población femenina, afectando más comúnmente a mujeres de 25 a 49 años. Las mujeres que presentan infecciones transitorias por VPH pueden llegar a desarrollar células escamosas atípicas o lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado las cuales se detectan en la prueba de Papanicolau. Estas son anormalidades citológicas leves que muestran el efecto citopático provocado por la infección con VPH y puede presentar una regresión espontánea.^{32, 36}

Únicamente el 10% de las mujeres infectadas por el virus del papiloma humano tendrán infecciones crónicas de VPH. Las mujeres que han persistido con una infección por VPH de alto riesgo presentan mayor probabilidad de tener precursores para desarrollar cáncer de cuello uterino de alto grado y cáncer.³⁷

1.4.1. Fisiopatología

Los virus infectan los queratinocitos basales primitivos, pero los niveles de expresiones elevadas de proteínas virales y el ensamblaje viral ocurren exclusivamente en las capas del estrato espinoso y granuloso del epitelio escamoso. Las expresiones de los genes virales están confinadas al queratinocito. La replicación de los episomas virales es independiente del ciclo celular y se producen aproximadamente de 50 a 100 copias por células.³⁸

La carcinogénesis se encuentra asociada con la manifestación de las proteínas E6 y E7 que inactivan al supresor tumoral p53 y a la proteína de retinoblastoma respectivamente. Estas proteínas son necesarias para la transformación maligna de las células epiteliales y se generan en la capa superior como la inferior del epitelio escamoso estratificado. Cuando se integra el genoma viral, se produce una alteración de los genes reguladores E1 y E2 y una regulación alta de las proteínas E6 y E7. Al infectar primero la capa basal del epitelio cervical y al no presentar una fase virémica, el virus del papiloma es aislado de las células del sistema inmune circulantes mientras se establece la infección. La replicación limita la respuesta inmune innata que normalmente ocurriría en respuesta a la muerte celular. Debido a que las proteínas virales inmunogénicas no se expresan hasta etapas tardías de la diferenciación celular, el virus confiere cierta protección y evita su eliminación del sistema.³⁸

Es un hecho que las mujeres que han presentado infecciones intraepiteliales con VPH raramente tendrán respuesta de células T sistémicas contra las proteínas E6 y E7, lo cual demuestra que hay una baja carga antigénica y que existe una compartimentalización tisular cuando comienza la enfermedad. El número de células T de memoria CD8 en individuos con infección por VPH previa es muy baja por lo tanto la infección por VPH en mujeres no logra desencadenar una respuesta inmune potente.^{38, 39}

La progresión de la infección hasta cáncer ocurre a través de una secuencia de cambios histológicos tal es el caso de la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) la cual es considerada como un potencial precursor de cáncer cervical. En personas inmunocompetentes el ADN viral se mantiene separado del ADN del huésped, pero cuando ocurre tolerancia por parte del sistema inmunitario el material genético viral se integra al ADN de las células infectadas lo que desarrolla una infección crónica y conduce a la generación de displasia cervical, se relaciona con una respuesta inmune inefectiva ante las proteínas virales no estructurales. La NIC se divide en tres grados diferentes: En la NIC 1 se observa una displasia leve con células anormales ocupando el tercio inferior del epitelio cervical, en la NIC 2 la displasia moderada con células anormales ocupando dos tercios inferiores de la capa epitelial es lo que predomina y en la NIC 3 se observa una displasia severa con células anormales ocupando el grosor completo del epitelio cervical. Del 70- 90% de las lesiones que fueron clasificadas como NIC 1 involucionan de manera espontánea. Por el contrario los índices de persistencia o progresión a cáncer invasivo entre las NIC 2 y 3 se han estimado alrededor del 57% y 70% respectivamente.^{38, 39}

El VPH 18 está asociado a cánceres pobremente diferenciados histológicamente y con alta incidencia de metástasis. El VPH 8 es asociado a cáncer recurrente. El VPH 16 se asocia a tumores queratinizantes de células grandes y estos tumores tienden a recurrir además los tumores asociados a VPH 18 presentan un riesgo 2.4 veces más alto de muerte y en pacientes con un tumor asociado a VPH 16 hasta de 4.4 veces más alto que en pacientes que presentan tumores asociados a otro tipo de virus.³⁷

1.4.2 Factores de riesgo

- El factor más importante que se asocia con la persistencia de la infección por VPH, así como la progresión a cáncer uterino invasivo es nunca someterse a las diferentes pruebas de detección de cáncer de cuello uterino.
- La inmunosupresión, por cualquier causa, incluida la infección por VIH incrementa la persistencia del VPH y se asocia con un riesgo elevado de contraer cáncer de cuello uterino

- Tabaquismo está asociado con la persistencia del VPH y por lo tanto con el desarrollo de cáncer de cérvix.
- Entre otros factores epidemiológicos asociados se encuentran: uso a largo plazo de los anticonceptivos orales, las coinfecciones como Clamidia y con el virus del Herpes, el número de partos y el estado nutricional de la persona.⁴⁰

1.4.3 Detección y diagnóstico

La tinción de Papanicolau ha sido una útil herramienta para el diagnóstico de cáncer cervical desde 1940, proporcionando una sensibilidad de 50% a 90%. Existe una población de mujeres con frotis de Papanicolaou falsos negativos debido a que la identificación de la enfermedad depende de diversos factores como la colección de la muestra, la preparación de la misma y la examinación de las células exfoliadas del cérvix.³⁰

La citología cervical es uno de los métodos para el tamizaje de cáncer cervical más eficaces y es el método más utilizado a nivel mundial. La progresión natural del cáncer cervical consta de largos periodos de transición desde estadios precancerosos hasta cáncer, esto permite la detección en estado precanceroso mediante citología cervical para así dar un tratamiento oportuno.³⁰

Las pruebas moleculares pueden utilizarse para detectar el ADN del VPH. Las muestras que se evalúan con este método son células cervicouterinas exfoliadas recogidas con un cepillo diseñado que se coloca en medio líquido o en fluido residual para citología. Esta prueba de ADN del VPH está diseñada para detectar los tipos de VPH de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68). Se ha demostrado que el test de ADN para VPH es más sensitivo que la citología cervical para la detección de NIC 2, NIC 3 y cáncer.^{30, 40}

1.5 Cáncer de boca, esófago y ano asociado a VPH

A lo largo de los años, se han realizado distintas investigaciones que han comprobado que la infección por VPH es factor de riesgo para desarrollar cáncer de boca, esófago y ano debido a que el VPH tiene tropismo por las células epiteliales tanto en piel como mucosa.⁴¹

1.5.1 Cáncer de cavidad oral

Es el crecimiento rápido de tejido canceroso en la cavidad oral. Es el sexto tipo de cáncer más común de cáncer de cabeza y cuello a nivel mundial, tanto en hombres como en mujeres. En todo el mundo se diagnostican aproximadamente 500 000 casos nuevos de cáncer de boca.⁴¹

El 90% de los casos de cáncer oral son carcinomas de células escamosas. Incluye cáncer de labio, mucosa labial, de lengua, de base de la boca, de encía y de paladar duro. Los pacientes

pueden comenzar con lesiones blanquecinas que son persistentes y que evolucionan a lesiones voluminosas con presencia de ganglios metastásico. Según la OMS, el cáncer de cavidad oral se diagnostica cuando está en etapas avanzadas, por lo que hay menos de un 50% de curación.^{41,42}

1.5.1.1 Fisiopatología

Los serotipos de VPH 16 y 18 son causa del 30 a 50% de los cánceres de cavidad oral. Estos tipos de VPH tienen gran afinidad a los queratinocitos de la mucosa oral. La carcinogénesis incluye la integración del genoma del virus y es un paso vital para que los queratinocitos no mueran.⁴³

La infección por VPH en la mucosa oral es causada por las proteínas E6 y E7 de alto riesgo las cuales provocan una irregularidad en el mecanismo del control del ciclo celular, produciendo inestabilidad genómica. Las dos proteínas degradan los genes supresores de tumores, la proteína E6 modifica el gen p53, la proteína E7 modifica el gen supresor tumoral (pRb) por lo que hay inhibición de la actividad del Factor de Necrosis Tumoral (TGF-Beta2), el cual promueve el control de la fase G1 del ciclo celular. De esta manera, las células tienen más facilidad de dividirse y producir mitosis malignas. El VPH tiene sinergia con las sustancias químicas del tabaco, por lo que hay participación en la carcinogénesis en la mucosa oral.⁴³

1.5.1.2 Factores de Riesgo

Los factores de riesgo son: la infección por VPH16 y 18, tabaquismo, alcoholismo, consumo de nuez de Betel, infección por Hepatitis B y C, infección por Epstein-Barr, mala higiene bucal, consumo de fármacos como el dietilbestrol y la exposición a radiación debido al daño directo a los genes.⁴²

1.5.1.3 Detección y diagnóstico

La sobrevida asociada a las neoplasias de cavidad oral, tienen relación al estadio clínico que presentan, siendo de aproximadamente de 5 años. La detección por parte de los profesionales a través del examen físico rutinario de cavidad oral y del autoexamen de cada paciente constituyen las principales herramientas para el diagnóstico.^{41,42}

El examen de cavidad oral debe incluir: palpación de la región cervical, de lesiones sospechosas, cambios de coloración, de textura y de brillo de la mucosa oral, presencia de manchas, parches blancos o rojizos, fisuras, grietas, úlceras de 14 días de evolución o más, lesiones nodulares dolorosas, masas detectadas a la palpación, alteración en la movilidad de la lengua.^{42, 44}

Si el paciente presenta alteraciones en la cavidad oral como las mencionadas, se puede realizar una toma de muestra y con el azul de toluidina al 1% y ácido acético al 1% se puede confirmar por histopatología. De la misma manera, se deben realizar estudios de imagen para evaluar riesgo metastásico.^{42, 43}

1.5.2 Cáncer de Esófago

Es el tercer tipo de cáncer más frecuente de las neoplasias malignas gastrointestinales. La mayor parte de los casos reportados se localizan en la unión gastroesofágica por la asociación con la metaplasia de Barret. A nivel mundial son diagnosticados 400 000 casos de cáncer esófago. Es la sexta causa de mortalidad por cáncer debido a su agresividad y a la poca sobrevida, inferior al 20%.⁴⁵

Se clasifica como: carcinoma de células escamosas o epidermoide y adenocarcinoma. Aproximadamente el 90% de los tumores del esófago son carcinomas escamosos y adenocarcinoma, menos frecuente melanomas, leiomiomas y linfomas. El 75% de los adenocarcinomas se localizan en el esófago distal, el carcinoma epidermoide afecta más al tercio medio o distal.^{45, 46}

En 2002 se reportaron muestras positivas para VPH en el 22.9% en 11 485 casos de carcinomas de células escamosas, analizados por hibridación *in situ*, el 15.2% de los 2020 casos de carcinomas de células escamosas fueron analizados por reacción de la cadena de polimerasa (PCR).⁴⁵

1.5.2.1 Fisiopatología

El cáncer de esófago está relacionado al tabaquismo y alcoholismo, pero la asociación con el VPH aún está en estudio. Se ha reportado la infección de VPH en aproximadamente el 20% de los carcinomas de esófago, los serotipos encontrados son 6, 9, 11, 13, 16, 18, 20, 24, 25, 30, 33, 51, 52, 53, 54, 57. Las proteínas E6 y E7 del VPH, tienen afinidad e interactúan con las proteínas del crecimiento del huésped, provocando un descontrol en el ciclo células, pérdida de apoptosis e inestabilidad cromosómica.⁴⁵

En la carcinogénesis del VPH ocurre inactivación de la proteína del retinoblastoma (pRb) por medio de las proteínas E6 y E7, esto se relaciona con niveles bajos de pRb en las biopsias. Además las proteínas E6 y E7 causan inmortalización de los queratinocitos del esófago, uniéndose con el p53 para inhibir la transcripción. El VPH16 ha sido el serotipo más común encontrado en las biopsias de tejido tumoral de esófago.^{45, 47}

1.5.2.2 Factores de riesgo

Entre los factores de riesgo para desarrollar cáncer de esófago se encuentran: consumo de tabaco, infección por VPH, edad mayor a 55 años, sexo masculino, antecedente de reflujo gastroesofágico, diagnóstico de esófago de Barret, alcoholismo, obesidad, mala alimentación relacionado al consumo de cafeína, exposición a gases como solventes, exposición a lejía que causa destrucción en el epitelio del esófago y la Tilosis. Esta es una enfermedad hereditaria que consiste en el crecimiento excesivo de áreas anormales en el revestimiento de la boca, aumentando el riesgo de evolucionar a carcinoma de células escamosas, está asociado a un gen en el cromosoma 17 llamado TOC.^{48, 51}

1.5.2.3 Detección y diagnóstico

Se debe realizar la anamnesis rutinaria para determinar si el paciente tiene algún factor de riesgo que pueda aumentar la posibilidad de padecer cáncer de esófago, de haber sospecha, hay herramientas esenciales para realizar una valoración de las características no anatómicas del tumor, la localización y su extensión.⁴⁵⁻⁴⁷

Los carcinomas epidermoides se localizan en el tercio medio o inferior, que suele extenderse como masas con pólipos sobre el epitelio del esófago, algunas veces no es visible en la endoscopia, debido a esto es necesario realizar biopsia y la tinción con lugol, que es útil en la coloración del epitelio escamoso normal que contiene glucógeno, las células anormales no se tiñen debido a que no poseen glucógeno. El carcinoma epidermoide usualmente se localiza en la submucosa en los estadios de inicio y suele llegar a la pared del esófago. La afectación ganglionar es rápida y de apareamiento temprano debido a que la red ganglionar se encuentra en la lámina propia.⁴⁶

Los carcinomas epidermoides son visibles en la endoscopia como una leve elevación en la superficie de la mucosa, en algunos casos se utiliza la cromoendoscopia que se realiza con lugol o azul de toluidina. La biopsia de epitelio esofágico tiene un 90% de probabilidad de acertar en el diagnóstico. El trago de bario como método diagnóstico solo se utiliza cuando no es posible realizar endoscopia o para colocar prótesis por disfagia. La tomografía computarizada se utiliza para estadificación local del tumor y descartar invasión a órganos adyacentes. La resonancia magnética no se emplea en la valoración, pero con la mejoría reciente de los protocolos, con secuencias más rápidas, ha brindado una calidad adecuada en imágenes.^{46, 47}

1.5.3 Cáncer de ano

El cáncer anal es una patología poco frecuente que corresponde hasta un 4% de las malignidades anorectales y un 1.5% del tracto gastrointestinal. El cáncer epidermoide anal puede encontrarse en dos localizaciones anatómicas: El conducto anal en 85% de los casos y el margen anal en 15% de los casos. En los últimos años ha existido un cambio importante en los conceptos de fisiopatogenia del carcinoma de células escamosas del ano ya que antes se creía que su etiología principal era por una inflamación crónica actualmente se sabe que se relaciona con la infección de ciertos serotipos del VPH. Se considera al carcinoma del conducto anal como una enfermedad de transmisión sexual.⁴⁹

1.5.3.1 Fisiopatología

A nivel molecular, el factor más característico en el desarrollo de cáncer epidermoide del ano es el ADN del VPH en los cromosomas de las células epiteliales del canal anal por estos motivos el cáncer epidermoide del ano es actualmente considerado como una enfermedad de transmisión sexual, la cual está estrechamente relacionada con la presencia de verrugas anogenitales, así como con la infección de VPH oncogénico de los subtipos 16, 18 y 31. En personas inmunocompetentes las infecciones ano-genitales por VPH pueden tener regresión espontánea.⁴⁹

Los factores principales involucrados en la transformación maligna de las células epiteliales infectadas por VPH en el canal anal son: La habilidad de las células epiteliales infectadas de escapar de la respuesta inmune mediada por células y la inducción de inestabilidad cromosómica.⁴⁹

Cuando ocurre la integración del ADN del VPH a los cromosomas para que se produzca la neoplasia, se requiere pérdida de la función del gen tumoral supresor (GTS) y otras alteraciones cromosómicas como las deleciones de los cromosomas 3p y 11q y en los brazos de los cromosomas 4p, 11q, 13q y 17q que han sido detectadas tanto en carcinoma cervicouterino como en carcinoma escamoso anal.⁴⁹

1.5.3.2 Factores de riesgo

Los factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de ano son: infección por VPH16, 18 y 31, infecciones por *Clamidia trachomatis* y Herpes, infecciones en hombres por gonorrea y verrugas anogenitales, relaciones sexuales anales, tabaquismo, sexo femenino e inmunosupresión por consumo de fármacos o por trasplante renal.⁵⁰

1.5.3.3 Detección y diagnóstico

La detección clínica más frecuente del carcinoma anal es el sangrado rectal en 45% de los pacientes, hasta un 35% de los pacientes refieren dolor o masa a nivel rectal. Al examen físico debe realizarse un tacto rectal meticolosos para descartar lesiones anales, ganglios linfáticos perirrectales; en mujeres realizar un examen vaginal para determinar el sitio y tamaño del tumor primario, mucosa involucrada, tumores exofíticos o ulcerativos o la presencia de fístula. Es importante valorar la presencia de adenopatías inguinales. El examen ginecológico debe incluir tamizaje por cáncer de cérvix dada la relación entre carcinoma anal y el VPH. En las lesiones se pueden observar papilomas múltiples o solitarios, vascularizados, queratinizados y de color rosa.⁴⁹

Toda lesión encontrada debe tomarse biopsia para la confirmación microscópica del diagnóstico. También es importante la evaluación por medio de TAC o resonancia magnética pélvica para la valoración de nódulos inguinales, compromiso de otros órganos abdomino-pélvicos o enfermedad diseminada.^{49, 50}

1.5.4 Cáncer de Pene

Es un cáncer poco frecuente, con una incidencia global de 0.1 a 0.7 casos por 100 000 hombres. En el mundo se diagnostican 4000 casos nuevos anuales, que representa el 0.5% de todos los cánceres. El 95% son carcinomas de células escamosas de tipo verrugoso, basaloide y escamoso papilar.⁵²

1.5.4.1 Fisiopatología

El carcinoma epidermoide normalmente tiene una diseminación local, por el crecimiento superficial en el glande y en el prepucio, comienza con una lesión primaria papilar, de características exofíticas o úlcera excavada la cual no se resuelve de manera espontánea. Las lesiones ulceradas se asocian a metástasis regional, luego de ese crecimiento, la fascia de *Buck*, brinda una barrera para evitar la infiltración profunda, pero si la enfermedad es diagnosticada de manera tardía puede llegar hasta el cuerpo cavernoso. Cuando hay diseminación hematógena, es evidente la infiltración hasta el interior del cuerpo cavernoso, formando ya una fistula que involucra la uretra.⁵³

La presencia de ganglios linfáticos es un predictor de mal pronóstico del carcinoma epidermoide del pene ya que cuando solo hay ganglios linfáticos prominentes superficiales, es signo de invasión del prepucio, mientras que la afectación total de los ganglios es resultado de infiltración al glande. Los ganglios linfáticos causan inflamación crónica y por consiguiente

necrosis en la piel. Los pacientes sin tratamiento tienen posibilidad de morir en menos de un año.⁵³

1.5.4.2 Factores de riesgo

Entre los factores de riesgo que se han observado destacan: tabaquismo, múltiples parejas sexuales, inflamación crónica del pene, mala condición socioeconómica, fototerapia para enfermedades dermatológicas, condilomas acuminados e infección por VPH6, VPH11, VPH18, VPH45 y VPH56, fimosis y mala higiene ya que provocan que las bacterias como *Corynebacterium esmegmatis* transformen el esmegma a esteroides carcinogénicos.^{52, 53}

1.5.4.3 Diagnóstico y detección

Se debe de evaluar la lesión primaria, ganglios linfáticos regionales y posible metástasis a distancia, por lo que la extracción de biopsia es necesaria. Cuando se evalúa la lesión primaria se debe tomar en cuenta el tamaño de la lesión, localización en el pene, coloración en el tipo histológico, si es única o múltiples lesiones y relación con demás estructuras y coloración. Se pueden observar lesiones papilares en el prepucio del pene parecidos a condilomas acuminados, con aspecto de coliflor, se observa queratinizada y de color rosa. Antes de comenzar tratamiento es esencial el diagnóstico histológico para determinar el grado tumoral.⁵³

La extensión de los ganglios linfáticos afectados se puede determinar por tomografía axial computarizada, la profundidad del tumor es difícil de valorar por imagenología, pero puede establecerse por medio de resonancia magnética nuclear o ultrasonido, aunque la interpretación de estos estudios no sea fácil. Algunos médicos recomiendan biopsia del ganglio centinela, aunque genera controversias debido a la posibilidad de falsos negativos. La metástasis a distancia se puede determinar a través de rayos x de tórax, tomografía axial computarizada, resonancia magnética, gammagrafía ósea o enzimas hepáticas y calcio sérico.⁵³

1.5.5 Cáncer de vulva

El cáncer de vulva o neoplasia vulvar intraepitelial (VIN) ha sido considerada como la lesión que precede al carcinoma escamoso vulvar. Hay dos tipos de carcinoma escamosos vulvar, como en la neoplasia intraepitelial vaginal, la infección por virus del papiloma humano se relaciona a un gran porcentaje de carcinomas escamosos vulvares, el resto es provocado por lesiones precursoras causadas por dermatopatías crónicas.⁵⁴

La neoplasia vulvar intraepitelial se ha caracterizado por ser asintomática y por consiguiente de difícil diagnóstico precoz, debido a esto, existe cierto sesgo en los datos epidemiológicos sobre la incidencia de la neoplasia vulvar. La incidencia registrada es de 2.5 a

3.1 casos por 100 000 mujeres al año, con un ascenso de casos a partir de los 40 años, la edad media registrada al realizar diagnóstico fue de 50 años.⁵⁴

1.5.5.1 Fisiopatología

Hay dos tipos de etiología involucradas en el desarrollo de la VIN:

- Neoplasia vulvar intraepitelial tipo común: Es la causada por los tipos oncogénicos del VPH, en los cuales la mayor parte de los casos se ha detectado el ADN del VPH16. En un estudio multicéntrico en el cual se incluyeron 587 casos de VIN y 1709 casos de carcinoma escamoso de vulva, se evidenció que el ADN del VPH estaba presente en el 86.7% de las VIN. Los tipos de VPH detectados fueron el VPH16 en un 77.3%, el VPH33 en un 10.6% y el VPH18 en un 2.5%. En el 90 % de estos casos, la infección se resolvió en 2 años debido a la respuesta inmunitaria. Se observó que las proteínas E6 y E7 son importantes para el desarrollo de la neoplasia vulvar intraepitelial.⁵⁴
- Neoplasia vulvar intraepitelial tipo diferenciado: Este tipo de VIN no es asociado al VPH y es el menos común. Está relacionado con dermatosis inflamatorias crónicas como el liquen escleroso y el liquen simple crónico. Aunque el proceso para el desarrollo de este tipo de VIN es desconocido, se ha demostrado que hay una sobreexpresión del p53 en más del 80%. El VIN tipo diferenciado tiene más probabilidad de progresar a carcinoma escamoso rápidamente.⁵⁴

1.5.5.2 Factores de Riesgo

Los factores de riesgo para desarrollar cáncer de vulva es la infección persistente por VPH, tabaquismo, edad mayor a 50 años, inmunosupresión y lesiones ulcerativas vulvares extensas.⁵⁴

1.5.5.3 Detección y diagnóstico

La anamnesis, el examen físico ginecológico y vulvoscopía debe ser minuciosa y detallada para las mujeres que consulten por lesiones papilomatosas en el tracto ano-genital o dermatopatías vulvares, o que expresen alguna sintomatología. Es necesaria una exploración de vulva y de la zona perianal, si es posible realizar colposcopia y aplicar ácido acético 5% para identificar lesiones sospechosas y realizar biopsia posteriormente. La biopsia se realiza en lesiones sospechosas pero no es diagnóstica, la confirmación es a través del estudio histológico. Los criterios e indicaciones para realizar una biopsia son: la presencia de lesiones pigmentadas, condilomas acuminados en mujeres con menopausia y cuando hay sospecha de invasión.⁵⁴

1.5.6 Cáncer de vagina

El cáncer de vagina o neoplasia intraepitelial (VaIN) es poco frecuente, en la mayor parte de los casos se presenta como asintomático por lo que es difícil de diagnosticar de manera temprana. En los últimos años la citología de cribado ha facilitado el diagnóstico, con una incidencia de 1% a 3% de las neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC). Se ha evidenciado que la edad promedio de diagnóstico es de 50 años, con un rango variante de edades entre 20 a 80 años.⁵⁵

Debido a que el cáncer de vagina es infrecuente, hay pocos estudios publicados que puedan ayudar a conocer la historia y evolución de este, se estima que aproximadamente el 9-10% de pacientes no serán tratadas.⁵⁵

1.5.6.1 Fisiopatología

Este tipo de cáncer tiene características histopatológicas parecidas a la NIC o neoplasia vulvar intraepitelial, se desarrolla como NIC, pero tienen más predilección por el tercio superior de la vagina. Comparten una fisiopatología y factores de riesgo en común con el cáncer de cérvix.⁵⁵

1.5.6.2 Factores de Riesgo

Los factores que destacan para desarrollar cáncer de vagina son: infección por VPH ya que en el 94% de las VaIN el tipo más frecuentemente detectado es el VPH16, tabaquismo, inmunosupresión, relaciones sexuales a temprana edad, múltiples parejas sexuales, menopausia, histerectomía previa, antecedente de NIC.⁵⁵

1.5.6.3 Detección y diagnóstico

La detección de cáncer de vagina se realiza por medio de la citología y cribado como lo es en el cáncer cervicouterino, se encuentra más frecuente en el tercio superior de la vagina. Debido a la atrofia postmenopausia, la colposcopia se realiza con dificultad por el tejido vaginal redundante, por esta razón, se recomienda tratamiento con estrógenos tópicos 3 semanas antes de realizar el procedimiento. Se aplica ácido acético, mostrando epitelio acetoblancos o en las lesiones de alto grado se evidencia cambios en la vasculatura como algún patrón punteado o en mosaico. El diagnóstico es propiamente anatomopatológico por lo que se debe extraer una biopsia en las áreas más sospechosas, en especial la cúpula vaginal donde es más común la infiltración del cáncer.⁵⁵

Desde su creación las vacunas han ayudado a erradicar distintas enfermedades a lo largo de la historia. Debido a la alta incidencia de cánceres provocados por el VPH se elaboraron 3 vacunas para su prevención, el siguiente capítulo detalla el proceso que se llevó a cabo para la creación de las distintas vacunas contra el VPH y los esquemas utilizados en diferentes lugares del mundo.

CAPÍTULO 2. VACUNA CONTRA EL VPH

Sumario

- Antecedentes
- Elaboración de la vacuna
- Tipos de vacunas contra el VPH
- Esquemas de vacunación propuestos en diferentes países
- Cáncer cervicouterino y vacunación en Guatemala

En este capítulo se describen detalladamente los tres tipos de vacunas contra el VPH, mencionando el proceso de su creación, sus componentes y mecanismos de acción. Además, se describen los esquemas de vacunación propuestos en diferentes países, haciendo énfasis en la vacunación en Guatemala.

2.1 Antecedentes

2.1.1 Descubrimiento de las vacunas

Las vacunas son consideradas como milagros de la medicina moderna. Son preparaciones creadas para producir inmunidad contra alguna enfermedad, por medio de la estimulación y producción de anticuerpos. Puede ser por suspensión de microorganismos atenuados o muertos, o de productos derivados de los mismos microorganismos.⁵⁶

En 1796 la primera vacuna fue creada por el médico inglés Edward Jenner, quien obtuvo la vacuna contra la viruela. El siguiente en continuar la creación de vacunas fue el bacteriólogo Luis Pasteur, inactivando las toxinas de los microorganismos, como lo consiguió con el toxoide tetánico y la difteria. En 1949 fue la famosa edad de oro debido al impulso del cultivo celular. En los años 1970 a 1980 se formularon las vacunas con proteínas purificadas o polisacáridos capsulares.⁵⁶

En el siglo XX la vacunación fue un avance y una de las medidas de alto impacto en salud pública, luego de su creación se ha logrado disminuir la mortalidad por enfermedades infecciosas y la carga de la enfermedad.⁵⁶

2.1.2 Descubrimiento del VPH

En 1842, Domenio Rigoni-Stern, describió por primera vez la transmisión sexual como factor de riesgo para desarrollar cáncer de cuello uterino y en 1907, Giuseppe Ciuffo describió por primera vez las verrugas. Posteriormente Herald Zur en 1983 asoció la infección por VPH como causa de cáncer de cuello uterino; además tomó tejido cervical en grupo de pacientes, logrando aislar en el 60% de muestras el ADN del VPH16.²⁴

Harald Zur Hausen, fue el primer médico investigador en realizar estudios relacionados con el cáncer en Alemania. En el año 1976 logró el aislamiento de virus oncogénicos en tejido cervical, al principio sospechó que la causa de éstos era el virus de Herpes Simple, sin embargo, años después, al no identificar su genoma en las muestras de cáncer de cuello uterino descartó la hipótesis. A través de ensayos de hibridación y restricción logró aislar en diversas muestras de diferentes tejidos, el genoma del VPH y lo clasificó por tipos por 1, 2, 3, 4 y así sucesivamente, para luego ir descubriendo más serotipos.^{24, 56, 3}

En 1980, Lutz Gissman logró identificar el ADN del VPH6 en un condiloma acuminado. De la misma manera se aisló el genoma del VPH11 en una muestra de un papiloma laríngeo. En 1983, aisló el VPH16 y un año después, el VPH18 se descubrió en muestras de pacientes con cáncer de cuello uterino. Se demostró que el 70% de las mujeres con cáncer de cuello uterino presentaban predominancia en estos dos últimos serotipos descubiertos. Gissman continuó el estudio de identificar los mecanismos de respuesta inmunitaria del hospedero contra el VPH. En ese momento no se trabajó en la vacuna, pero sus investigaciones fueron avances para la posterior invención de esta.²⁴

Hausen y Gissman en asociación con la médica, epidemióloga y patóloga originaria de la ciudad de Cali, Colombia, llamada Nubia Muñoz tuvieron un papel importante en la creación de lo que ahora es una medida de prevención primaria contra el cáncer de cuello de cérvix. En el año 2008 Hausen recibió el premio Nobel de medicina por sus aportes.^{24, 56}

Gracias a los aportes científicos de estos médicos, que condujeron al desarrollo de la vacuna contra el VPH se ha convertido en una de las estrategias mundiales para disminuir los casos de cáncer de cuello uterino, pero a pesar de ese avance, continúa siendo la segunda causa de mortalidad en mujeres en el mundo.²⁴

2.2 Elaboración de la Vacuna contra el VPH

El cribado del cáncer de cuello uterino se ha relacionado constantemente con una disminución en la incidencia y mortalidad de esa patología, independientemente de la modalidad precisa de cribado. Los países desarrollados han logrado disminuir la incidencia y la mortalidad por cáncer de cuello uterino en los últimos 40 años en gran medida como resultado de la implementación de la detección citológica con la prueba de Papanicolaou. En los últimos años, las recomendaciones nacionales e internacionales para la detección de cáncer de cérvix se han desarrollado para incluir pruebas de VPH, donde estén disponibles.¹⁷

A pesar de los avances en el conocimiento sobre el cáncer cervical y el diagnóstico efectivo, los programas de detección de cáncer de cuello uterino tienen una eficacia variable que

depende de los recursos disponibles, las estrategias de implementación, la calidad de las pruebas de laboratorio y de patología y la conciencia de la comunidad. Los programas efectivos de pruebas de Papanicolaou y VPH requieren materiales, logística y especialistas costosos para muchos países de ingresos medios, en consecuencia, sus tasas de mortalidad por cáncer cervicouterino son más altas. Incluso en países con infraestructura avanzada y con los programas de detección de cáncer de cuello uterino, el diagnóstico no es preciso por lo que no cumple con los objetivos nacionales, lo que limita el impacto en la incidencia y mortalidad de la enfermedad.¹⁷

Para pasar de la prevención secundaria a la primaria del cáncer cervical, se llevó a cabo la creación de la vacuna contra el VPH, la cual fue aprobada para incorporarse en el calendario de vacunación de los diferentes países del mundo en el año 2006, destinada a las niñas con la finalidad de disminuir la mortalidad por cáncer cervicouterino. La prioridad de los programas de vacunación deberían ser las niñas preadolescentes que aún no han alcanzado la media de edad de inicio de la actividad sexual. No obstante, los datos sugieren que las tasas de cáncer de cuello uterino se reducirían más rápidamente si se vacunara a mujeres jóvenes sexualmente activas, además de las niñas adolescentes, en el marco de programas de rescate.³

2.3 Tipos de Vacuna contra el VPH

En la actualidad se comercializan ampliamente 3 vacunas anti-VPH en todo el mundo, las cuales se fabrican con tecnología recombinante y se preparan a través de proteínas estructurales L1 purificadas, que se unen entre sí para formar cubiertas vacías de un tipo específico de VPH o partículas similares al virus. Esas partículas no contienen material genético viral y por consiguiente carecen de capacidad infectiva.^{57, 58}

Dos de las vacunas, una vacuna tetravalente y una vacuna bivalente, ambas dirigidas a los dos tipos de VPH asociados con la mayor proporción de cánceres cervicales, han estado en el mercado durante varios años. La vacuna cuadrivalente también brinda protección contra los 2 tipos de VPH que se asocian más con las verrugas anogenitales. Recientemente se aprobó una nueva vacuna 9vHPV (nonavalente) que protege contra otros 5 tipos oncogénicos de VPH.⁵⁸

Las vacunas contra el VPH se formulan únicamente para uso profiláctico; no curan una infección ya existente por VPH y no sirven para tratar los signos de la enfermedad causada por el virus. En los mecanismos de protección interviene tanto la inmunidad celular como los anticuerpos IgG neutralizantes.⁴

2.3.1 Vacuna Bivalente (Cervarix) y tetravalente (Gardasil)

Dos vacunas (Cervarix y Gardasil) dirigidas contra el VPH han estado disponibles públicamente durante varios años. Ambas vacunas contra el VPH están compuestas de partículas de la cápside, la proteína L1, similares a las del virus e inducen inmunogenicidad, pero no son infecciosas. Las dos vacunas están diseñadas para prevenir la infección por los VPHs 16 y 18, los dos genotipos que causan el 70% de los cánceres de cuello uterino y lesiones precancerosas de alto grado como neoplasia intraepitelial cervical (NIC) 2 y 3, y una mayor proporción de cánceres de vagina, ano, orofaringe, vulva y pene asociados al VPH.³

La vacuna tetravalente (Gardasil) con el coadyuvante hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo que se dirige al VPH 6, 11, 16 y 18, fue aprobada por *Food and Drug Administration* (FDA) el 8 de junio de 2006 para la prevención del cáncer de cuello uterino y las verrugas genitales (causadas principalmente por los tipos 6 y 11 del VPH). Inicialmente fue dirigida a mujeres de 9 a 26 años y posteriormente en octubre del 2009 a hombres. Fue desarrollada por los laboratorios *Merck Research* y *Sanofi Pasteur MSD*. Esta vacuna ha presentado una eficacia de 96% frente a la infección persistente de VPH, con un 100% de protección frente a NIC 2 y a NIC 3.³

La vacuna bivalente (Cervarix) elaborada por el laboratorio clínico Glaxo Smith Kline dirigida al VPH 16 y 18 fue aprobado por la FDA en octubre de 2009, contiene el coadyuvante AS04, que es un lípido A monofosforilado (MPL 500 mcg) e hidróxido de aluminio (50mcg) para la prevención del cáncer cervical en mujeres de 9 a 26 años. Debido al adyuvante AS04 se atribuye una mejor respuesta inmunológica. Hasta la fecha se ha comprobado una eficacia del 100% frente a la infección persistente del VPH16 y VPH18, 100% en protección frente al NIC.⁵

Las vacunas difieren además de en el adyuvante utilizado (hidrofosfato sulfato de aluminio en la tetravalente y AS04 en la bivalente), en el sistema de producción (levaduras en la tetravalente y en un baculovirus en la bivalente) y en la pauta de administración de la vacuna.^{6, 59}

Según el Dr. Alberto García (*) es recomendable que la vacuna se administre antes del inicio de la vida sexual, entre los 11 y 12 años, incluso es adecuado aplicarla a los 9 años. Sin embargo las mujeres sexualmente también se pueden beneficiar de la vacunación contra el VPH. El Dr. Luis Fernando Lucero (*) indicó que son pocas las consultas para la administración de la vacuna por lo que él la recomienda a pacientes que se realizan Papanicolaou y presentan un resultado normal o con tipificación de VPH “bajo riesgo”. El protocolo para ambas vacunas es una serie de 2 o 3 inyecciones administradas durante un período de 6 meses.^{59, 60}

(*) García A, Dirección General de Docencia, Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala. Entrevista no publicada, 2020.

(*) Lucero L, Instituto Nacional de Perinatología de México, Guatemala. Entrevista no publicada, 2020.

Desde la disponibilidad de la vacuna en 2006, se ha introducido en un número creciente de programas nacionales de vacunación. Estados Unidos, Canadá, Australia y el Reino Unido fueron los primeros en introducir la vacuna, seguidos por otros países europeos y de altos ingresos. Los países de ingresos medios y algunos países de bajos ingresos han introducido la vacuna en los últimos 5 años. En 2012, la Alianza Global para vacunas e inmunización (GAVI) negoció tarifas de 5 dólares por dosis, abriendo la puerta a más países de bajos ingresos para realizar campañas piloto de vacunación. En el año 2013, Guatemala comenzó a desarrollar investigaciones para establecer los beneficios de la introducción de la vacuna contra el VPH para la erradicación del cáncer de cérvix, se realizó un estudio sobre costo-efectividad de la vacuna “*estudio de evaluación PROVAC-CERVIVAC*” apoyado por OPS/OMS, donde se discutió sobre la utilidad y conveniencia de esta inmunización. Posteriormente en el año 2018 fue introducida al esquema de vacunación del Ministerio de Salud. Los mecanismos de vacunación han incluido programas de atención primaria y escolar con tasas variables de éxito y absorción. Para el año 2014, 57 países habían incluido la vacunación contra el VPH en sus programas nacionales de salud.^{59, 60}

2.3.2 Vacuna Nonavalente (9vHPV)

En el año 2006, comenzó el desarrollo de la vacuna contra el VPH Gardasil 9 (9vHPV) llamada Nonavalente que está dirigida a los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH, con el fin de obtener mayor protección frente distintos tipos de cáncer y lesiones precancerosas asociadas al VPH. El desarrollo de esta vacuna fue controversial debido a que fue un reto obtener la composición que brindara una protección alta frente a la enfermedad asociada a los otros 5 tipos de VPH sin perder la inmunogenicidad aportada por la vacuna cuadrivalente.³

Una dosis de 0.5 ml de la vacuna nonavalente (9vVPH) posee una cantidad de proteína L1 por los nueve tipos de VPH que corresponde a 30 mcg de VPH6, 40 mcg de VPH11, 60 mcg de VPH16, 40 mcg de VPH18, 20 mcg de VPH31, 20 mcg de VPH33, 20 mcg de VPH45, 20 mcg de VPH52 y 20 mcg de VPH58, además de 500 mcg de hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo como adyuvante. Las dosis de cada antígeno y adyuvante son más altas a las incluidas en la vacuna tetravalente. El tipo de adyuvante y la concentración son los mismos que se utilizan en las vacunas en contra del virus de la Hepatitis B. Como excipientes poseen cloruro sódico, L-histidina, polisorbato 80 y borato sódico.⁶¹

En diciembre de 2014 fue aprobada por la FDA y en junio del 2015 fue aprobada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA), por lo que comenzó a ser comercializada en Canadá, Estados Unidos, Australia, Austria y Alemania en el año 2016. Posteriormente fue aprobada en otros 24 países europeos, se indicó su uso en mujeres y varones desde los 9 años. La vacuna

nonavalente en mujeres y hombres de 9 a 14 años se administra en dos dosis, colocando la segunda dosis en un intervalo entre 5 a 13 meses después de la primera. Para personas de 15 años en adelante se administra en tres dosis, aplicando cualquiera de los siguientes dos esquemas: 0, 1 y 6 meses o 0, 1 y 12 meses.⁶²

La OMS recomendó la vacuna nonavalente y tetravalente para: mujeres y hombres de 11-12 años pudiendo administrar la vacuna incluso a los 9 años; mujeres de 13 a 26 años y hombres de 13 a 21 años quienes no han sido vacunados anteriormente; hombres de 22 a 26 años quienes presenten inmunocompromiso por diferentes patologías o sean gays, bisexuales también en personas transgénero que no fueron vacunadas anteriormente.⁶¹

Se han realizado estudios e inmunogenicidad en niños, adolescentes y adultos de ambos sexos, de edades de 9 a 26 años y se evidenció que en todos los grupos de edad, el 100% de los vacunados tuvieron tasas de seroconversión para los 9 genotipos después de la última dosis de la vacuna. No se ha comprobado en la actualidad la necesidad de administrar otra dosis de refuerzo para ninguna vacuna.⁶³

2.4 Esquemas de vacunación propuestos en diferentes países

En el momento en el que una vacuna esté registrada para uso en la población, se incluye en el calendario de vacunaciones sistemática de un país o región y se basa en los siguientes criterios: a) carga de la enfermedad (morbilidad, mortalidad, letalidad, incapacidad) en cada país o región, b) seguridad de la vacuna, c) eficacia protectora de la vacuna (valor protector en condiciones ideales de protección), d) efectividad de la vacunación (valor protector en condiciones rutinarias de aplicación en la población), medida mediante estudios epidemiológicos observacionales, e) eficiencia de la vacunación (coste-efectividad y coste-beneficio de la aplicación masiva de la vacuna), y f) potencial teórico de eliminación-erradicación de la infección por la vacunación.⁷

Los criterios b, c y f (seguridad de la vacuna, eficacia protectora de la vacuna y potencial teórico de eliminación de la infección por la vacunación, respectivamente) son universales, no variando de una población a otra. El resto de los criterios son específicos de cada población y explican el por qué los calendarios de vacunaciones sistemáticas no pueden ser universales, sino que deben adaptarse a la situación y necesidades específicas de cada ciudad o región.⁷

Panamá y México fueron los primeros países de Latinoamérica en introducir la vacuna contra el VPH en sus programas rutinarios de vacunación. En América actualmente, el 89.6% de las niñas viven en países en donde la vacuna ya ha sido incluida en el esquema rutinario de inmunizaciones. La Organización Mundial de la Salud reportó que la vacuna más utilizada es la

tetravalente ya que se aplica en 31 de los 40 países que incluyen la vacuna contra el VPH en sus calendarios. La vacuna bivalente, se aplica en 7 de los 40 países y por último la vacuna nonavalente, se aplica en 2 de los 40 países de América.⁶⁴

A continuación, se mencionan algunos países que introdujeron la vacuna del VPH en su esquema nacional: (OPS/OMS).^{64, 65}

2.4.1 Vacunación contra el VPH en África

Debido a que el cáncer de cuello uterino es el más frecuente en África, en mujeres de 15 a 44 años, afectando cada año a 500.000 mujeres y matando a la mitad de ellas, se creó la Cumbre Africana contra el Cáncer cervical y con la ayuda de Gavi se introdujo la vacunación contra el VPH, desde el año 2013, en 9 países a sus programas de vacunación: Botsuana, Kenia, Mauricio, Ruanda, Seychelles, República Sudafricana, Mozambique y Uganda. En el año 2014, la vacunación contra el VPH también fue dirigida a hombres de 15 a 24 años, previo al inicio de la actividad sexual.⁸

2.4.1.1 Mozambique

En el distrito de Mahinca de Mozambique se reportó una prevalencia de infecciones por VPH del 75.9%, los tipos encontrados de VPH fueron 51 y 35, siendo el 16 y 18 los más comunes. Debido al apoyo técnico al Ministerio de Salud de Mozambique, la estrategia incluyó a niñas de 10 años de escuelas primarias. Se incluyó en el esquema 3 dosis ampliando la cobertura hasta el 79.3%.⁸

2.4.2 Vacunación contra el VPH en Norteamérica

2.4.2.1 Canadá

En el año 2007, Canadá introdujo la vacuna contra el VPH en su programa nacional de vacunación, comenzando con las mujeres de 9 a 15 años. Los esquemas de vacunación variaron según la provincia y el territorio, aunque la mayoría de provincias siguieron el esquema de 0, 2, 6 meses.⁶⁴

El *National Advisory Committee on Immunization* (NACI) en Canadá determinó la inmunogenicidad de tres dosificaciones de la vacuna contra el VPH por lo que se implementó en 3 provincias: Quebec, British Columbia y Nova Scotia, que establece un esquema de 0, 6 y 60 meses.⁶⁶

Las razones del cambio de esquema son:

- La inducción por anticuerpos proporcionados por la vacuna es más alta que la que es provocada por la exposición natural.
- La respuesta que poseen las niñas de 9 a 11 años es parecida a la obtenida en mujeres de 16 años a 26 años.
- Canadá realiza constantemente investigaciones para comprobar eficacia por este esquema.
- Debido a las investigaciones realizadas por este país, se determinó que la tercera dosis será en el momento del inicio de las relaciones sexuales.
- Determinaron que la dosis aplicada 5 años después, tuvo una respuesta de anticuerpos más alta que la presentada en la vacunación primaria, mismo estudio realizado para la vacuna de la Hepatitis B.⁶⁶

Es importante mencionar, que la vacuna tetravalente está disponible en este país para hombres de 9 a 26 años y en mujeres hasta los 45 años. Las edades objetivo y los esquemas varían según la provincia de Canadá.⁶⁵

2.4.2.2 Estados Unidos

En el año 2006, Estados Unidos recomendó la vacuna tetravalente (Gardasil) contra el VPH a niñas de edades entre 11 y 12 años hasta los 26 años edad. En el 2009, se inició la vacunación en varones de 11 a 26 años. En el año 2014, la FDA aprobó la vacuna nonavalente (9vHPV) para mujeres y hombres de 9 a 26 años, con un esquema de 3 dosis. Actualmente la vacuna está disponible para mujeres de edades entre 9 a 45 años. El programa de vacunación recomendó 2 dosis, si la primera se aplica antes de los 15 años y 3 dosis si la vacuna se aplica después de los 15 años.^{67, 68}

2.4.3 Vacunación contra el VPH en Latinoamérica

2.4.3.1 México

México inició el programa de vacunación en el año 2008, en algunos municipios con la vacuna tetravalente. En niñas de 12-16 años alcanzó en la primera dosis coberturas del 98% y del 81% en terceras dosis.⁶⁹

Este país realizó en 2009 un cambio de pauta en niñas de 9-12 años con un calendario de dos dosis separadas por seis meses con una tercera dosis a los cinco años. Las coberturas para primeras y segundas dosis con esta nueva pauta a escala regional son del 85% y 67%,

respectivamente. En octubre de 2012 se amplió el programa con la nueva pauta al ámbito nacional para las niñas de nueve años realizándose en los colegios.⁶⁹

2.4.3.2 Argentina

Argentina introdujo la vacuna contra el VPH en su esquema básico de inmunizaciones, comenzando con la vacuna bivalente desde el año 2011. Posteriormente en enero del año 2014, reemplazaron dicha vacuna por la tetravalente.⁷⁰

En el esquema básico de vacunación se incluyeron a mujeres y varones de edades entre 11 a 26 años y a pacientes portadores del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) que oscilaran entre esas edades. Se estableció un esquema de 3 dosis, la segunda dosis, 2 meses después de la primera y la tercera dosis luego de 6 meses.⁷⁰

2.4.3.3 Costa Rica

Debido a que en este país se diagnostica cada día un caso nuevo de cáncer de cérvix y cada 3 días se reporta una muerte por esta causa, el 3 de Junio de 2019 se introdujo en Costa Rica la vacunación contra el VPH en el calendario básico de inmunizaciones. Se realizaron actividades en distintos establecimientos educativos para niñas de 10 años. Se explicó a los padres de familia que el esquema utilizado consta de 2 dosificaciones, la segunda dosis aplicada 6 meses luego de la primera.⁷¹

El 24 de Julio del 2019, luego de un mes de la introducción de la vacuna contra el VPH, el Ministerio de Salud de Costa Rica reportó una cobertura del 59% en la población objetivo, que incluía a niñas de 10 años de establecimientos públicos y privados. Mencionaron que 37 familias se habían negado a que les aplicara la vacuna a sus hijas, pero el Ministerio de Salud intervino dando un adecuado plan educacional y logró vacunar a todas las niñas.⁷²

2.4.3.4 Honduras

La vacunación contra el VPH se implementó en el primer cuatrimestre del 2016 a nivel nacional, el personal de salud aplicó la vacuna, teniendo en cuenta estos aspectos:⁷³

- Se realizó en cada establecimiento educativo un censo de niñas que tuvieran 11 años.
- Cronograma de vacunación en los establecimientos educativos con la participación del distrito de salud y dirección departamental.
- Se reunió a los padres de familia de niñas de 11 años con el fin de plantear la estrategia de vacunación contra el VPH. Si en dadas circunstancias, los padres de familia o tutores negaran la vacunación contra el VPH, se solicitó por escrito las razones del rechazo.

- Se envió un consentimiento informado a padres o tutores de que sus hijas serían vacunadas contra el VPH, con el esquema de dos dosis, de no estar de acuerdo, notificarlo por escrito.
- Colaboración del personal de salud y de los maestros de grado.⁶⁵

Posterior a esto, se realizó una monitorización para evaluar la cobertura de la vacunación contra el VPH en este país.⁷³

2.5 Cáncer cervicouterino y la vacunación contra el VPH en Guatemala

En Guatemala, el cáncer cervicouterino es el de mayor incidencia y mortalidad entre mujeres, afecta principalmente a las de escasos recursos teniendo efectos devastadores en las comunidades con un alto costo humano, social y económico. El Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) ha trabajado en acciones de fortalecimiento para la prevención y control del cáncer cervicouterino desde 1950. A pesar de las múltiples iniciativas generadas para la prevención del cáncer cervicouterino, la carga de la enfermedad sigue siendo muy elevada en el país.^{14, 74}

Según estimaciones del Atlas Global de cáncer en el 2008, el cáncer más frecuente en mujeres fue el de cérvix, con una tasa de incidencia de 30.5 por 100 000 habitantes. Además, se estimó que en Guatemala el cáncer de cérvix es la tercera causa de muerte por cáncer en mujeres mayores de 30 años, correspondiendo al 50% de neoplasias femeninas.⁷⁴

De acuerdo con el Sistema Gerencial en Salud (SIGSA) del MSPAS, en el 2012 se registraron 254 casos nuevos de cáncer cervicouterino. Por su parte, el registro hospitalario de cáncer del Instituto Nacional de cancerología (INCAN) registró 904 casos nuevos de cáncer en el 2012 mientras que en el 2013 se registraron 315 casos en la red de salud pública del país. Este tipo de cáncer es el más frecuente de detección en mujeres en esta institución.⁷⁴

En el *Análisis de Situación en Salud* realizado en el 2016, el cual permitió explicar el perfil salud-enfermedad de la población, Guatemala presentó 12 casos de cáncer cervicouterino por cada 100 000 habitantes. El área en donde más se identificaron casos fue en la región norte de Petén con 157 casos por 100 000 habitantes; en esta área de salud la diferencia del riesgo es de 12 veces más comparado con el resto del país. La distribución no es generalizada en todo el país sin embargo, Petén ha presentado la mayor cantidad de casos en los últimos años.⁷⁵

Según el INCAN, un elevado porcentaje de pacientes son diagnosticados en el estadio II y III, aproximadamente 67% del total de casos. Según las rutas críticas, el manejo clínico de cáncer a partir del estadio IIA, es quimioterapia/radioterapia. Considerando que se realice

radioterapia al 67% de los 1530 casos. El costo total para la provisión de servicios a 1025 pacientes es de aproximadamente dos millones de quetzales. También es importante analizar los costos individuales en que incurren las pacientes cuando tienen que pagar su tratamiento para cáncer cervicouterino.¹⁴

Por el impacto anteriormente mencionado el fundamento de la promoción de la salud y la prevención del cáncer cervicouterino radica en la participación efectiva y concreta de la mujer, la comunidad y el sistema de salud, quienes deben establecer prioridades y tomar decisiones para la elaboración e implementación de estrategias, tomando en cuenta las diferencias culturales, creencias y costumbres que favorezcan la preservación de la salud en las comunidades, ya que este tipo de cáncer tiene la característica de ser totalmente prevenible si se establecen los mecanismos eficaces para su prevención y detección temprana.^{14, 74}

La mayoría de los factores de riesgo implicados en el cáncer cervicouterino son modificables mediante la promoción de la salud y prevención primaria. En el año 2013, Guatemala comenzó a desarrollar investigaciones para establecer los beneficios de la introducción de la vacuna contra el VPH para la erradicación del cáncer de cérvix. Se realizó un estudio sobre costo-efectividad de la vacuna “*estudio de evaluación PROVAC-CERVIVAC*” apoyado por OPS/OMS, donde se discutió sobre la utilidad y conveniencia de esta inmunización, además de recomendaciones del esquema y potenciales cohortes a inmunizar. El informe concluyó que la introducción de la vacunación contra el VPH es costo-efectiva y que traería beneficios a corto y largo plazo en las mujeres que se vacunen.⁷⁶

En el año 2017 se incluyó la vacuna Gardasil en el calendario de vacunación ya que el Congreso de la república asignó veinte millones de quetzales (aproximadamente \$ 2 800 000) para la introducción de la vacunación contra el VPH en el país. Un año después el Ministerio de Salud de Guatemala invirtió cuarenta y cinco millones de quetzales (\$ 5 500 000) para comprar más de 600 000 dosis de la vacuna Gardasil y administrarlas en 339 591 niñas de 10 años en cada establecimiento educativo, con el esquema de 0 y 6 meses entre cada dosis.⁷⁶

En la práctica privada, además de la Gardasil también se administra la vacuna Cervarix, lo que implica que se dispone tanto de la vacuna tetravalente como de la bivalente. Sin embargo, la vacuna nonavalente no se aplica en ninguna institución de salud del país; la encargada de la distribución de vacunas en Guatemala del laboratorio clínico Merk & Co, Evelyn Gómez (*) indicó que Merk S.A aún no tiene acuerdos estipulados con Guatemala o Latinoamérica para que la vacuna nonavalente ingrese a estos países, debido a que Estados Unidos y Canadá poseen todas las vacunas fabricadas.⁷⁵⁻⁷⁷

La vacuna contra el Virus de Papiloma Humano (VPH) desde su introducción a nivel nacional se ha considerado una importante herramienta para prevenir el cáncer cervicouterino, de vagina, ano, orofaringe, vulva y pene; con la finalidad de tener un impacto positivo en la disminución de la carga y el costo de la enfermedad en el país.¹⁷

Desde la creación de las vacunas contra el VPH, un aspecto fundamental es determinar los beneficios que aportan a las personas vacunadas por lo que se llevaron a cabo varios estudios para valorar su eficacia, inmunogenicidad, efectividad y protección en mujeres y hombres con diferentes rangos de edad, los estudios y sus resultados se detallarán en el siguiente capítulo.

CAPÍTULO 3. BENEFICIOS DE LA VACUNA CONTRA EL VPH

Sumario

- Eficacia de la vacuna bivalente y tetravalente
- Eficacia de la vacuna nonavalente o 9vHPV
- Efectividad e impacto de los programas de vacunación
- Protección de la vacuna contra diferentes tipos de cánceres

En este capítulo se describe la eficacia de las vacunas contra el VPH, los estudios que se realizaron para comprobar su inmunogenicidad, seguridad, efectividad y protección. Además, se describe el costo e impacto de la vacunación, tendientes a la reducción de casos de distintos tipos de cáncer en hombres y mujeres.

3.1 Eficacia y duración de la vacuna contra el VPH

3.1.1 Eficacia y duración de la vacuna bivalente (Cervarix) y tetravalente (Gardasil)

Tanto Cervarix (vacuna bivalente) como Gardasil (vacuna tetravalente) son vacunas de subunidades no infecciosas compuestas principalmente por partículas similares al virus (VLP). Las VLP se auto-ensamblan espontáneamente a partir de copias de L1, la proteína estructural principal del virus. Aunque denominadas “similares al virus”, las VLP son partículas completamente no-infecciosas y no-oncogénicas, ya que no contienen ADN del genoma viral, necesario para desarrollar este tipo de actividad. Las vacunas VLP se basan en la formación de una estructura que se asemeje lo suficiente a la cápside real del virus como para inducir una respuesta de anticuerpos que posteriormente sea capaz de reaccionar e inactivar el virus auténtico. Ambas vacunas han demostrado ser altamente eficaces para prevenir un amplio abanico de cuadros clínicos en mujeres jóvenes (15 a 26 años), desde infecciones cervicales persistentes hasta NIC3 (Neoplasia intraepitelial cervical) en mujeres para el tipo de VPH correspondiente en el momento de la vacunación.⁷⁸

Para el proceso de autorización de la vacuna Cervarix y Gardasil, se realizaron estudios en mujeres donde se reportó que la eficacia de las vacunas bivalente y tetravalente frente a la prevención de lesiones cervicales causadas por el VPH es del 100%. Las vacunas están indicadas para uso profiláctico, debido a esto se prefiere la administración de las vacunas antes del inicio de la vida sexual. Sin embargo, durante la evaluación de cada vacuna en estudios de Fase III, se realizó una comparación en la respuesta de anticuerpos respecto a la edad. Se

observó que las respuestas de anticuerpos contra el VPH en personas de 9 a 15 años fueron mayores a las obtenidas en personas de 15 a 26 años.⁷⁸

Se revisaron los principales resultados de los ensayos clínicos de las vacunas Cervarix y Gardasil contra el virus del VPH publicados hasta julio del año 2013. Los ensayos evaluados se engloban en dos categorías: estudios de eficacia con variables de desenlace virológicas y clínicas y estudios puente de inmunogenicidad cuyas variables de desenlace se limitaron a la seguridad y los títulos séricos de anticuerpos anti-VLP (partículas similares al virus). Los ensayos clínicos de Gardasil fueron realizados por la casa farmacéutica *Merk & Co. Inc.* y *Whitehouse Station* de Estados Unidos y los ensayos clínicos de Cervarix fueron realizados por: *GlaxoSmithKline Biologicals*, *Rixensart*, Bélgica. Se tomaron en cuenta dos pequeños estudios de fase II de eficacia y tres estudios de fase III relativamente grandes. Todos ellos son ensayos aleatorizados, de doble ciego, con uso de placebo en el grupo control y realizados en mujeres jóvenes (media de edad, 20 años) excepto los ensayos *VIVIANE* y *FUTURE II* que incluyeron a mujeres de más de 25 años y de 24 a 45 años, respectivamente. Las participantes fueron reclutadas en múltiples centros de Europa, Norteamérica, Sudamérica, Asia y Australia.⁹

Con el objetivo primario de evaluar la inmunoprolifaxis, en los ensayos de eficacia se estableció como criterio de exclusión un número determinado de parejas sexuales a lo largo de la vida, cinco o más para la vacuna cuadrivalente y siete o más para la vacuna bivalente, para reducir el porcentaje de mujeres con exposición previa a una infección genital por el VPH. Sin embargo, no se excluyó ni de la aleatorización ni de la vacunación a mujeres con infección prevalente, determinada como la presencia de ADN del VPH en el tracto genital, ni con evidencia de exposición en el pasado, medida por la presencia de anticuerpos anti-VLP en suero.⁹

Los resultados publicados en los ensayos se presentaron en varios tipos de análisis, incluyendo el análisis por protocolo (PPE/ATP-E), con el objetivo de evaluar la eficacia de la vacuna en condiciones adecuadas de administración en mujeres para los tipos de VPH relevantes y durante todo el periodo de administración de la vacuna. Por intención de tratar modificada (MITT/TVC-E), con el objetivo de evaluar la eficacia de la vacuna en condiciones reales de administración en mujeres para los tipos de VPH relevantes al inicio de la vacunación y el análisis por intención de tratar (ITT/TVC), con el objetivo de evaluar la eficacia de la vacuna en condiciones reales de administración en todas las mujeres, con o sin VPH al inicio de la vacunación.⁹

Vacuna Gardasil o tetravalente

En los análisis finales de mujeres susceptibles al genotipo relevante (MITT) se pudo observar una alta eficacia del 100% de Gardasil frente a NIC3 relacionado con los tipos de VPH que cubre la vacuna. Como era de esperar, la eficacia fue considerablemente menor en el análisis por intención de tratar (ITT), del 45,1%, puesto que este análisis incluye mujeres con infección prevalente al inicio y las vacunas VLP frente a VPH no inducen la regresión de infecciones ya establecidas. La eficacia frente a NIC3 fue notablemente menor en los análisis que no tenían en cuenta el tipo de VPH: 43% en la cohorte MITT y 16.4% en la cohorte ITT. Una eficacia mayor del 95% y del 75% se observó para neoplasia intraepitelial vulvar (VIN2/3) o neoplasia intraepitelial vaginal (VaIN2/3+) y verrugas genitales en las cohortes MITT y ITT respectivamente.⁹

La eficacia para estas variables clínicas fue también elevada en los análisis sin tener en cuenta el tipo de VPH, reflejando la predominancia de los VPH 6, 11, 16 y 18 en las lesiones genitales externas de las mujeres jóvenes. La disminución en las tasas absolutas fue particularmente alta en las verrugas genitales externas de las mujeres jóvenes: 0.8 casos por 100 mujeres al año (se pasó de una tasa de 1.0 a 0.2 casos en la cohorte MITT y de 1.2 a 0.4 casos por 100 mujeres-año en la ITT, independientemente del tipo de VPH). Esta disminución es debida a la alta incidencia de verrugas genitales y su progresión relativamente rápida desde infección incidente a enfermedad clínica. Este último hallazgo confirma las observaciones de estudios preliminares de efectividad que muestran la disminución de las verrugas genitales como el primer beneficio sustancial en la salud después de la administración de Gardasil en sus programas poblacionales de vacunación con altas coberturas.⁹

La eficacia clínica de la vacuna Gardasil en precursores de cáncer cervical se evaluó en los ensayos *FUTURE I* y *II* (Mujeres unidas para reducir unilateralmente la enfermedad endo / ectocervical), que fueron financiados por Merck, el fabricante de la vacuna. En el ensayo *FUTURE I* la vacuna presentó un 100% de eficacia en la protección contra el desarrollo de lesiones NIC2 y NIC3 en mujeres que no tenían VPH. En el ensayo *FUTURE II*, un estudio fase III, aleatorio, prospectivo, doble ciego, controlado en 12 167 mujeres de 15 a 26 años para recibir 3 dosis de la vacuna tetravalente, administrado en el día 1, al segundo mes y al sexto mes. El criterio que se utilizó para valorar la eficacia de la vacuna fue la prevención de NIC 2 y 3, el adenocarcinoma in situ relacionado a VPH16 y 18. El grupo de mujeres fueron sujetas a seguimiento por 3 años luego de recibir la primera dosis de la vacuna o placebo, el cual un grupo de 10 565 mujeres que se sometieron al azar la vacuna previno el 98% de lesiones de alto grado relacionadas al VPH16 y 18. En el grupo de las mujeres que recibieron el placebo, 42 mujeres desarrollaron NIC2, NIC3

y adenocarcinoma in situ asociado a VPH16 y 18. El estudio concluyó en que las mujeres que no habían sido previamente infectadas por VPH16 y 18, tuvieron una incidencia menor de lesiones cervicales de alto grado, relacionada con las que recibieron placebo.⁷⁹

Según el informe de utilidad terapéutica de las vacunas frente al Virus del Papiloma Humano, realizado en el 2015, por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para Personal Sanitario, se desconocen los niveles mínimos de anticuerpos que están asociados a la protección para las vacunas contra el VPH ya que el cáncer cervicouterino puede aparecer hasta diez años después o más por lo que no se utilizó el cáncer cervicouterino como criterio de evaluación y autorización en los estudios de eficacia de las vacunas contra el VPH.⁸⁰

La vacuna tetravalente, ha mostrado que hay 90% de eficacia en la prevención de verrugas genitales asociadas a los tipos de VPH6, VPH11, VPH16 y VPH18. También se han reportado datos de inmunogenicidad, eficacia y seguridad en hombres, similares a los obtenidos en mujeres. Gardasil también ha demostrado alta protección en mujeres frente a verrugas genitales y neoplasia vulvar/vaginal; y en hombres frente a infección incidente, verrugas genitales y casos de neoplasia intraepitelial anal (AIN) asociados a los tipos de VPH de la vacuna.⁸⁰

Los resultados de los ensayos clínicos muestran que la vacuna tetravalente es ciento por ciento eficaz en la prevención de lesiones precancerosas y verrugas genitales producidas por los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH. El modelo asume una reducción de aproximadamente el 35% de NIC 1, el 55% de NIC 2 y 3, el 75% de cáncer cérvico uterino y el 90% de las verrugas genitales. La duración de la protección probablemente sea para toda la vida, sin necesidad de una dosis de refuerzo, según los datos de eficacia a 5 años y de presencia de memoria inmunológica.⁸⁰

Vacuna Cervarix o bivalente

A lo largo de los años, se han publicado múltiples estudios mostrando la evidencia científica sobre el perfil de eficacia y seguridad de la vacuna bivalente frente al VPH a través de ensayos clínicos fase II y fase III, a continuación se describen los más mencionados.⁸¹

El primer estudio publicado en el año 2009, llamado *PATRICIA (Papilloma Trial against Cancer In young Adults)* es un ensayo fase III, aleatorizado, doble ciego controlado en mujeres de 15 a 25 años que fueron vacunadas en 3 dosificaciones, la segunda dosificación al mes de la primera y la tercera dosis 6 meses después, se realizó un análisis de acuerdo al protocolo de cohorte que evidenció eficacia respecto al NIC3 del 100% para los tipos oncogénicos VPH 16 y VPH 18. La eficacia frente al NIC3 descendió en el 45.7% en las mujeres con infección persistente asociada a VPH en el inicio del estudio. Hubo una disminución absoluta en las tasas de

enfermedad en un 0.13 casos por cada 100 mujeres al año en la cohorte. La vacuna bivalente mostró una eficacia en la Neoplasia intraepitelial vulvar 1 (VIN1+) asociado al VPH16 y VPH18 en el 75.1% en el grupo que se analizó por protocolo y en el 73.1% en el análisis por intención de tratar.⁸¹

El estudio *PATRICIA* concluyó que la vacuna bivalente, brindó protección contra la NIC2 relacionadas a VPH16 y18, así como lesiones de tipos de VPH que no cubría la vacuna como el VPH31, 33 y 45. Estos 5 tipos son los responsables del 82% de todos los casos de cáncer de cérvix. Por lo que la vacunación contra el VPH tiene la capacidad de reducir significativamente la incidencia de cáncer de cérvix y las lesiones precancerosas.⁸¹

El estudio le dio seguimiento 6 años después a un subgrupo de 776 mujeres no infectadas por el VPH, donde la vacuna Cervarix demostró una eficacia del 95,3% para la prevención de la infección incidente con el VPH 16 y 18, la eficacia del 100% para la prevención del VPH 16 y 18 asociado a NIC2+, y 71.9% de eficacia para la prevención de cualquier lesión NIC2+. A los 9 años de seguimiento de un subgrupo de la misma cohorte, la vacuna tenía una eficacia del 100% para la prevención del VPH 16 y 18 incidentes.⁷⁹

En el estudio *VIVIANE* que fue publicado en el año 2014, llamado “*Eficacia de la vacuna frente al virus del papiloma humano en mujeres mayores a 25 años*” en el cual se aplicó la vacuna bivalente a mujeres sanas mayores de 25 años, las participantes fueron categorizadas en 3 grupos de edad, de 26-35 años, 36-45 años y 46 años en adelante. El objetivo principal del estudio fue comprobar la eficacia de la vacuna, en mujeres que tenían diagnóstico de infección persistente o NIC1 relacionada con VPH16 y VPH18. Se realizó un análisis siguiendo un esquema de vacunación de tres dosis que tenían resultado de citología normal o de bajo grado al comienzo del estudio, sin antecedentes de enfermedad asociada al VPH. El tiempo de seguimiento fue de 40 meses.⁸²

Según los resultados se evidenció que la vacuna fue eficaz significativamente en quienes tenían infección persistente o NIC1 asociado al VPH16 y VPH18 (81.1%, 97.7%) y en la cohorte vacunado con el protocolo para la eficacia en mujeres que no tenían antecedentes de VPH y con citología normal fue de 82.9%. Todas las mujeres que eran seronegativas al comienzo, luego de la vacunación fueron seroconvertidas por el VPH16 y VPH18 en el séptimo mes, 1 mes después de la tercera dosis en la cohorte del protocolo. Así mismo todas las mujeres fueron seropositivas hasta el mes 48 para el VPH16 y VPH18. La cantidad de anticuerpos fue mayor en mujeres que fueron inicialmente seropositivo que en aquellas que fueron inicialmente seronegativo.⁸²

El estudio *VIVIANE* concluyó en que los resultados mostraron la eficacia de la vacuna bivalente frente a la infección y anomalías citológicas asociadas al VPH16 y VPH18 e incluso mostró eficacia frente a los tipos VPH31 y VPH45 relacionadas a Adenocarcinomas.⁸²

Otro estudio llamado *Costa Rica Vaccine Trial*, realizado para evaluar la vacuna bivalente, tuvo como objetivos analizar la eficacia de la vacuna para prevenir la NIC2+ asociado a la incidencia de infecciones cervicales relacionadas a la VPH16 y VPH18. Los objetivos secundarios de este estudio fue evaluar la eficacia de la vacuna frente a NIC2+ relacionados con la incidencia de infecciones cervicales por otro tipo oncogénico de VPH para analizar la duración y protección frente a estos tipos de VPH.⁸³

Se incluyeron 7 466 mujeres sanas con edades entre 18 a 25 años, de las cuales 5 312 mujeres se incluyeron en el protocolo de análisis de eficacia. Los tipos de VPH se examinaron a través de PCR de muestras citológicas y la inmunogenicidad se examinó a través de ELISA. Se confirmó la alta eficacia de Cervarix frente la infección persistente por VPH 16 y 18, 90.9% en la cohorte ATP (eficacia de la vacuna en condiciones idóneas de administración para los tipos de VPH relevantes) y de 49.0% en la ITT (eficacia de la vacuna en condiciones reales de administración con o sin VPH al inicio de la vacunación), resultados muy similares a los obtenidos en el ensayo *PATRICIA*. La eficacia frente a la infección persistente por VPH 16 y 18 al año en el análisis ITT pasaba de 68.9% en las mujeres de 18-19 años a 21.8% en las de 24-25 años. Estos datos de eficacia sugieren que el beneficio de la vacunación es máximo cuando se administra a mujeres jóvenes antes del inicio de su vida sexual.^{9, 83}

El estudio concluyó en que la vacuna fue 89.8% eficaz frente a VPH16 y VPH18 relacionados al NIC2+. Así mismo, reportaron un perfil aceptable de seguridad y una carga alta de anticuerpos luego de la vacunación. Cervarix ha demostrado adicionalmente protección frente a infecciones anales y de la cavidad oral por los tipos de VPH vacunal.⁹

3.1.1.1 Eficacia profiláctica frente a tipos de VPH no vacunales

Gardasil y Cervarix han demostrado evidencia de diversos grados de protección cruzada frente a genotipos de VPH no vacunales. La protección cruzada frente a tipos no vacunales es de especial importancia ya que los tipos de VPH no incluidos en las vacunas se asocian aproximadamente con el 30% de los cánceres cervicales. Por ejemplo la NIC 2 y NIC 3 es causada por 10 tipos de VPH distintos a los que cubre la vacuna tetravalente por lo que se evaluó la protección que brindaba Gardasil en un estudio fase III combinado, luego de un seguimiento de aproximadamente 4 años. Se demostró que los tipos de VPH relacionados filogenéticamente con el VPH16 (tipo 31) y con el VPH18 (tipo 45) habían disminuido su incidencia. Tanto Gardasil

como Cervarix presentaron protección significativa frente a tipos de VPH relacionados filogenéticamente con VPH 16 (especie A9), del 21,9% y 27,6% respectivamente. Cervarix demostró eficacia significativa frente a tres tipos A9: VPH 31, 33 y 52, mientras que Gardasil demostró eficacia significativa frente al VPH 31.⁸⁴

Los siguientes tipos oncogénicos principales asociados con el cáncer cervical invasivo después del VPH 16 y 18 son los tipos de VPH 31, 33, 45, 52 y 58. La vacuna Cervarix ha demostrado protección contra estos tipos oncogénicos de VPH no vacunales, con un 31,5% de eficacia en la prevención de lesiones NIC 2 asociadas. En el estudio de Costa Rica, se demostró protección cruzada a los 4 años de seguimiento contra la infección por VPH 31, 33 y 45, con una eficacia del 51,3% en mujeres sin VPH y del 45,2% en todas las mujeres, independientemente del estado inicial de infección por VPH. A los 9,4 años de seguimiento, la vacuna Cervarix continuó demostrando eficacia contra el VPH 45 incidente, pero no contra otros tipos de VPH no vacunados.⁷⁹

Cervarix, pero no Gardasil, también demostró protección significativa frente a infección por las especies A7 (relacionadas con VPH18). Especialmente, Cervarix proporcionó una protección relativamente fuerte frente a VPH45, del 79%. La eficacia de Cervarix fue significativamente mayor para la infección persistente asociada a VPH 31 (77,1% para Cervarix vs 46,2% para Gardasil), infección persistente asociada a VPH 45 (79,0% vs 7,8%), NIC2+ asociado a VPH 33 (82,3% vs 24,0%) y NIC2+ asociado a VPH 45 (100% vs -51,9%). La evaluación de la protección cruzada frente a lesiones es complicada puesto que muchas mujeres presentan infección por más de un tipo de VPH. Aparte las infecciones por VPH 16 y 18 tienden a progresar más rápido a NIC que el resto de tipos. Por tanto, la eficacia frente a infecciones y lesiones asociadas a los tipos de VPH 31, 33 y 45 fue mayor para Cervarix que para Gardasil.⁹

Con un seguimiento a largo plazo, se ha observado que la eficacia frente a infección persistente por VPH 31 y 45 en los ensayos de Cervarix parece ir disminuyendo con el tiempo. La duración de la protección cruzada es crucial para evaluar el impacto poblacional de las actuales vacunas VPH frente a tipos no vacunales, pero todavía son necesarios más datos para establecer la duración de esta protección cruzada.⁹

3.1.1.2 Eficacia en mujeres con exposición previa a los tipos vacunales

En las mujeres jóvenes que se incluyen en las campañas de rescate hay que considerar la seguridad y la eficacia de las vacunas VPH después de tener una infección por VPH16 o 18. Por ejemplo en *PATRICIA*, al inicio del estudio el 7% de las mujeres eran positivas para ADN cervical por VPH16 o 18 y el 19% tenían evidencia serológica de infección por VPH16 o 18. En

el *FUTURE I y II* combinados, el 19.8% de las mujeres tenía serología positiva para VPH 6, 11, 16 o 18 al inicio y un 26,8% eran positivas para PCR-ADN o serología por alguno de los tipos vacunales. Es importante destacar que las medidas serológicas de exposición previa a las infecciones genitales por VPH infraestiman sustancialmente las tasas reales de exposición previa a la infección, puesto que no todas las mujeres con evidencia de infección cervicovaginal seroconvierten ni todas las que seroconvierten mantienen los títulos a lo largo del tiempo.⁹

Los estudios muestran como la infección prevalente por algún tipo de VPH no impide la inducción de protección por parte de la vacuna frente a la infección incidente por otro tipo de VPH. También parecen indicar que las respuestas de anticuerpos a la infección natural no protegen completamente a las mujeres de la reinfección, al contrario de los anticuerpos inducidos por la vacunación. Esta diferencia en la protección es probablemente debida a una generación de títulos de anticuerpos mucho menor por la infección natural.⁸⁵

La mayoría de los controles seronegativos que posteriormente positivizaron para VPH tenían títulos de anticuerpos por debajo de la media. Se observó que aquellas mujeres con títulos de anticuerpos mayores al inicio estaban mayormente protegidas de la infección incidente que aquellas con títulos bajos. Las tasas de ataque son de dos a cinco veces más bajas en seropositivas respecto a las seronegativas, sugieren que los anticuerpos inducidos por la infección natural juegan un rol fundamental en la protección frente a la reinfección o puede ser que sean un marcador de inmunidad celular.⁸⁵

3.1.1.3 Eficacia terapéutica

Aunque las vacunas VLP (partículas similares al virus) fueron diseñadas específicamente para generar anticuerpos neutralizantes y, con ello, prevenir la infección, también se mostró que inducían respuestas inmunocelulares a la L1 en modelos animales y en algunos ensayos clínicos. Por lo tanto, es de interés examinar si las vacunas lograrían inducir la regresión de infecciones o lesiones genitales causadas por el VPH.⁹

Se examinó la actividad terapéutica de Cervarix en un análisis secundario del ensayo costarricense. No se detectaron diferencias significativas en la tasa de remisión de infecciones prevalentes por el VPH 16 o 18 en el grupo que recibió la vacuna VLP frente a los controles a los 6 ó 12 meses después de la primera vacunación. La vacuna tampoco indujo la remisión de infecciones genitales por otros tipos del VPH.⁹

La actividad terapéutica de Gardasil también fue examinada en el ensayo *FUTURE II*. No se encontraron diferencias significativas en la tasa de progresión de infecciones prevalentes por

el VPH 16 o 18 a NIC2+ en el grupo que recibió la vacuna VLP frente al grupo placebo (11,1% versus 11,9%). Por lo tanto, las vacunas VLP anti-VPH parecen carecer de un efecto significativo sobre las tasas de regresión o progresión de infecciones cervicales prevalentes en el momento de la vacunación. No se ha presentado análisis sobre la actividad terapéutica frente a lesiones en los genitales externos. Sin embargo, tanto en estas lesiones como en las displasias cervicales, la L1 no se expresa a niveles detectables en el epitelio basal donde se cree que se mantiene la infección vírica. Por lo tanto, parece poco probable que una vacuna VLP induzca la regresión de lesiones en los genitales externos.⁸⁶

3.1.1.4 Eficacia en mujeres adultas de 24 a 45 años

Un ensayo multicéntrico con Gardasil realizado en 3819 mujeres con edades comprendidas entre los 24 y 45 años, presentó resultados donde se confirman que las mujeres adultas mayores sin evidencia previa de exposición a los tipos vacunales se podían beneficiar de la vacunación.⁸⁷

La eficacia para la combinación de infección persistente, NIC y/o lesiones genitales externas relacionados con los tipos de VPH vacunales fue del 88,7%. En el caso de mujeres adultas mayores, el análisis ITT (eficacia de la vacuna en condiciones reales de administración con o sin VPH al inicio de la vacunación) es el que tiene mayores implicaciones en salud pública, puesto que no se contempla hacer un cribado previo sistemático para vacunar solamente a las seronegativas y/o ADN negativas. La eficacia de la combinación de variables de eficacia en la población ITT fue de 47,2% para los tipos vacunales. Desde una perspectiva salubrista, el análisis con mayor relevancia es el impacto global en los procedimientos cervicales y de genitales externos en la cohorte ITT independientemente del tipo de VPH. Las disminuciones en las tasas de colposcopia, biopsia y tratamiento definitivo fueron modestas y estadísticamente no significativas, del 6,8%, 6,4% y 2,4% respectivamente. El perfil de seguridad fue similar al de las mujeres más jóvenes, con un ligero aumento del número de efectos adversos locales en el lugar de la inyección en las vacunadas en comparación con los controles (76,2% vs 64,2%).⁸⁷

Una investigación reciente, mostraba resultados prometedores de Cervarix frente a infección persistente y NIC1+ relacionados con VPH 16 y 18 en mujeres a partir de 26 años sin embargo la investigación sigue en curso y los resultados oficiales no han sido publicados.⁸⁷

3.1.1.5 Inmunogenicidad

En los ensayos con vacunas los análisis de la inmunogenicidad son de gran relevancia ya que ayudan a determinar el rango de respuestas y observar el potencial de protección a largo plazo de las vacunas actuales y la probable eficacia de las vacunas de segunda generación. También se usan para evaluar la potencia relativa de vacunas alternativas. Y más importante, los análisis de seguridad e inmunogenicidad se pueden utilizar en estudios puente para extender las recomendaciones de vacunación a aquellos grupos que son difíciles de evaluar específicamente en los ensayos de eficacia, como los niños, en quienes los resultados clínicos de enfermedad relacionada con el VPH no se pueden medir en un marco temporal inmediato.⁹

Todas las formulaciones ensayadas muestran una elevada inmunogenicidad que supera en más de 40 veces los títulos alcanzados por la infección natural. Para ambas vacunas las tasas de seroconversión son próximas al 100%. El título de anticuerpos presenta un pico un mes después de la tercera dosis (séptimo mes), con un descenso progresivo hasta los 18 meses estabilizándose posteriormente en un nivel muy superior al obtenido mediante infección natural.⁹

La administración sistémica de las VLPs (partículas similares al virus) potencia la presentación antigénica en los órganos linfoides y aumenta el título de anticuerpos totales y específicos muy por encima de los derivados de la infección natural. Este hecho es relevante ya que el título de anticuerpos inducidos por la infección natural no asegura protección frente a nuevas infecciones.⁸⁸

Datos recientes de estudios de seguimiento a largo plazo de Cervarix demuestran como todas las mujeres vacunadas siguieron siendo seropositivas frente al VPH 16 y 18. El título de anticuerpos, tras el pico logrado con la administración de la tercera dosis de vacuna, es 13 veces y 11 veces superior respectivamente, al alcanzado tras la infección natural, y se mantiene durante el período de seguimiento actual que es de 8,4 años. La inmunogenicidad de las mujeres vacunadas contra el VPH 16 y 18 en el ensayo *PATRICIA* fue del 100% a los 36 meses. A los 4.5 años de seguimiento, los títulos de anticuerpos en el 99% de los individuos inmunizados fueron 17 y 14 veces más altos para el VPH 16 y 18, respectivamente, que en los individuos con inmunidad natural. Se siguió un subconjunto de esta población, y a los 6,4 y 9,4 años, los títulos de anticuerpos se mantuvieron 12 veces y 10 veces más altos, respectivamente, para ambos tipos de VPH en relación con la inmunidad natural.⁸⁹

Por otro lado, los datos de seguimiento de Gardasil presentan similitudes y diferencias cuando se comparan con los resultados obtenidos con Cervarix: el título de anticuerpos frente al VPH 16 presenta un patrón similar tras 60 meses de seguimiento, con un alto porcentaje de

mujeres (98,8%) con niveles detectables de anticuerpos. Sin embargo, el título de anticuerpos frente a VPH 18 en un grupo de mujeres cae con el paso del tiempo, asimilándose a la infección natural, de modo que el porcentaje de mujeres con títulos de anticuerpos detectables a los 44 meses es del 60%.⁸⁹

Un ensayo aleatorizado que comparó directamente la inmunogenicidad de Gardasil y de Cervarix en mujeres de 18 a 45 años, demostró que Cervarix indujo unos títulos de anticuerpos neutralizantes significativamente superiores a Gardasil, 2.3-4.8 veces para VPH-16 y 6.8-9.1 veces para VPH 18 dependiendo de la edad. Los títulos serológicos más altos de anticuerpos específicos para VPH 16 y 18 de Cervarix también se correspondían con títulos más elevados en las secreciones cervicovaginales. La mayor respuesta de anticuerpos Cervarix en comparación con Gardasil es debido a la acción del adyuvante AS04 de Cervarix. Por el momento no está claro que las diferencias en las respuestas de anticuerpos entre las dos vacunas se traduzcan en diferencias en la protección a largo plazo.⁸⁹

La calidad de la respuesta inmune generada por las partículas similares al virus implica el mantenimiento del elevado título de anticuerpos a lo largo del tiempo mediante mecanismos de memoria efectivos. En un estudio, la aplicación de una dosis extra de Gardasil por vía sistémica se acompaña de un efecto con incremento del título de anticuerpos a un nivel tan alto como el obtenido tras la tercera dosis. Dado que la infección por VPH tiene lugar en un plazo de horas desde la inoculación, la ausencia de respuesta rápida con elevado título de anticuerpos a nivel mucoso podría dejar sin protección a la paciente durante el tiempo requerido por la memoria inmune para montar esta nueva respuesta.⁸⁹

En la prevención de las infecciones por VPH la presencia de anticuerpos neutralizantes es crítica y, por tanto, es preciso que las vacunas frente al VPH induzcan concentraciones elevadas de anticuerpos y que, a su vez estas se mantengan elevadas con el paso del tiempo. Los anticuerpos neutralizantes migran mediante mecanismos de trasudación y exudación desde el suero hasta la mucosa cervical obteniéndose así niveles de anticuerpos lo suficientemente elevados en el cérvix como para prevenir la infección entrante.⁹

Cabe recalcar que no se han demostrado signos de disminución de la protección a lo largo del periodo de seguimiento, el cual es de 8,4 años desde el inicio de los estudios en 2000-1. Por lo tanto, la presencia de memoria inmunológica por parte de estas vacunas hace prever que la protección inmunitaria conferida pueda ser de por vida.⁹

3.1.2 Eficacia de la vacuna nonavalente o 9vHPV

La vacuna contra el VPH 9vHPV (*Gardasil9; Merck Sharp & Dohme Corp., Whitehouse Station, Nueva Jersey*), dirigida a los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH, fue aprobada por la FDA en diciembre 2014 para uso en mujeres de 9 a 26 años y hombres de 9 a 15 años.⁹⁰

La vacuna 9vHPV se evaluó en un estudio internacional, aleatorizado, doble ciego, de fase 2b-3 financiado por Merck en el cual participaron 215 mujeres de 16 a 26 años. El ensayo fue diseñado para evaluar la efectividad de la vacuna nonavalente vs tetravalente; no se utilizó placebo dado los datos preexistentes sobre la eficacia de la vacuna tetravalente. En la población de mujeres sin antecedentes de VPH previo, la vacuna 9vHPV tuvo un 96% de eficacia en la prevención de la enfermedad cervical de alto grado (NIC2, NIC3, adenocarcinoma in situ) asociada con los tipos de VPH 31, 33, 45, 52, 58, así como 96% de eficacia en la prevención de infecciones persistentes relacionadas con los mismos tipos de VPH. Sin embargo, en el análisis de todas las mujeres, independientemente de la infección previa por VPH, no hubo diferencias en la enfermedad cervical, vaginal o vulvar entre los receptores de la vacuna 9vHPV y la vacuna tetravalente.⁹⁰

También la eficacia de la vacuna nonavalente, fue evaluada en 6 ensayos clínicos fase II y fase III, doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo, incluyendo a 28 413 personas de 18 países. Se comprobó que la vacuna fue eficaz en la disminución de la incidencia de NIC 2 y NIC 3, verrugas genitales, neoplasia intravulvar (NIV 2 y NIV3) que estaban relacionados con los tipos VPH6, VPH11, VPH16 y VPH18 en mujeres y niñas que tuvieron una PCR negativa y que eran seronegativas al comienzo del estudio. Así mismo, fue eficaz en niños, adolescentes y hombres y disminuyó la incidencia de verrugas genitales asociadas a VPH6 y VPH11, que al comienzo del estudio fueron PCR negativos y seronegativos. La vacuna nonavalente, tiene la capacidad de prevenir el 90% de cáncer de cérvix, vulvar, vaginal y anal y un 20% de eficacia en prevenir el cáncer de cérvix relacionado a otros tipos de VPH.⁹¹

Esta vacuna es más eficaz y segura que la anteriores, las cuales solo cubrían los tipos de VPH más oncogénicos como lo es el VPH16 y VPH18, pero se ignoraba y se dejaba un campo amplio para desarrollar cáncer por tipos diferentes de VPH. En la actualidad, un grupo de personas se encuentran en seguimiento durante un período de 10 a 14 años luego de la aplicación de la vacuna, esto, para evaluar seguridad, inmunogenicidad y protección contra las enfermedades asociadas a otros tipos de VPH. Luego de la aplicación de la tercera dosis se en adolescentes de 9 a 15 años, se observó que había una persistencia de la respuesta de anticuerpos luego de 10 años.^{91, 92}

Según este estudio clínico controlado, la vacuna 9vHPV o Gardasil 9 fue 96% eficaz en la prevención de infección persistente relacionadas con los tipos de VPH 31, VPH33, VPH45, VPH52 y VPH58, disminuyó la incidencia de anomalías en el Papanicolau en un 92.9% para estos mismos tipos de VPH mencionados anteriormente. Fue eficaz en la prevención de NIC2, NIC3, NIV2, NIV3 en un 96.9% a 100%. Es importante mencionar la eficacia de 9vHPV frente a la biopsia cervical y terapia asociada a los VPH6, VPH11, VPH16, VPH18, VPH31, VPH33, VPH45, VPH52 y VPH58 en aproximadamente un 95.9%.⁹³

Además se realizó un estudio en Estado Unidos donde se descubrió que 9vHPV evitaría más casos de cáncer cervical y muertes que las vacunas Cervarix (2vHPV) y Gardasil (4vHPV). En particular, se encontró que la vacunación con 2vHPV / 4vHPV reduciría la incidencia del cáncer de cuello uterino en un 63% (IC al 95% de 50-73%) y la mortalidad en 43% (IC al 95% de 22-58%). Mientras que la vacuna 9vHPV lograría más reducciones sustanciales, disminuyendo la incidencia en un 73% (IC al 95% de 62-81%) y la mortalidad en un 49% (IC al 95% de 30-62%). También en la eficacia específica y la protección cruzada para Cervarix, Gardasil y 9vHPV a partir de los ensayos clínicos de fase III correspondientes. El estudio concluye que cambiar a 9vHPV es más rentable tanto en efectividad como en costo-beneficio ya que protege 11% adicionalmente que las otras dos vacunas aplicadas en adolescentes.⁹⁰

Debido a que la vacuna 9vHPV está recientemente disponible en el mercado, todavía no hay datos de efectividad clínica para evaluar su impacto en la práctica general. Según el Dr. Lucero (*) los beneficios esperados a largo plazo serán la disminución de los efectos de la infección por virus de alto grado, como cáncer cervical, ano rectal y de la boca, así como la disminución en las manifestaciones mucosas y en la piel del virus. Según los datos de prevalencia de los tipos de VPH en el cáncer cervical invasivo, la vacuna tetravalente y bivalente podría prevenir aproximadamente el 70% del cáncer cervical invasivo, mientras que el 9vHPV podría prevenir un 20% adicional de cáncer cervical invasivo, por lo que la administración de la vacuna en todas las mujeres antes de la primera relación sexual, predice una inmunogenicidad completa a largo plazo y sin evolución de cáncer cervical.⁹³

Este mismo modelo se ha utilizado para estimar el impacto de las vacunas bivalentes, cuadrivalentes y 9vHPV. Se estima que las vacunas bivalente y cuadrivalente reducen NIC2 y NIC3 en un 62.1% y 58.6%, respectivamente, y reducen el carcinoma de células escamosas en un 70.5% y 64.8% (debido a la protección cruzada de la vacuna bivalente). Se estima que la vacuna 9vHPV reduce aún más el número acumulado de casos de displasia cervical de alto grado (NIC2 y NIC3) en 9.3 y 12.5% y el carcinoma de células escamosas en 4.8 y 6.6%, sobre las vacunas cuadrivalentes y bivalentes, respectivamente. Según el Dr. Alberto García(*) se

disminuye la prevalencia e incidencia del cáncer de cérvix, vagina y vulva con la bivalente y cuadrivalente en un 70-90% y la nonavalente hasta en un 97% evidenciando la mayor efectividad de la vacuna 9vHPV. Para que este modelo sea válido, la eficacia del tipo de vacuna de la vacuna 9vHPV debe ser superior al 80-85%, supone la vacunación antes de la adquisición del VPH y la protección de por vida contra los tipos de VPH en las vacunas respectivas.⁹³

3.1.3 Costo-efectividad de la vacunación contra el VPH

Este análisis se ha realizado basándose en la perspectiva del sistema sanitario, por lo que se han incluido únicamente los costos médicos directos atribuibles al cribado, la vacunación y el manejo clínico de las enfermedades. La principal medida de resultado es el incremento del costo neto por cada año de vida ajustado en función de la discapacidad (AVAD) que se evita. Los AVAD se componen de la suma de los años de vida perdidos por muerte prematura (APP), que se calculan usando la esperanza de vida promedio a la edad y el año cuando ocurre la muerte por cáncer cervicouterino y los años de vida sana perdidos por discapacidad (APD), que se calculan multiplicando la duración de la enfermedad por cáncer cervicouterino por los ponderadores estandarizados correspondientes a los AVAD. Los ponderadores de los AVAD indican la proporción de tiempo de vida sana que se pierde al padecer el cáncer cervicouterino.⁸⁸

La proporción estimada de mujeres que son tratadas por NIC 1 es del 65%. El costo de una dosis de vacuna tetravalente frente al VPH es 104 € aproximadamente US\$137.28, el costo total por persona vacunada con 3 dosis es de 312 € (US\$411.84). Se ha asumido la vacunación dentro de los programas de inmunización de las comunidades; en este marco, el costo de la administración por dosis sería de 1.45 € (US\$1.92). En el análisis de sensibilidad se ha considerado el impacto de la potencial necesidad de un refuerzo tras 10 años, que se administraría en el contexto de la atención primaria, con un costo de administración de 12.84 € (US\$16.95).⁸⁸

Los resultados de la calibración predijeron un riesgo de cáncer cervicouterino (CCU) durante la vida del 0,97% y un riesgo de mortalidad por CaCu del 0,33% en mujeres incluidas en el programa de cribado. Con la introducción de la vacuna tetravalente, estos riesgos se reducirían aproximadamente un 65%. Considerando una cohorte de 200 000 niñas de 11 años, el modelo estima que con la estrategia actual de cribado se producirían anualmente 1937 casos de CaCu y 663 muertes; así como 28 400, 7185 y 9260 casos de NIC 1, 2 y 3, respectivamente. Con la vacunación se evitarían 1251 casos y 429 defunciones por CaCu. Por lo tanto, la administración rutinaria de vacunas contra el VPH en el programa de vacunación puede disminuir hasta un 62% las muertes debidas al cáncer cervicouterino durante toda la vida de una cohorte única de niñas.

Con la cobertura de 95% de la cohorte de adolescentes, se prevé que la vacuna contra el VPH evitaría 421 casos nuevos de cáncer cervicouterino por año y en consecuencia salvaría 170 vidas femeninas. Se espera que esta prevención ahorre 4349 AVAD.⁸⁸

Un programa de vacunación contra el VPH en los países de Centro América costaría al gobierno cerca de US\$ 4 937 997 para cada cohorte de niñas que complete una serie completa de vacunación contra el VPH. Este cálculo incluye los diferentes elementos que se necesitan en la introducción de la vacuna, como son el incremento de los costos operativos del programa, la infraestructura y la movilización social. Sin embargo, se prevé que la disminución de los costos de tratamiento debida a la prevención primaria del cáncer cervicouterino podría ascender a US\$ 908 409 para el gobierno y a cerca de US\$ 1.3 millones para la sociedad en su totalidad, teniendo en cuenta la disminución de costos al gobierno y a los hogares. Por consiguiente, el costo neto de la vacunación contra el VPH en una cohorte de niñas es alrededor de US\$ 4 millones desde la perspectiva del gobierno y US\$ 3.7 millones desde la perspectiva de la sociedad.⁸⁸

El costo por cada AVAD evitado al introducir las vacunas contra el VPH en comparación con la situación actual (sin vacuna) es US\$ 926 para el gobierno y US\$ 843 para la sociedad, ambas razones de costo-efectividad están por debajo del producto interno bruto por habitante (US\$ 2339). Los resultados demuestran que la introducción de la vacuna contra el VPH sería una inversión sumamente costo-efectiva y lograría resultados considerablemente favorables para la salud de las mujeres.⁸⁸

3.1.4 Efectividad e impacto de los programas de vacunación

Diferentes estrategias e iniciativas están en curso para evaluar el impacto de la vacunación de VPH después de su introducción. Ambos productores de vacunas se han comprometido a seguir monitorizando a las mujeres reclutadas en los ensayos de fase III en los países nórdicos, donde tienen una infraestructura de registros de cáncer y de resultados del cribado cervical que permite un seguimiento pasivo exhaustivo.⁹⁴

Los últimos datos presentados recientemente para Gardasil en congresos científicos demuestran cómo a los 8 años de seguimiento en Dinamarca, Suecia, Noruega e Islandia no ha habido ningún caso de aparición de enfermedad relacionada con el VPH entre las vacunadas. En el seguimiento de los adolescentes (10-15 años) vacunados con Gardasil en los ensayos de inmunogenicidad tampoco ha aparecido ningún caso de enfermedad relacionada con el VPH.⁹

Resultados similares se han publicado para Cervarix en Finlandia: ningún caso de NIC3+ ha sido diagnosticado hasta 2012 en la cohorte vacunada (866 chicas de 16-17 años vacunadas

en 2002-2003 para *FUTURE II*, incidencia de NIC de 0 por 100 000, 3 casos de NIC3 en la cohorte placebo (861 chicas, incidencia de NIC3 de 87.1/100.000, y 62 casos de NIC3+ en la cohorte de referencia (15.719 chicas sin vacunar, incidencia de NIC3 de 93.8 por 100 000).⁹⁴

La alta incidencia de verrugas genitales en adultos jóvenes y su progresión relativamente rápida desde infección incidente a enfermedad clínica permiten usar a las verrugas genitales como el primer resultado clínico de impacto de la vacunación.⁹

Datos procedentes de Australia muestran una disminución de casi el 59% en el número de diagnósticos de verrugas genitales en mujeres jóvenes a los dos años del inicio de dos programas poblacionales de vacunación. Australia introdujo con gran éxito en julio de 2007 un programa escolar de vacunación sistemática y gratuita frente al VPH en niñas de 12 años complementado con un programa de vacunación gratuita a todas las mujeres hasta los 26 años de edad. En una evaluación realizada entre 2004 y 2009 en 8 centros de salud, con un total de 112 083 pacientes atendidos y 9867 diagnósticos de verrugas genitales, se observó una reducción del 59% en el número de casos de verrugas genitales en mujeres de < 26 años después de 2007, junto con un efecto también en los hombres heterosexuales (28%, $p < 0,0001$). Este efecto no se observó ni en mujeres mayores de 26 años, hombres homosexuales o mujeres no residentes en Australia durante la campaña de vacunación. Los análisis en uno de los centros, muestra una reducción de hasta el 90% en las mujeres y hombres menores de 21 años.⁹⁴

Resultados similares acaban de ser publicados para Dinamarca con una significativa y pronunciada reducción de verrugas genitales a nivel poblacional en las cohortes vacunadas y mostrando un efecto temprano y marcado de la vacunación. Además, se demostró un claro efecto de tendencia entre nivel de coberturas y riesgo de verrugas genitales.⁹⁴

3.2 Protección de la vacuna contra los diferentes tipos de cánceres asociados al VPH

Además del cáncer cervical, la infección por VPH también se ha asociado a numerosos cánceres de otras localizaciones que también afectan a hombres y son potencialmente prevenibles por las vacunas VPH. El VPH se ha relacionado causalmente además de cérvix, con cánceres de vagina/vulva, así como de pene, canal anal, orofaringe (amígdala y anillo de Waldeyer) y cavidad oral. Se estima que el 6% de todas las neoplasias asociadas al VPH se produce en varones.⁸⁸

3.2.1 Cáncer de pene

La eficacia de Gardasil se estudió en un ensayo con 4.065 hombres con edades comprendidas entre 16 y 26 años de 18 países. Entre los hombres sin infección previa y que recibieron las tres dosis de la vacuna, la eficacia en la prevención de lesiones en genitales externos asociadas a los genotipos vacunales fue del 90,4%, considerando lesiones en genitales externos a las verrugas genitales externas (condilomas), la neoplasia intraepitelial peniana, perianal o perineal de cualquier grado (PIN) o cáncer en alguna de estas localizaciones. La eficacia en prevenir la infección persistente por los tipos 6,11, 16 y 18 fue del 85.6%.⁹⁵

En la cohorte, que incluía todos los hombres del estudio independientemente de la presencia o no de infección previa o concurrente, las eficacias fueron del 65,5% para lesiones genitales externas y del 47.8% para infección persistente. La protección significativa frente a lesiones genitales externas en ambas cohortes e independientemente del tipo de VPH relacionado refleja la elevada proporción de verrugas genitales causada por los tipos vacunales 6 y 11. Los resultados de este estudio ha permitido la autorización de Gardasil para la prevención de lesiones genitales externas en diversos países y en algunos de ellos incluso su inclusión en el calendario de vacunación para adolescentes como en Estados Unidos, Canadá o Australia. La eficacia para las distintas variables refuerza la conveniencia de vacunar a los hombres antes que empiecen su actividad sexual.⁹⁵

3.2.2 Cáncer de ano

En el *estudio independiente de Costa Rica* se obtuvieron muestras anales, y los análisis de eficacia frente a la infección anal sugieren una alta protección en las mujeres y hombres jóvenes vacunados con Cervarix.⁹⁵

En hombres que declararon mantener relaciones sexuales con otros hombres, Gardasil fue efectiva en un 77.5% para prevenir neoplasia anal intraepitelial (AIN) causada por los tipos vacunales en la cohorte ATP (estudio que evalúa la eficacia de la vacuna en condiciones idóneas de administración) y del 50.3% en la cohorte ITT (estudio que evalúa la eficacia en condiciones reales de administración con o sin VPH al inicio de la vacunación). La vacuna tetravalente evidencia una eficacia en 75% en hombres en la prevención de la neoplasia anal intraepitelial (AIN) grado II relativa a displasia moderada a alta, asociada a los VPH6, VPH11, VPH16 y VPH18.⁹⁵

Se observó protección cruzada parcial de la vacuna bivalente y tetravalente frente a infección anal en el análisis combinado de los VPH 31,33 y 45, con una protección del 49.4% (30.3-63.6%) en la cohorte completa.⁹⁵

3.2.3 Cáncer de vulva

La fracción de casos de cáncer de vulva atribuible al VPH está entre un 30 y un 70% de los casos, con estimaciones recientes del 40-50%. La eficacia clínica contra las lesiones vulvares relacionadas con el VPH16 y VPH18 se ha demostrado claramente en la vacuna tetravalente, bivalente y nonavalente. La menor eficacia que se observó en el análisis de intención de tratar fue de un intervalo de confianza al 45% de 30-57%, comparada con el análisis de intención de tratar (ITT) que son los receptores de la vacuna sin exposición previa al VPH lo que se explicó por la inclusión de mujeres con infecciones prevalentes al inicio del estudio.⁹⁵

La vacuna bivalente mostró una eficacia en la neoplasia intraepitelial vulvar 1 (VIN1+) asociado al VPH16 y VPH18 (en el 75.1% en el grupo que se analizó por protocolo y en el 73.1% en el análisis por intención de tratar). Debido a que este tipo de cáncer causado por VPH es distinto al cáncer cervicouterino hay una baja incidencia y es de los menos comunes.⁹⁵

3.2.4 Cáncer de vagina

El cáncer de vagina muestra marcadores virales en un 65-75 % de los casos. En general, las lesiones precursoras del cáncer vaginal y vulvar (VIN, VaIN 3), son positivas para el VPH en proporciones mayores que en las lesiones cancerosas (60-80%) sugiriendo que existe regresión espontánea de algunas de las lesiones asociadas a VPH, con o sin apariencias morfológicas de preneoplasia.⁹⁵

El cáncer de vagina es causado en un 60 a 80% por tipos de VPH16 y VPH18, en un estudio fase III donde fueron incluidas mujeres de 16 a 26 años sin haber tenido una exposición previa al VPH, con un esquema de 3 dosificaciones en 1 año, se demostró una eficacia del 100% con la vacuna tetravalente luego de la última dosis.⁹⁵

3.2.5 Cáncer de la orofaringe

Un nuevo estudio de la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (AIIC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) realizado en colaboración con investigadores de Costa Rica y el Instituto Nacional de Cáncer (INC) de los Estados Unidos, mostró por primera vez que la vacuna contra el virus de papiloma humano (VPH) tipos 16 y 18, que se usa para prevenir

el cáncer de cérvix, también provee fuerte protección contra infecciones por VPH de la boca, que se asocian con el cáncer de la orofaringe y las amígdalas.⁹⁶

El estudio realizado en Costa Rica, y publicado en la revista “*Plos One*” en el año 2013 fue inicialmente designado para evaluar la eficacia de la vacuna contra el cáncer de cuello del útero. Posteriormente se incluyó la evaluación de la eficacia de la vacuna en otros sitios anatómicos, incluyendo la cavidad oral, en la que los investigadores establecieron que la vacuna reduce las infecciones orales por VPH 16 y 18 en más de un 90%.⁹⁷

En 2004 y 2005, un total de 7466 mujeres sanas de 18 a 25 años recibieron la vacuna contra el VPH 16/18 o la vacuna contra la hepatitis B como control. Un total de 5840 participantes dieron muestras de la boca, que se usaron para evaluar la eficacia de la vacuna contra las infecciones orales. El ensayo demostró que la vacuna contra VPH 16/18 redujo en un 93% la prevalencia de infecciones orales por esos tipos 4 años después de la vacunación. El doctor Rolando Herrero, investigador principal del estudio, mencionó que la vacuna parece brindar protección contra las infecciones orales por VPH de los tipos virales que provocan la mayoría de los cánceres de la orofaringe. Hay muchos aspectos de la enfermedad que aún no se conocen por lo que es necesaria más evidencia de que la vacuna previene el cáncer de orofaringe, pero estos resultados demuestran que se podría contar con una importante herramienta para la prevención de estos cánceres.^{96, 97}

Cuando se realizaron los estudios para valorar la eficacia y protección que brindaban las vacunas contra el VPH, surgieron nuevas interrogantes que llevaron a médicos y científicos a continuar investigando. Se reportaron distintas reacciones adversas locales y sistémicas posteriores a la vacunación contra el VPH, por lo que se originaron controversias y mitos respecto a su seguridad, en el siguiente capítulo se detallan estos temas.

CAPÍTULO 4. CONTROVERSIAS DE LA VACUNA CONTRA EL VPH

Sumario

- Reacciones adversas más frecuentes
- Mitos y creencias de la vacuna contra el VPH
- Mitos y creencias de la vacuna contra el VPH en Guatemala

En este capítulo se exponen las principales controversias de la vacunación contra el VPH, mencionando las reacciones adversas locales y sistémicas reportadas en los diferentes estudios; además se describen los principales mitos y creencias que presentan las personas respecto a la vacuna en diferentes partes del mundo especialmente en Guatemala.

4.1 Reacciones adversas más frecuentes

Las vacunas contra el VPH son de subunidades proteicas no infecciosas, por lo que puede esperarse que tengan perfiles de seguridad similares a otras vacunas de subunidades proteicas como la vacuna contra el tétanos o la vacuna contra el virus de la hepatitis B.⁹

Estas vacunas han provocado controversias en distintos lugares del mundo debido a las reacciones adversas que han causado, las cuales se clasificaron en dos grupos, reacciones locales y reacciones sistémicas; las locales, están relacionadas con las manifestaciones en el lugar de la inoculación y procesos febriles. Las reacciones sistémicas son manifestaciones generalizadas que pueden ser procesos autoinmunes como el Síndrome de Guillain Barré, síncope o convulsiones, estas últimas relacionadas con el dolor provocado por la vacuna.¹⁰

4.1.1 Reacciones adversas locales de las vacunas Gardasil y Cervarix

En un estudio llamado *efectos adversos de la vacunación contra el virus del papiloma humano realizado* en el 2011, a través de un muestreo aleatorio simple, en una población seleccionada por el Sistema Sanitario Público de Andalucía por medio de listados de mujeres vacunadas contra el VPH, se realizaron 2124 encuestas y en 1201 de ellas se refirieron efectos adversos en la primera dosis, 894 encuestas en la segunda dosis, 23 encuestas en la tercera dosis, 3 personas refirieron en la encuesta no haber sido vacunadas y 3 se administraron una vacuna distinta.¹⁰

De estas 2124 encuestas que se realizaron, en 467 dosis (22%) en total, el 6.6% de las pacientes tuvieron fiebre (58.1% en la primera dosis), 3 casos presentaron fiebre elevada, el 49.5% tuvo una reacción inflamatoria (58.1% fue en la primera dosis), el 6% hubo eritema (46.4% en la primera dosis y solo en 2 casos fue intenso) y en un 0.8% se presentaron otras reacciones

como cansancio, mareos, hipotensión, náuseas, prurito o angustia. Por otro lado en el análisis intermedio del estudio *PATRICIA* la presencia de dolor local fue del 90,5% en las vacunadas versus 78.0% en los controles mientras que en *FUTURE I* fue del 85.3% versus 75.4% respectivamente. El estudio *FUTURE I* concluyó que la cuarta parte de las personas encuestadas refirieron reacciones adversas, siendo inflamación o dolor las más comunes por lo que la vacuna tetravalente y bivalente son seguras y la ficha técnica que las vacunas poseen es afín a la literatura científica recopilada.⁹

Block SL et al elaboró dos estudios sin grupo control y con placebo. El primer estudio fue realizado con la vacuna Gardasil y reportó que un grupo mayor de mujeres jóvenes (9.7%) que de niñas (6.8%) y niños (6.2%) presentaron eritema en el lugar de inyección mientras que un número significativamente mayor de niñas (12.8%) y niños (13.8%) que de mujeres jóvenes (7.3%) experimentaron fiebre, la cual en el 96% de los casos fue menor de 39°C. El segundo estudio fue realizado con la vacuna Cervarix y comparó la seguridad y la inmunogenicidad en 506 niñas adolescentes y mujeres jóvenes, la incidencia de reacciones en el lugar de inyección fue similar en las niñas y las mujeres jóvenes vacunadas; no hubo diferencias significativas en la incidencia de fiebre, pero la incidencia de cualquier síntoma general fue menor en las niñas adolescentes que en las mujeres jóvenes, 16,5% *versus* 23,0%. En los niños, Cervarix fue bien tolerada, con perfiles de reactogenicidad similares al grupo control con vacuna frente a la Hepatitis B, aunque el grupo de Cervarix presentó mayor dolor e inflamación local en el lugar de inyección. Los títulos de anticuerpos inducidos por Cervarix fueron más elevados para los niños de 10 a 18 años.^{9, 98}

Resultan relevantes los datos de seguridad del estudio de Reisinger K, ya que es el único ensayo realizado donde se ha comparado una vacuna VPH comercial, Gardasil, con un placebo de suero salino. Las receptoras de la vacuna tuvieron reacciones adversas en el lugar de inyección con una frecuencia mayor que las receptoras de placebo (75,3% versus 50,0%), pero las tasas de fiebre fueron similares.⁹⁹

4.1.2 Reacciones adversas sistémicas de las vacunas Gardasil y Cervarix

Según el informe publicado en el año 2010, por el Sistema de vigilancia y control post comercialización de las vacunas contra el VPH referente a las notificaciones sobre efectos adversos, se indicó que desde que se inició la comercialización de las vacunas Gardasil y Cervarix, se registraron 237 casos de reacciones adversas en España, de los cuales 17 casos fueron convulsiones o relacionados y 15 casos fueron asociados a la vacuna tetravalente y 2 asociados a la vacuna bivalente, 16 casos más fueron graves. Aproximadamente 50 casos

tuvieron alguna reacción en el sistema nervioso central. En Europa fueron 62 casos de convulsiones, 51 fueron para la vacuna tetravalente y 11 para la vacuna bivalente.¹⁰

Según los datos publicados por el *Judicial Watch* desde el inicio de la vacunación contra el VPH, específicamente la vacuna Gardasil en niñas estadounidenses, se han reportado 3 muertes y 1637 efectos adversos, desde el mes de mayo del 2007. La *VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System)* de la FDA reportó que los efectos adversos a la vacuna fueron 2531 de siete millones de dosis aplicadas en Estados Unidos. Canadá tuvo 82 reportes de efectos adversos luego de 162 000 dosificaciones aplicadas hasta el 17 de agosto del 2007, 5 casos fueron hospitalizados, incluyendo 2 que fueron apendicitis, un caso asociado a infección viral, otro a encefalopatía, pero fueron investigados más a fondo.¹⁰

La casa médica Merk & Co *al VAERS* reportó, entre el 8 de junio del año 2006 hasta el 30 de abril del 2008, 7802 efectos adversos asociados a la vacuna Gardasil, incluyendo 15 casos que fueron muertes, 5 de estas no se confirmó debido a que no se contaba con la debida identificación de las paciente, los otros 10 casos no se pudo establecer relación entre muertes y vacunación. Asimismo, se reportaron 31 casos de Síndrome de Guillain Barré, de las cuales no se pudo realizar una asociación con la vacunación.¹⁰

En la experiencia recopilada luego de la comercialización, se mencionan reacciones adversas no descritas en la ficha técnica de las vacunas, por ejemplo, evento cerebrovascular, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, linfadenopatía y reacciones anafilácticas. Estas reacciones se asociaron a la vacuna Gardasil en 2,6/100 000 casos, de la misma manera se reportaron casos de pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad también relacionadas con la vacuna Gardasil pero con una menor frecuencia 1/100 000 casos.⁹

Los efectos adversos graves que se detectaron puntualmente y crearon preocupación y alarma en su momento como anafilaxis, Síndrome de Guillain Barré, convulsiones o tromboembolismos, se han estudiado en más detalle y no se ha demostrado una asociación con la vacuna o que tengan una aparición con una frecuencia mayor respecto a las tasas esperadas.⁹

4.1.3 Reporte de farmacovigilancia de las vacunas Gardasil y Cervarix

Los reportes de seguridad de la vacuna del VPH han notificado los siguientes efectos adversos: síndrome autoinmune inducido por adyuvantes, dolor neuropático, enfermedad de Adisson, fibromialgia, falla ovárica, dolor regional complejo, síndrome de ovario poliquístico, síndrome de taquicardia ortostática, síndrome de fatiga crónica y angioedema. A pesar de que se

reportaron eventos de muerte luego de la vacunación con una incidencia entre 0 a 0.2%, no se pudo establecer alguna causa o relación probable respecto a la vacunación contra el VPH.⁹⁹

En el 2010, la FDA realizó un informe completo acerca de la evaluación post comercialización de la vacuna Gardasil, el cual evidenció un aumento de casos de trombosis venosa profunda en la población vacunada contra el VPH. En el 2014 el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) de Colombia, sugirió agregar las siguientes precauciones en la ficha técnica de las vacunas contra el VPH: Después de cualquier vacunación se puede manifestar síncope asociado a caídas, especialmente en adolescentes. Durante la recuperación pueden aparecer signos neurológicos tales como: deterioro visual transitorio, parestesias y movimientos voluntarios en extremidades.¹⁰⁰

La agencia Europea del Medicamento (EMA) en el 2016 notificó que no encontró evidencia de relación entre la vacuna y el síndrome de taquicardia ortostática postural, síndrome de fatiga crónica, dolor regional complejo, enfatizando en dar importancia de tomar estrategias para identificar posibles casos de los síndromes antes mencionados.¹⁰⁰

Se han hecho múltiples estudios de seguridad post-comercialización, para identificar posibles efectos adversos raros no detectables en los ensayos de fase III. Más de 175 millones de dosis se han distribuido mundialmente. La revisión más reciente de estos datos por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) concluye que toda la evidencia acumulada hasta el momento reafirma la seguridad de estas vacunas. Efectos adversos graves que se detectaron puntualmente y crearon preocupación y alarma en su momento como anafilaxis, Síndrome de Guillain Barré, convulsiones o tromboembolismos, se han estudiado en más detalle y no se ha demostrado una asociación con la vacuna o que tengan una aparición con una frecuencia mayor respecto a las tasas esperadas.⁹

4.1.4 Reacciones adversas relacionadas con la vacuna 9vHPV

El perfil de seguridad general de la vacuna contra el virus del papiloma humano Nonavalente (9vHPV) se evaluó en 7 estudios de Fase III, realizados en 600 hombres y mujeres (no embarazadas al ingreso). Se observó a los pacientes durante ≥ 30 minutos después aplicar la vacuna para reportar cualquier reacción inmediata, con atención especial a cualquier indicio de una reacción de hipersensibilidad. En cada cita para aplicación de la vacuna todos los sujetos recibieron una tarjeta de vacunación. Se les pidió que registraran su temperatura oral en la tarjeta de vacunación en la noche después de que se les aplicara la vacuna y diariamente durante 4 días. Los efectos adversos en el sitio de inyección y sistémicos se registraron en la tarjeta durante un total de 15 días, incluido el día de la vacunación.¹⁰¹

Se registraron eventos adversos en el lugar de la inyección: dolor, hinchazón y eritema durante 5 días, incluido el día de la vacunación. Para cada efecto adverso presentado, se pidió a los participantes que calificaran el síntoma como leve (fácilmente tolerado), moderado (molestia que causa interferencia para continuar con las actividades habituales) o grave (incapacidad para trabajar o hacer la actividad habitual); Los investigadores recibieron instrucciones de clasificar los efectos adversos en función de la exposición, el curso temporal, la causa probable y la coherencia con el perfil conocido de la vacuna. Los efectos adversos relacionados con la vacuna fueron aquellos que el investigador determinó que posible, probable o definitivamente estén relacionados con la vacuna.¹⁰¹

La incidencia de eventos adversos fue generalmente similar en pacientes femeninas jóvenes entre 9-15 años y mayores entre 16-26 años. En el estudio realizado en mujeres de 16 a 26 años de edad, los efectos adversos más frecuentes en el lugar de la inyección con una incidencia menor del 5% fueron: dolor, hinchazón y eritema informados en 89.9%, 40.0% y 34.0% de los sujetos después de la vacuna 9vHPV, y 83.5%, 28.8% y 25.6% después de la vacuna Gardasil, respectivamente, en una serie completa de inyecciones; estos efectos adversos fueron más frecuentes con la vacuna contra 9vHPV; la diferencia fue estadísticamente significativa ($p < .001$) para los 3 efectos adversos. En el estudio realizado en las mujeres de 9 a 15 años, los efectos más frecuentes en el lugar de la inyección con una incidencia $\geq 5\%$ también fueron dolor, hinchazón y eritema, reportados en 89.3%, 47.8% y 34.1% de los sujetos después de 9vHPV y 88.3%, 36.0% y 29.3% de los sujetos después de la vacuna Gardasil, respectivamente, durante una serie completa de inyecciones. Estos efectos adversos fueron más frecuentes con la vacuna contra 9vHPV, pero fueron estadísticamente significativos ($p = .003$) solo para la inflamación. En ambos estudios los efectos adversos presentados en el sitio de inyección fueron de intensidad leve a moderada y aumentaron con las dosis posteriores para ambas vacunas, el dolor intenso en el lugar de la inyección aumento de 0.7% o 0.4% después de la dosis 1 a 2.6% o 1.7% después de la dosis 3 con las vacunas 9vHPV.¹⁰¹

Los efectos adversos sistémicos más comunes relacionados con la vacuna 9vHPV informados en el estudio realizado a mujeres de 16 a 26 años fueron: dolor de cabeza del 14.6% y pirexia del 5.0%, mientras que en el estudio realizado en mujeres de 9 a 14 años fueron: cefalea en 11.4% y pirexia del 5.0%. Las frecuencias de los efectos adversos sistémicos generalmente disminuyeron con las dosis posteriores para ambas vacunas. El perfil de efectos adversos en todos los sujetos que recibieron la vacuna 9vHPV fue similar al observado en los estudios de mujeres de 16 a 26 años como en el de mujeres de 9 a 15 años también fue similar entre ambos

géneros; la frecuencia de efectos adversos fueron generalmente más bajas en hombres que en mujeres. El perfil efectos adversos de la vacuna 9vHPV fue similar entre las razas.¹⁰¹

Entre los receptores de la vacuna 9vHPV, 7 sujetos (<0.1%) experimentaron efectos adversos graves relacionados con la vacuna, y 7 sujetos murieron durante los estudios. Ninguna de las muertes se consideró relacionada con la vacuna. Veinte sujetos (0.1%) interrumpieron la vacunación debido a un efecto adverso presentado. Un total de 356 sujetos (2,3%) que recibieron la vacuna 9vHPV informaron efectos adversos graves, incluidos 51 (0,3%) que informaron efectos adversos graves del día 1 al 15 después de cualquier vacuna. Los efectos adversos graves más comunes fueron abortos espontáneos y apendicitis; otros efectos adversos graves fueron de baja frecuencia y afectaron varias clases de órganos sistémicos. Solo se informó un efecto adverso de anafilaxia debido a una medicación no estudiada. En el estudio realizado a mujeres de 16 a 26 años, las afecciones médicas incidentes más frecuentes ocurridas fuera del periodo del primero al décimo quinto días después de la vacunación, fueron infecciones y no se consideraron como un efecto adverso grave.⁹³

Se realizaron análisis exploratorios de eventos de potencial interés. Se presentó síncope en 36 de los 15 776 receptores de la vacuna 9vHPV (0.2%), incluidos 22 casos después de la primera dosis, 11 después de la segunda y 3 después de la tercera dosis. De los 36 casos, 20 ocurrieron el mismo día de la vacunación. Los eventos ocurrieron principalmente en mujeres, no causaron ninguna interrupción de la vacunación, y no volvieron a ocurrir después de una dosis posterior. Los efectos adversos incidentes y las nuevas afecciones médicas potencialmente indicativas de un trastorno autoinmune se identificaron mediante una lista de términos previamente especificada. En el estudio de mujeres de 16 a 26 años, las frecuencias de estas condiciones fueron similares entre los sujetos en los grupos de vacunas 9vHPV (3.9%) y Gardasil (3.6%). Los más comunes fueron artralgia (9vHPV: 1.8%; Gardasil: 1.7%) y tiroides (9vHPV: 1.2%; Gardasil: 1.0%). Otras condiciones fueron de baja frecuencia ($\leq 0.1\%$), y afectaron varias clases de órganos del sistema. Entre todos los receptores de la vacuna 9vHPV, los eventos más comunes también fueron artralgia (1.3%) y enfermedades de la tiroides (0.6%); todos los demás eventos fueron diversos y de baja frecuencia ($\leq 0.1\%$). Dos sujetos en el estudio, uno en cada cohorte de vacuna, fueron diagnosticados con síndrome de dolor regional complejo (SDRC); ambos casos fueron atribuidos a una lesión previa. Dos sujetos que recibieron la vacuna 9vHPV fueron diagnosticados con síndrome de taquicardia ortostática postural, aunque un sujeto no tuvo episodios recurrentes incluso después de las vacunas posteriores, y el otro sujeto no tuvo asociación temporal ya que ocurrió > 3 años después de la vacunación.⁹³

4.1.5 Reacciones adversas de la vacuna en mujeres embarazadas

La mayoría de los embarazos entre los receptores de la vacuna 9vHPV (95.9%, 1482 de 1546) ocurrieron en el estudio de mujeres de 16 a 26 años, que inscribió a la mayoría de las mujeres en edad fértil y tuvo el seguimiento más largo. La mayoría de los embarazos resultaron en nacimientos vivos, 80.1% para 9vHPV y 79.2% para la vacuna Gardasil (qHPV), y fueron en gran medida partos vaginales. Las terminaciones electivas, 9.6% y 8.7% de los embarazos en los grupos 9vHPV y qHPV, respectivamente, se debieron a una decisión personal, excepto 9 embarazos (6 en los grupos 9vHPV y 3 en los grupos qHPV), que se interrumpieron debido a una anomalía congénita. Ninguna terminación electiva se debió a una afección médica en la madre o un riesgo percibido debido a la vacunación.^{93, 102}

La tasa de abortos espontáneos, número de abortos espontáneos por número total de resultados de embarazo para los cuales se conocía un resultado, en el estudio de mujeres de 16 a 26 años, fue del 9,1% en los grupos de vacunas de 9vHPV y del 11,1% en los grupos de vacunas Gardasil. Las muertes fetales tardías, definidas como muertes fetales que tienen lugar >20 semanas de gestación, ocurrieron con una frecuencia de <1% (en relación con embarazos con resultado conocido, excluyendo embarazos ectópicos y abortos espontáneos).¹⁰²

Los embarazos en los que se pudo determinar las fechas estimadas de concepción (EDC), dentro de los 30 días antes o después de cualquier vacunación, fueron considerados para evaluar si podría haber un período subyacente de alto riesgo después de la concepción. Debido a que se les pidió a las mujeres que usaran un método anticonceptivo efectivo únicamente durante la fase de vacunación, día 1 de vacunación hasta al mes 7 de vacunación, solo un pequeño número ocurrió dentro de los 30 días anteriores o posteriores a la vacunación, lo que representa en el estudio 5.8% (85 de 1459) y 6.1% (87 de 1435) en los grupos de vacunas 9vHPV y Gardasil, respectivamente o 6.4% (97 de 1515) de todas las receptoras de vacunas de 9vHPV, en relación con el número total de embarazos con resultado conocido. Para los embarazos dentro de los 30 días antes o después de cualquier vacunación, las tasas de aborto espontáneo fueron del 20.0% y 9.2% en el estudio, para las mujeres que recibieron las vacunas 9vHPV o Gardasil, respectivamente, o el 17.5% para todas las receptoras de la vacuna 9vHPV. Para los embarazos con resultado conocido no dentro de los 30 días antes o después de cualquier vacunación, las tasas de aborto espontáneo fueron 8.4% y 11.2% en el estudio 001 para las mujeres que recibieron las vacunas 9vHPV o Gardasil, respectivamente, o 8.6% para las receptoras de la vacuna 9vHPV.¹⁰²

Anomalías congénitas reportadas que incluyen las anomalías en lactantes vivos y las anomalías fetales que resultaron en abortos electivos fueron diversas y afectaron varios órganos; ninguno se consideró relacionado con la vacuna. No se informaron anomalías congénitas en los embarazos dentro de los 30 días antes o después de una vacunación con la vacuna 9vHPV.⁹³

Un grupo de recién nacidos de mujeres que recibieron la vacuna contra el VPH experimentaron más de una reacción adversa grave entre el nacimiento y las primeras 6 semanas, 47 con 9vHPV y 42 con Gardasil, ninguno de estos eventos se consideró relacionado con la vacuna. Los eventos más comunes (excluyendo anomalías congénitas) fueron infecciones (9vHPV: n = 11; Gardasil: n = 11), prematuridad (9vHPV: n = 8; Gardasil: n = 9) e ictericia (9vHPV: n = 5; Gardasil: n = 2).⁹³

El estudio concluye que, en las mujeres que recibieron la vacuna bivalente o tetravalente sin saber que estaban embarazadas previo a la vacunación, no se observaron riesgo de resultados adversos en el embarazo como el aborto espontáneo, la muerte fetal tardía y las anomalías congénitas. A pesar de los resultados, no se recomienda la vacuna contra el VPH durante el embarazo.^{93,102}

4.1.6 Reacciones adversas en individuos infectados por VIH

Las personas infectadas por VIH tienen un riesgo mayor de presentar infección persistente por VPH, lesiones benignas producidas por el VPH y cánceres asociados. En el estudio VHP-020 para Cervarix, realizado en Sudáfrica, se administró la vacuna a 22 sujetos no infectados por el VIH y a 42 sujetos infectados por VIH en estadio clínico 1; la vacuna fue bien tolerada por todos los pacientes.⁸³

Se evaluó la inmunogenicidad y la seguridad de Gardasil en hombres adultos entre 22 y 61 años y en niños de 7 a 12 años infectados por VIH. La vacuna fue segura y bien tolerada en ambos grupos de edad, sin efectos adversos sobre el recuento de CD4+ o los niveles plasmáticos de ARN de VIH. La seroconversión fue mayor del 95% y los títulos de anticuerpos fueron aproximadamente la mitad de los medidos en individuos sin infección por VIH de edad similar. Estos hallazgos apoyan los programas de vacunación específicos para jóvenes con infección por VIH.⁸³

4.2 Mitos y creencias de la vacuna contra el VPH

Las vacunas contra el VPH han enfrentado obstáculos para su aceptación a pesar de la evidencia de que el cáncer cervicouterino se relaciona con la persistencia de la infección crónica por uno o más de los virus oncogénicos que ocasionan una alta carga de enfermedad tanto en el

hombre como en la mujer, especialmente en los países en desarrollo, donde ocurre el 83% de los casos.⁷⁹

Los factores que han influido en la población para la aceptación de la vacuna están relacionados principalmente con el desconocimiento acerca de la asociación causal de la infección por VPH con el cáncer cervicouterino y otros tipos de cánceres, con el sistema de creencias culturales y religiosas, así como con la supuesta repercusión en la conducta sexual de los jóvenes vacunados. Otros factores que están relacionados son el tiempo de duración de la inmunogenicidad, la efectividad de las vacunas existentes y el cuestionamiento acerca de la protección efectiva contra los distintos tipos de VPH de alto riesgo, así como el costo. En los últimos tiempos, se ha sumado a lo anterior el tema de la seguridad de las vacunas.¹⁰³

Dichos aspectos se basan principalmente en la falta de conocimiento sobre las evidencias científicas que respaldan las características de inmunogenicidad, seguridad y eficacia, por parte de los médicos como de la población general. El Dr. Luis Fernando Lucero (*) refirió que algunos padres aún tienen rechazo a la vacuna por la idea de que puede dar Guillain Barré o que se puede relacionar con autismo. También ha detectado que la mayoría de los padres no están enterados del impacto que tiene el virus en la incidencia de cáncer cervicouterino y el impacto que tiene el cáncer cervicouterino en la salud de las mujeres. Sumado a lo anterior, en un estudio mexicano se menciona la falta de incorporación de criterios clínicos y fármaco-económicos en la toma de decisiones para la definición de políticas de prevención que permitan la inclusión de vacunas que mejoren, no solo los diferentes esquemas de vacunación, sino que repercutan a largo plazo en la incidencia y la mortalidad de las enfermedades asociadas al VPH. De ahí la importancia de analizar los factores identificados como mitos que interfieren en la aceptación de la vacunación contra el VPH.¹⁰³

4.2.1 Educación sexual

Según Ochoa F, “La educación es un proceso mediado por consideraciones filosóficas que determinan posturas tradicionales o progresistas que influyen en la manera de ejercer la sexualidad.” Siguiendo el mismo contexto, la educación sexual conservadora busca tomar el control de la juventud ante los deseos o tentaciones sexuales, fomentando prejuicios negativos con respecto a la sexualidad. Mientras que la perspectiva progresista le enseña a los jóvenes a cuestionar, reflexionar e investigar para sacar sus propias conclusiones con base a información científica. Debido a ello la educación para la salud sexual debe ser progresista y tener como prioridad el desarrollo de estilos de vida saludables, creando espacios abiertos para incorporar conductas favorables para la salud, basándose en evidencia científica. Además, debe transmitir

los nuevos conocimientos adquiridos de forma adecuada y comprensible para las personas a las que va dirigida. Este proceso se forma a partir de las experiencias personales adquiridas y, cuando es significativo, produce un cambio permanente en la conducta de las personas. El ámbito de acción puede ser masivo, grupal o individual.¹⁰³

En un estudio realizado en Estados Unidos, que utilizó un modelo multivariable con regresión logística, sobre el conocimiento del VPH entre las mujeres y la asesoría e información brindada por sus médicos de la infección y sus consecuencias, se identificaron situaciones importantes como: los médicos jóvenes son los que tienden a proporcionar más información sobre la infección, riesgos y prevención en comparación con los de mayor edad. El 62.4% de los médicos no interrogó sobre el historial sexual de las pacientes y omitió mencionar acerca del riesgo de contraer el VPH al tener un mayor número de parejas sexuales. El 76.1% de las mujeres refirió no tener presente que su médico le haya informado sobre la prevención contra el VPH. Por último, se identificó que a mayor nivel educativo mayor proactividad de la mujer en el cuidado de su salud.¹⁰⁴

En Bogotá, Colombia el Instituto Nacional de Cancerología realizó un estudio sobre la *“Aceptabilidad de la vacuna contra el virus del papiloma humano en padres de adolescentes”* realizado en cuatro regiones de Colombia con padres de niñas y niños entre 11 a 14 años, estudiantes de colegios públicos y privado. Se logró la participación de 196 padres (95 %). A través del mapa conceptual se hizo evidente que la aceptabilidad de los padres hacia la vacuna está determinada por su capacidad crítica frente a los conocimientos, la forma como abordan la educación sexual, la edad de la vacunación y las actitudes frente al costo de la vacuna. En los cuatro contextos regionales, la mayoría de los padres nunca había escuchado sobre la vacuna. Luego de recibir la información sobre el VPH y la vacuna se evidenciaron las siguientes actitudes:¹⁰⁵

- El primer grupo de padres tenía conocimientos sobre el VPH por lo que mostraron una actitud crítica frente a la información recibida y expresaron como preocupación, el corto tiempo de seguimiento de los estudios y el desconocimiento de los efectos adversos a largo plazo. Se sumaron algunas posturas que consideraban que la vacuna es una manera de dar carta blanca a las relaciones sexuales.¹⁰⁵
- Un segundo grupo de padres, que no tenían ningún tipo de conocimiento sobre el VPH o la vacuna, una vez que escucharon sobre el tema éste les pareció novedoso, maravilloso y sorprendente. Con la información recibida todos estarían dispuestos a vacunar a sus hijos. Los participantes, se sintieron excluidos de no haber recibido esta información antes

siendo ellos los grupos sociales más vulnerables y socio-económicamente menos favorecidos donde los problemas relacionados con la sexualidad son una constante. ¹⁰⁴

- En todos los grupos de padres se presentó la queja sobre la falta de educación sexual en los colegios. Consideraron que era necesario abordar el tema de la sexualidad en el momento de la vacunación; sin embargo, muchos padres no se sintieron preparados para ello ya que la vacuna parecía contradecir ciertos valores y creencias religiosas, a lo cual se suma la ausencia de una adecuada educación sexual por parte de las instituciones educativas y una deficiente política de salud sexual y reproductiva.¹⁰⁵

El estudio concluyó que los padres de colegios públicos estaban dispuestos a vacunar a sus hijos y harían un esfuerzo frente a los altos costos de la vacuna. Los padres de colegios privados fueron más críticos y expresaron una menor aceptabilidad. Por lo que la aceptabilidad a la vacuna varía en relación con el contexto sociocultural y educativo. Promover la vacuna para prevenir una infección de transmisión sexual en niñas menores de 12 años puede generar obstáculos para su aceptabilidad.¹⁰⁵

4.2.2 Desinhibición sexual

El mito que más se ha asociado a la vacunación contra el VPH es el temor de los padres a la desinhibición sexual como respuesta de los adolescentes a la vacunación, atribuyéndole un efecto detonador del inicio temprano de la vida sexual o de conductas sexuales riesgosas por un supuesto descuido de la autoprotección. El Dr. Alberto García (*) menciona que la duda sobre la libertad de sexo a edades muy tempranas por la aplicación de la vacuna ha sido la principal razón por la que los padres han negado la aplicación de la vacuna a sus hijos.¹⁰⁶

Estudios recientes realizados en Estados Unidos y en el Reino Unido posteriores a la comercialización de la vacuna muestran que la desinhibición sexual no es el motivo principal para no recibir la vacuna, dado que los resultados no han demostrado ninguna evidencia de que la población vacunada presente un incremento en sus índices de conductas sexuales desinhibidas; por el contrario, las jóvenes vacunadas han referido tener la necesidad de continuar con la práctica de conductas sexuales seguras tras la vacunación. En otro estudio longitudinal en adolescentes de 16-17 años a las que se realizó una encuesta antes y después de recibir la vacuna, no se observó ningún incremento en las tendencias a iniciar la vida sexual durante el tiempo que duró el estudio. Al comparar las tasas de infección por gonorrea, Clamidia y Tricomonas en jóvenes de 14-17 años reclutadas en 2 grupos, uno estudiado antes de recibir la vacuna y otro después, los resultados mostraron que no se encontraron diferencias en las tasas de infección entre ambos grupos.¹⁰⁶

4.2.3 Conocimientos acerca de la infección por el virus del papiloma humano

La educación para la salud es una estrategia importante para la prevención de enfermedades que forma parte de las acciones que se deben llevar a cabo de manera continua y apropiada a la comunidad en donde se desea incidir. Un estudio realizado en Argentina, por medio de entrevistas indagó el grado de conocimiento sobre la vacuna contra el VPH en mujeres de 40-49 años. Las características identificadas en dicho grupo fueron, además de la edad, mejor nivel de educación, contar con un seguro médico privado y un nivel socioeconómico alto. Los resultados mostraron que 438 que es el 36.5% de 1,200 mujeres exhibieron un conocimiento clasificado como adecuado.¹⁰⁷

En EE. UU. se enviaron 2750 encuestas por correo a fin de conocer las actitudes de mujeres adultas hacía la vacuna contra el VPH, de las cuales solo 457 respondieron la encuesta y se caracterizaron por ser de tez blanca (84%), casadas (75.6%) y empleadas de tiempo completo (67.8%). Este grupo refirió que la vacuna era importante debido a que protegía contra el cáncer cervicouterino (62.8%), el cáncer de vagina (58.2%), las células precancerosas (55.9%) y el VPH (85.6%). Hasta el 92.8% de estas mujeres refirió consultar con su ginecólogo sobre el tema y el 71.1% contestó que era muy probable que se aplicara la vacuna.¹⁰⁷

En un estudio retrospectivo llamado "*Aceptación de la vacuna contra el virus del papiloma humano por parte de madres e hijas entre nueve y trece años*" se entrevistaron a 250 madres sobre si tenían conocimiento de que la vacuna contra el VPH se aplica sin costo en las instituciones públicas de salud en México y si darían el consentimiento para que su hija se aplicara la vacuna. El 11% contestó que no aceptarían la vacuna. Los motivos de no aceptación fueron: No saber suficiente acerca del VPH, porque la hija no tiene riesgo para la infección por VPH, es una vacuna nueva o desconoce los efectos secundarios. El 39% de las madres quería saber más acerca de la seguridad de la vacuna, 21% cuánto tiempo estarían protegidas y 16% cuál era realmente su eficacia. La causa principal de no aceptación fue la carencia de conocimiento de sus alcances y ventajas; por eso sólo el 15% de las hijas habían recibido la vacuna. El estudio concluyó que es necesario seguir divulgando las ventajas y alcances de la vacuna para, que todos los padres se preocupen por proteger a sus hijas.¹⁰⁸

En otro estudio realizado en Cuernavaca, México tuvieron la finalidad de relacionar si el nivel de aceptabilidad de la vacuna contra el Virus del Papiloma Humano en madres e hijas de un coegio privado estaba relacionado con su nivel de conocimientos acerca de temas como el Papanicolaou, cáncer cérvico-uterino y el virus de papiloma humano. A través de una recodificación de datos, se obtuvo como resultado los siguiente con relación a la aceptabilidad de

la vacuna: El 93.8% de las 20 estudiantes de preparatoria del Colegio Marymount que respondieron el cuestionario mencionaron que aceptarían la vacuna contra el Virus de Papiloma Humano, mientras la aceptabilidad de las madres fue más baja con 89.8%. En cuanto al nivel de los conocimientos del virus y del cáncer cervicouterino, el porcentaje de respuestas correctas a 13 preguntas del cuestionario por parte de las alumnas, fue del 61.2 % y de sus madres del 90.3 %. Se encontró que la aceptabilidad de la vacuna del Virus del Papiloma Humano en las estudiantes no se relacionaba con el conocimiento que ellas pudieran tener sobre el cáncer cervical, Papanicolaou o VPH mientras que en las madres su nivel de conocimientos si estaba ligado a la aceptabilidad de la vacuna.¹⁰⁹

En países que iniciaron la introducción de la vacuna en forma temprana como Australia, los programas de vacunación contra el VPH se centran en la educación y la concientización a través de medios impresos, radio y televisión. También tienen implementado un programa de información sobre la eficacia y seguridad de la vacuna dirigido a los padres de la población a vacunar y se recaba el consentimiento informado para la aplicación de la vacuna. Canadá también tiene un programa que cuenta con recursos públicos y realiza funciones específicas con la colaboración de profesionales que también se dedican a diseñar los materiales para la población destinataria. A nivel federal, la Sociedad de Ginecólogos y Obstetras desarrolla recursos para los profesores y proveedores de la salud y la Agencia de Salud Pública de Canadá proporciona información sobre el VPH en su página web. En el caso de EE. UU., debido a la carencia de un sistema individual o universal de salud, los programas de vacunación son financiados por el estado en un 60% y, en el caso de la población adulta en <5%. No obstante, existe apoyo para proporcionar educación relativa a la vacuna por parte de instancias federales y locales, así como de grupos de profesionales como la Academia Americana de Pediatría.¹¹⁰

4.2.4 Aspectos económicos

Uno de los factores que representan un reto en la vacunación es el costo tanto a nivel de los servicios públicos de salud como en el ámbito de la atención privada, sobre todo en los países latinoamericanos. Esta situación difiere de la de los países desarrollados, donde la vacuna ya se ha incorporado en los programas de inmunizaciones con base en estudios de costo-beneficio.¹¹⁰

En este sentido se han identificado estudios que abordan el tema, como uno efectuado en Argentina en el que se encuestó a un grupo de 1200 mujeres, de las cuales el 15.7% mencionó como argumento para no vacunarse el costo de la vacuna.³⁸

En cambio, un grupo de mujeres de origen estadounidense estuvieron dispuestas a pagar 100 dólares o más por la vacuna para protegerse del cáncer cervicouterino e incluso exhibieron mayor disposición si la vacuna además las protegía contra las verrugas anogenitales.³⁹

En México se realizó un estudio sobre los costos de atención en pacientes con verrugas genitales en instituciones públicas, diferenciados por sexo. Los costos fueron de US\$10, estimados con base en diferentes escenarios debido a que este padecimiento no es de notificación obligatoria a pesar de pertenecer al grupo de infección por VPH, considerada como de transmisión sexual.^{110, 99}

En un estudio llamado “*Disposición de los padres a pagar por una vacuna contra el virus del papiloma humano para sus hijas adolescentes. Región del Maule, Chile*”, primer estudio que considera todos los estratos socioeconómicos para cuantificar los beneficios económicos de una vacunación, determinó la importancia del financiamiento para disminuir la incidencia del cáncer de cérvix, a través de la vacunación contra el virus del papiloma humano, implementando políticas de salud pública que promuevan el financiamiento compartido (público-privado) de la vacunación. Por otro lado, este estudio hizo alusión al posible daño emocional a futuro de sus hijas, en caso de ser detectado el cáncer de cérvix, que puede incluir depresión, aislamiento, miedo, vergüenza, rechazo, ansiedad, entre otros. Dicha situación debiera aumentar la disposición a pagar, de lo contrario, se podría considerar que las personas internalizan el costo emocional que genera tener una enfermedad de transmisión sexual o un cáncer.¹⁰⁸

4.3 Mitos y creencias de la vacuna contra el VPH en Guatemala

Los altos índices de cáncer cervicouterino en Guatemala están relacionados principalmente con aspectos socioeconómicos y culturales que repercuten en la atención médica, puesto que a pesar de ser prevenible, fácil de diagnosticar y de contar con un programa de tamizaje a nivel nacional, la mortalidad continúa siendo elevada. De ahí la importancia de analizar los factores identificados como mitos que interfieren en la aceptación de la vacunación contra el VPH.¹¹⁰

Un estudio llamado “*Información y actitudes sobre la prevención del virus del papiloma humano*” realizado en la Universidad de San Carlos de Guatemala en el año 2009, donde se realizó una encuesta a jóvenes universitarios sobre el conocimiento sobre la prevención del virus de papiloma humano fueron los siguientes: el 59 % de los estudiantes pertenecientes a las facultades relacionadas a las ciencias de la salud demostró poseer información acerca de la infección y prevención del virus de papiloma humano. El 37% de los estudiantes dijo tener información sobre las vacunas que previenen la infección por virus de papiloma humano.¹¹⁰

En un estudio realizado en la Universidad de Mariano Gálvez de Guatemala en el año 2017 por Catalán EF, *“Conocimientos y actitudes de las madres acerca del virus del papiloma humano y su asociación con el cáncer de cuello uterino, que consultan en la fundación Marco Antonio”* se evidenció que el 49.1% de las personas entrevistadas inició su vida sexual entre los 16 y 20 años; un 34%, entre los 12 y 15 años y 7.5%, entre los 21 y 25 años. Un 88.7% reconoció al VPH como una enfermedad de gravedad y el 92.5% relaciona el cáncer de cuello uterino como causa de muerte secundaria al VPH. A pesar de tener conocimientos sobre el Virus del Papiloma Humano y asociarlo con cáncer, la mayoría inicia a temprana edad su vida sexual, demostrando que gran parte de la población está altamente expuesta a contraer estas enfermedades a temprana edad.¹¹¹

También en Guatemala se realizó una tesis llamada *“Conocimientos y actitudes de padres escolares de nivel primario respecto a la prevención del virus del papiloma humano”* Estudio descriptivo transversal en el Colegio Liceo Guatemala en el periodo de noviembre del 2016 a marzo del año 2017. Los resultados obtenidos fueron: 64.44% dijo que la edad ideal para vacunar en contra del virus del papiloma humano es de 14 a 26 años, el 25.18% respondió que no era necesario vacunar a los hombres, 56.34% de los padres presentaron una adecuada actitud y el 39.44% una muy adecuada actitud con respecto a recibir información sobre el Virus del Papiloma Humano así como de su prevención por medio del uso de la vacuna y el 3.35% presentó una actitud indiferente. Los resultados demostraron que la mayoría de los padres desconocía o no aceptaba que la edad recomendada para vacunar a sus hijos es de los 9 a 14 años, posiblemente por su contexto sociocultural. Se considera que es la edad ideal para aplicar la vacuna ya que, en ese tiempo, la mayoría de los jóvenes no han tenido contacto sexual y la respuesta inmunológica es mayor. También se evidenció que una considerable parte de personas no saben que el virus del papiloma humano también infecta al sexo masculino.²²

El estudio concluyó que solo 4 padres de familia de los 568 encuestados presentaron actitudes “inadecuadas” o “muy inadecuadas” y casi el total de los encuestados demostraron tener actitudes “adecuadas” o “muy adecuadas” respecto a la prevención del virus del papiloma humano. Los motivos de no aceptación de la vacunación contra el virus del papiloma humano a sus hijos fueron: No saber suficiente acerca del VPH, no conocer los beneficios acerca de la vacunación y desconocer las reacciones adversas.²²

El Dr. Luis Fernando Lucero (*) en su entrevista, recalcó que los principales obstáculos para la aplicación eficaz e inclusiva de la vacuna contra el virus del papiloma humano en Guatemala es la desinformación que relaciona a la vacuna con eventos adversos que no se han comprobado y que no tienen significancia estadística, también el costo de las vacunas ya que la

mayoría de la población no tiene acceso a recursos para invertir en ellas y esta vacuna sigue siendo relativamente cara, según su experiencia en el área privada tiene un costo de Q1200 por dosis (US\$155). Él considera que sigue siendo un tabú para las familias guatemaltecas, en su mayoría conservadoras, pensar que sus hijos tendrán relaciones sexuales y tendrán múltiples parejas sexuales, por lo que no consideran necesaria la vacuna; además menciona que dirigir la publicidad de la vacuna en Guatemala solamente a las mujeres ha sido un error, y que se debería de administrar en niños y niñas, informando de los beneficios. Recalca que en los lugares de mayor prevalencia de cáncer cervicouterino, el MSPAS debería iniciar programas pilotos para incluir la vacuna en el esquema de vacunación ya que más que un gasto, debe considerarse una inversión. Aunque el costo de la vacuna puede percibirse como alto, no se compara al costo que tiene el manejo de una paciente con cáncer cérvico uterino y mucho menos con el impacto económico y social que tiene la muerte de una mujer, madre de familia y en la mayoría de los casos, encargada del hogar y pilar de la sociedad.²²

CAPÍTULO 5. ANÁLISIS

A través de los esfuerzos combinados para mejorar la detección y el manejo del VPH en las mujeres adultas y la vacunación de sus hijos, la morbilidad y mortalidad por cáncer cervical debería disminuir en todo el mundo, por lo que añadir un programa de vacunación frente al VPH en una cohorte de niñas adolescentes a la estrategia existente de cribado de cáncer cervicouterino, es una estrategia eficiente desde el punto de vista de la sanidad y la salud pública. La vacunación frente al VPH es una actuación preventiva primaria altamente eficiente frente a un conjunto de cánceres fundamentalmente el de cérvix, pero también vulva, vagina, boca, pene y ano.^{79, 80}

Debido a la hipótesis del médico Harald Zur Hausen que relacionaba el VPH y el cáncer de cérvix fue posible estudiar más a detalle el virus y su capacidad para provocar diferentes tipos de cáncer, estas investigaciones posteriormente permitieron llevar a cabo el desarrollo de las tres vacunas actuales contra el VPH. Esto se evidencia en unos de los principales artículos consultados "*Impact of 2-, 4- and 9-valent HPV vaccines on morbidity and mortality from cervical cancer. Human Vaccines & Immunotherapeutics*" realizado por Lockett R y Feldman S ya que en este artículo se describe detalladamente la creación de las tres vacunas, sus componentes y el impacto que han tenido desde su aprobación describiendo sus beneficios, inmunidad y efectos colaterales.³

La primera en aprobarse fue la vacuna tetravalente (Gardasil) que contiene un coadyuvante de hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo que se dirige al VPH 6, 11, 16 y 18 para la prevención del cáncer de cuello uterino y las verrugas genitales (causadas principalmente por los tipos 6 y 11 del VPH). Tres años después se aprobó una vacuna bivalente (Cervarix) dirigida al VPH 16 y 18, a diferencia de Gardasil, contiene hidróxido de aluminio y el coadyuvante AS04 que es un lípido A monofosforilado el cual provoca una mejor respuesta inmunológica. La vacuna Gardasil 9 (9vHPV) o nonavalente fue la última vacuna contra el VPH en desarrollarse y fue autorizada en diciembre del 2014, está dirigida a los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH, con el fin de obtener mayor protección frente distintos tipos de cáncer. Las dosis de cada antígeno y adyuvante son más altas a las incluidas en la vacuna tetravalente.^{3, 6, 62}

La Organización Mundial de la Salud reportó que la vacuna más utilizada es la tetravalente y la menos utilizada es la vacuna nonavalente. Esto se debe a que la vacuna tetravalente cubre dos tipos más de VPH que la vacuna bivalente a costos similares; mientras que la vacuna nonavalente a pesar de haber demostrado su costo-efectividad a largo plazo, su precio es más alto lo cual dificulta su accesibilidad y distribución en países donde el promedio de ingresos es

medio o bajo, por lo que debido a su costo, el monopolio de la vacuna lo tiene Estados Unidos y Canadá.^{64, 65}

En el artículo “*La vacuna contra el virus del papiloma humano: estado de la cuestión, principio de proporcionalidad y consentimiento informado*” realizado por Pinto Bustamante B J, donde se mencionan beneficios de la vacuna para la erradicación del cáncer cervicouterino, recomiendan que la vacuna se administre antes del inicio de la vida sexual. Sin embargo, la vacunación en mujeres sexualmente activas, hasta los 26 años, disminuye la incidencia de verrugas genitales en los hombres del mismo grupo de edad, con esto se demuestra que incluir a mujeres adultas en los programas de vacunación podría acelerar el desarrollo de una inmunidad de grupo previniendo las infecciones incidentes y con ello, se reducen las tasas de transmisión a parejas nuevas. Estos argumentos a favor y en contra de la vacunación de mujeres sexualmente activas, dificultan las decisiones sobre la financiación pública de la vacunación de rescate a mujeres adultas. Sin embargo, en los países de ingresos medios y bajos es razonable, a nivel social y político, concentrar los recursos limitados en las mujeres más jóvenes por lo que la financiación a través del sector sanitario público de la vacunación de mujeres de mediana edad es cuestionable, dado el alto costo de las vacunas.^{7,9}

Una vez se encuentre registrada una vacuna para su uso general en la población, la decisión de incluirla el calendario de vacunaciones sistemáticas de un país o región se basa en diversos criterios mencionados en el capítulo 2, de los cuales consideramos que los más importantes son: la carga de la enfermedad (morbilidad, mortalidad, letalidad, incapacidad) en cada país o región, la efectividad de la vacunación en condiciones rutinarias de aplicación según cada población y la eficiencia de la vacunación, costo efectividad y costo beneficio de la aplicación masiva de la vacuna. Estos criterios específicos de cada población nos demuestran porque los calendarios de vacunaciones sistemáticas no pueden ser universales, sino que deben adaptarse a la situación y necesidades específicas de cada ciudad o región. Debido a esto cada país adopta un diferente esquema de vacunación según las necesidades y la vulnerabilidad de su población. Los esquemas de vacunación para Cervarix y Gardasil, en la mayoría de países, son de 3 dosis administradas en 6 meses, sin embargo en Canadá y México se investigó la eficacia de aplicar la tercera dosis de la vacuna Gardasil 5 años después, evidenciando una respuesta de anticuerpos más alta que la presentada en la vacunación primaria; a pesar de ser el esquema que cuenta con más estudios significativos de respaldo no es el más utilizado. Con la vacuna 9vHPV se recomienda administrar 2 dosis en personas de 9 a 14 años, las tres dosis están indicadas para mujeres y varones de 15 años en adelante; el tiempo de administración transcurrido entre cada dosis difiere en cada región. Esta evidencia nos confirma que todos los países que incluyen la

vacuna contra el VPH en su calendario presentan diferentes esquemas de vacunación según sus criterios específicos.^{7, 8}

Los extensos resultados publicados en los ensayos clínicos han establecido el marco general de seguridad, inmunogenicidad y eficacia de las vacunas VPH en mujeres jóvenes y en menor grado en mujeres adultas y varones. En cada uno de estos tres aspectos, Gardasil, Cervarix y 9vHPV han cumplido y superado todas las expectativas razonables. Unos de los artículos más importantes utilizados es “*Vacunas frente al virus del papiloma humano. Eficacia y seguridad*” realizado por Bruni L y colaboradores ya que éste presenta los beneficios de las vacunas a lo largo de los años incluyendo y analizando los estudios más importantes realizados para evaluar la eficacia de las vacunas, los cuales son: *PATRICA, Costa Rica vaccine, VIVIANE, FUTURE I, II y III* además de presentar los resultados sobre su inmunogenicidad. En este artículo se evidencia la eficacia del 100% de Gardasil frente a NIC3, también ha demostrado en mujeres una alta protección frente a verrugas genitales y neoplasia vulvar/vaginal; y en hombres frente a infección incidente, verrugas genitales y casos de neoplasia intraepitelial anal (AIN) asociados a los tipos de VPH de la vacuna. La vacuna tetravalente, ha mostrado que hay 90% de eficacia en la prevención de verrugas genitales asociadas a los tipos VPH6, VPH11, VPH16 y VPH18, al mismo tiempo, se han reportado datos de inmunogenicidad, eficacia y seguridad en adolescentes hombres y hombres mayores, similares a los obtenidos en mujeres. Este último hallazgo confirma las observaciones de estudios preliminares de efectividad que muestran la disminución de las verrugas genitales como el primer beneficio sustancial en la salud después de la administración de Gardasil en sus programas poblacionales de vacunación con altas coberturas.⁹

En los estudios *PATRICIA Y VIVIANE* para Cervarix se evidenció una eficacia del 100% frente a NIC3 para los tipos oncogénicos que cubre la vacuna además mostró protección en la neoplasia intraepitelial vulvar. Estos resultados demuestran la eficacia de la vacuna bivalente frente a la infección y anomalías citológicas asociadas al VPH16 y VPH18 e incluso su protección frente otros tipos de VPH relacionados a adenocarcinomas. En los estudios de 9 años de seguimiento la vacuna Cervarix demostró una eficacia del 100% para la prevención de la infección incidente y la prevención del NIC2+; con esto podemos reafirmar la buena respuesta inmunológica de Cervarix a lo largo de los años.^{9, 81, 82}

Gardasil y Cervarix han demostrado diversos grados de protección cruzada frente a genotipos no vacunales, lo cual es de especial importancia puesto que los tipos de VPH no incluidos en las vacunas se asocian aproximadamente con el 30% de los cánceres cervicales a nivel mundial. También se ha evidenciado que la infección prevalente por algún tipo de VPH no impide la inducción de protección por parte de la vacuna frente a la infección incidente por otro

tipo del virus y que las respuestas de anticuerpos a la infección natural no protegen completamente a las mujeres de la reinfección, al contrario de los anticuerpos inducidos por la vacunación. Consideramos que esta diferencia en la protección es debido a una generación de títulos de anticuerpos mucho menor por la infección natural. Las vacunas VLP anti-VPH parecen carecer de un efecto significativo sobre las tasas de regresión o progresión de infecciones cervicales prevalentes en el momento de la vacunación; esto evidencia que son eficaces para su prevención, pero no como tratamiento. A lo largo de los años de seguimiento, las vacunas no han evidenciado disminución de la protección, por lo tanto, la presencia de memoria inmunológica hace prever que la protección inmunitaria conferida por las vacunas pueda ser de por vida.^{10, 82, 85, 86}

Los principales artículos consultados para valorar la eficacia de la vacuna nonavalente son los realizados por Naranjo y colaboradores y por Moreira y colaboradores, donde se presentan los resultados de diferentes estudios que se han realizado desde su creación; según estos, la vacuna 9vHPV en la población de mujeres sin antecedentes de VPH previo, tuvo un 96% de eficacia en la prevención de la enfermedad cervical de alto grado, así como fue 96% eficaz en la prevención de infección persistente relacionadas con los tipos de VPH que incluye la vacuna, disminuyó la incidencia de anomalías en el Papanicolau en un 92.9% y fue eficaz en la prevención de NIC2, NIC3, NIV2, NIV3. La vacuna nonavalente, tiene la capacidad de prevenir el 90% de cáncer de cérvix, vulvar, vaginal y anal y un 20% de eficacia en prevenir el cáncer de cérvix relacionado a otros tipos de VPH. Con ello se evidencia que esta vacuna es más eficaz y segura que la anteriores, las cuales solo cubrían los tipos de VPH más oncogénicos, pero se ignoraba y se dejaba un campo amplio para el desarrollo de cáncer por tipos diferentes de VPH. Además en el estudio realizado en Estados Unidos por Durhama y colaboradores, se evidenció que 9vHPV evitaría más casos de cáncer cervical y muertes que las vacunas Cervarix (2vHPV) y Gardasil (4vHPV). Con ello consideramos que cambiar a 9vHPV es más rentable tanto en efectividad como en costo-beneficio ya que confiere 11% de protección adicional que las otras dos vacunas.⁹⁰⁻⁹³

Las vacunas actuales contra el VPH no eliminan el riesgo de cáncer de cérvix por lo que se les debe brindar información, tanto a las mujeres vacunadas como a las que no han sido vacunadas, sobre los programas de detección temprana y su importancia. Debido a que existe una falta de concientización respecto al tema, un gran número de mujeres y varones no han escuchado sobre del cáncer cervicouterino, ni reconocen los primeros signos y síntomas cuando aparecen, esto lleva a que se creen controversias, mitos y temores acerca de las vacunas contra el VPH.⁹⁸

Entre las controversias presentadas por las vacunas contra el VPH encontramos los efectos adversos locales y sistémicos. Según el informe publicado por el Sistema de Vigilancia y Control Post Comercialización de las Vacunas contra el VPH referente a las notificaciones sobre efectos adversos sistémicos, se indicó que desde que se comenzó la comercialización de las vacunas Gardasil y Cervarix, hasta finales del mes de marzo del año 2009, se registraron convulsiones y reacciones adversas en el sistema nervioso central asociadas mayormente con la vacuna tetravalente y en menor grado a la bivalente. Los efectos adversos graves que se detectaron puntualmente y crearon preocupación y alarma en su momento como anafilaxis, Síndrome de Guillain Barré, convulsiones o tromboembolismos, se han estudiado en más detalle y no se ha demostrado una asociación con la vacuna o que tengan una aparición con una frecuencia mayor respecto a las tasas esperadas. Después de haberse distribuido más de 175 millones de dosis mundialmente, se han hecho múltiples estudios de seguridad post-comercialización, para identificar posibles efectos adversos raros no detectables en los ensayos de fase III. La revisión más reciente de estos datos por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) concluye que toda la evidencia acumulada hasta el momento reafirma la seguridad de estas vacunas.^{9, 10}

Respecto a los efectos adversos locales, las mujeres jóvenes fueron quienes presentaron mayormente eritema en el lugar de inyección mientras que los niños y niñas vacunados reportaron fiebre. Aproximadamente la cuarta parte de personas vacunadas refirieron reacciones adversas, siendo la inflamación o dolor las más comunes, pero no fueron consideradas como graves, por lo que se concluyó con estos resultados que la vacuna tetravalente y bivalente son seguras y que estos efectos leves son los que más deben tomarse en cuenta para el plan educacional de las personas a las que se les administre dicha vacuna.^{9, 98, 99}

Uno de los artículos más importantes que evaluó el perfil de seguridad general de la vacuna Nonavalente fue realizado por Moreira ED, Block SL y colaboradores donde mencionan que se registraron eventos adversos locales como dolor, hinchazón y eritema durante 5 días que variaba de intensidad leve a moderada y que aumentaban con las dosis posteriores. El dolor intenso en el lugar de la inyección aumento de 0.7% después de la primera dosis a 2.6% después de la tercera dosis con la vacuna 9vHPV. Los efectos adversos sistémicos, para la vacuna 9vHPV, fueron dolor de cabeza y fiebre los cuales disminuyeron con las dosis posteriores y fueron más bajas en hombres que en mujeres. El perfil de efectos adversos de la vacuna 9vHPV fue similar entre las razas.⁹³

En cuanto a efectos adversos de la vacunación en mujeres embarazadas se demostró que la mayoría de los embarazos resultaron en nacimientos vivos, 80.1% para 9vHPV y 79.2%

para la vacuna Gardasil (qHPV), y fueron en gran medida partos vaginales. Las anomalías congénitas reportadas fueron diversas y afectaron varios órganos sin embargo ninguna se consideró relacionado con la vacuna, por lo que el estudio concluyó que, aunque no se recomiende la vacuna durante el embarazo, no se ha observado un mayor riesgo de efectos adversos en mujeres embarazadas que reciben la vacuna Cervarix o Gardasil sin darse cuenta.¹⁰²

Los temores por la aplicación de la vacuna contra el VPH están más relacionados con mitos que con la realidad. Los mitos que más han influido en la población para la aceptación de la vacuna están vinculados principalmente con el desconocimiento acerca de la asociación causal de la infección por VPH con el cáncer cervicouterino y otros tipos de cánceres, con el sistema de creencias culturales y religiosas, así como con la supuesta repercusión en la conducta sexual de los jóvenes vacunados. Otros factores que están implicados son el tiempo de duración de la inmunogenicidad, la seguridad de las vacunas, su costo y el cuestionamiento acerca de la protección efectiva contra los distintos tipos de VPH de alto riesgo. Estos temores disminuirían si se les diera una efectiva educación sexual tanto a los padres como a los hijos; por lo tanto, es necesario seguir investigando y divulgando las ventajas y alcances de la vacuna para que todos los padres se preocupen por proteger a sus hijas.^{103, 110, 108}

Uno de los retos en la vacunación es el costo tanto a nivel de los servicios públicos de salud como en la atención médica privada, sobre todo en los países latinoamericanos. Esta situación difiere de la de los países desarrollados, donde la vacuna ya se ha incorporado en los programas de inmunizaciones con base a estudios de costo-beneficio. Los gobiernos de los países que no han incorporado la vacuna deben de priorizar en la salud e invertir en tener sus calendarios de vacunación completos ya que a pesar de que el costo de la vacuna es elevado los beneficios a largo plazo son mayores.¹⁰³

Será esencial centrarse en la educación de los profesionales de la salud con respecto a las indicaciones para la vacunación contra el VPH y los enfoques para comunicarse de manera más efectiva con los padres y los pacientes sobre la seguridad y los beneficios de la vacunación y los riesgos asociados con la no vacunación. Es de suma importancia dar a conocer los resultados de los estudios de las investigaciones sobre la vacuna contra el VPH a niveles comprensibles para la población general, con la finalidad de promover el conocimiento científico y las conductas saludables. La educación para la salud deberá diversificarse de manera planificada acorde a la población destinataria a fin de promover una cultura de concientización sobre las ventajas de la prevención.^{103, 104}

Guatemala refleja la situación de Latinoamérica ya que en este país el cáncer cervicouterino es el de mayor incidencia y mortalidad entre mujeres, sus altos índices están relacionados con aspectos socioeconómicos y culturales que repercuten en la atención médica, teniendo efectos devastadores en las comunidades con un alto costo humano, social y económico.⁷³ En Guatemala se han realizado acciones para el fortalecimiento de la prevención del cáncer cervicouterino además se cuenta con un programa de tamizaje a nivel nacional y se implementó la vacuna contra el Virus del Papiloma Humano (VPH) para prevenir el cáncer cervicouterino, de vagina, ano, orofaringe, vulva y pene, sin embargo la mortalidad continúa siendo elevada. Los principales obstáculos para la aplicación eficaz e inclusiva de la vacuna contra el virus del papiloma humano en Guatemala son la carencia de educación sexual y el costo de las vacunas. Debido a que la mayor parte de la población vive en condiciones de pobreza y pobreza extrema no cuentan con recursos para acceder a educación y a los servicios básicos de salud por lo que carecen de conocimientos sobre la existencia, necesidad e importancia de la vacuna; debido a ello el MSPAS debe fortalecer sus herramientas para diversificar la educación sexual e incluir programas pilotos para aplicar la vacuna sin costo alguno a los lugares más pobres ya que, aunque el costo de la vacuna puede percibirse como alto, no se compara con el costo que tiene el manejo de una paciente con cáncer cérvico uterino, y mucho menos con el impacto económico y social que tiene la muerte de una mujer, madre de familia y en la mayoría de los casos, encargada del hogar y pilar de la sociedad.^{74, 76, 77}

En ausencia de iniciativas para crear nuevas políticas de salud es necesario poner en marcha un plan con enfoque multinivel y multifacético para lograr la implementación generalizada de las vacunas contra el VPH en las poblaciones preadolescentes. Alcanzar coberturas elevadas de vacunación puede significar el principio de la erradicación del cáncer de cuello de útero a nivel mundial y de la disminución drástica de los cánceres de vagina, ano, orofaringe, vulva y pene. Todavía faltan unos años para poder evaluar completamente la efectividad de esta intervención, pero las perspectivas para la prevención de estos cánceres son muy esperanzadoras. Múltiples estudios post-autorización están en curso y el seguimiento de las cohortes vacunadas en los grandes ensayos de fase III continúa.^{9, 103}

CONCLUSIONES

El VPH representa una de las infecciones de transmisión sexual más común del tracto genital debido a que provoca una serie de lesiones como verrugas genitales y cáncer de cuello de útero, vagina, ano, boca, vulva y pene; por ello se crearon 3 vacunas contra el VPH las cuales son: Gardasil o tetravalente para la prevención del cáncer de cuello uterino y las verrugas genitales causadas principalmente por los tipos de VPH 6 y 11. Una vacuna Cervarix o bivalente dirigida a el VPH 16 y 18 con mejor respuesta inmunológica y la vacuna Gardasil 9 (9vHPV) o nonavalente dirigida a los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH, con el fin de obtener mayor protección frente distintos tipos de cáncer y lesiones precancerosas asociadas al VPH.

La decisión del esquema de vacunación contra el VPH se basa en criterios específicos de cada población, los calendarios de vacunaciones sistemáticas no pueden ser universales, sino que deben adaptarse a la situación y necesidades específicas de cada ciudad o región por lo que cada país adopta un diferente esquema de vacunación según las necesidades y la vulnerabilidad de su población. Se debe priorizar la aplicación de la vacuna contra el VPH en mujeres que no han tenido relaciones sexuales sin embargo incluir en los programas de vacunación a mujeres sexualmente activas podría acelerar el desarrollo de una inmunidad de grupo efectiva.

Gardasil y Cervarix han demostrado un marco general de seguridad, inmunogenicidad y eficacia tanto en hombre como en mujeres, ya que presentan una eficacia de 100% frente NIC3 relacionado con los tipos de VPH que cada una cubre; además Gardasil presenta una elevada protección frente a neoplasia vulvar/vaginal, casos de neoplasia intraepitelial anal y frente a las verrugas genitales presentadas en ambos sexos. Las dos vacunas han evidenciado diversos grados de protección cruzada frente a genotipos de VPH no vacunales además la infección prevalente por algún tipo de VPH no impide la inducción de protección por parte de la vacuna frente a la infección incidente por otro tipo. La presencia de memoria inmunológica por parte de estas vacunas hace prever que la protección inmunitaria conferida pueda ser de por vida.

La vacuna 9vHPV tiene un 96% de eficacia en la prevención de la enfermedad cervical de alto grado y de infección persistente asociada con los tipos de VPH que cubre, además disminuye la incidencia de anomalías en el Papanicolau y presenta la capacidad de prevenir el 90% de cáncer de cérvix, vaginal, anal y vulvar. Y un 20% de eficacia en prevenir el cáncer de cérvix relacionado a otros tipos de VPH debido a ello es más eficaz y segura que la anteriores además evitaría más casos de cáncer cervical y muertes por lo que cambiar a 9vHPV es más rentable tanto en efectividad como en costo-beneficio ya que protege 11% adicionalmente que las otras dos vacunas aplicadas en adolescentes.

Los efectos adversos locales más comúnmente reportados después de la vacunación fueron inflamación y dolor leve; los efectos adversos sistémicos que crearon preocupación y alarma se han estudiado con más detalle y no se ha demostrado que tengan asociación con las vacunas por lo que se reafirma la seguridad de estas. Respecto a las mujeres embarazadas, aunque no se recomienda la vacuna contra el VPH durante el embarazo, no se ha observado un mayor riesgo de resultados adversos.

Los mitos asociados con la aplicación de la vacuna contra el VPH que más han influido en la población para la aceptación de la vacuna: son el desconocimiento acerca de la relación entre la infección por VPH con el cáncer cervicouterino y otros tipos de cánceres, desconocer la inmunogenicidad y efectivas de las vacunas existentes, el sistema de creencias culturales y religiosas de cada región y la supuesta repercusión en la conducta sexual de los jóvenes vacunados.

Es esencial capacitar a los profesionales de la salud acerca de las indicaciones para la vacunación contra el VPH también informar a los padres y los pacientes sobre la seguridad, los beneficios de la vacunación y los riesgos que conlleva la no vacunación; además se debe dar a conocer los resultados de los estudios de las investigaciones sobre la vacuna contra el VPH a niveles comprensibles para la población, con la finalidad de promover el conocimiento científico y las conductas saludables para así lograr tasas elevadas de vacunación contra el VPH, lo cual puede significar el principio de la erradicación del cáncer de cérvix a nivel mundial y de la disminución significativa de los cánceres de vagina, ano, orofaringe, vulva y pene.

RECOMENDACIONES

Implementar un programa de vacunación estricto en Guatemala para disminuir la incidencia de cáncer cervical en mujeres adultas y jóvenes e informar que también son efectivas para prevenir otros tipos de cáncer producidos por infecciones de VPH como el anal, oral, vaginal y vulva.

Incluir en los programas de vacunación del Ministerios de Salud y Asistencia Social a hombres adultos y adolescentes para evitar el contagio y propagación del virus del papiloma humano a sus parejas, independientemente que sean parejas hombres o mujeres.

Informar a los padres de familia y a sus hijos sobre la seguridad y eficacia de las vacunas contra el virus del papiloma humano con el fin de crear conciencia sobre su importancia para así evitar el rechazo de la vacunación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sanabría Negrín JG. Virus del papiloma humano. Rev cienc med Pinar Rio [en línea]. 2009 [accesado 2 Mar 2020]; 13 (4): 1-23. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942009000400019
2. Ochoa-Carrillo FJ, Artículo revisión virus del papiloma humano: Desde su descubrimiento hasta el desarrollo de una vacuna. Parte I/III. Gac mex oncol [en línea]. 2014 [accesado 2 Mar 2020]; 13 (5): 308-315. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-pdf-X1665920114805966>
3. Lockett R, Feldman S. Impact of 2-, 4- and 9-valent HPV vaccines on morbidity and mortality from cervical cancer. Human Vaccines & Immunotherapeutics [en línea]. 2016 Jul [accesado 12 Abr 2020]; 12(6): 1332-1342. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2015.1108500>
4. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y tecnología médica. Vacuna del virus del papiloma humano: seguridad y eficacia [en línea]. Argentina: ANMAT; 2017 [accesado 30 Abr 2020]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/ets/Vacuna_HPV_12-12-17.pdf
5. Organización Mundial de la Salud. Preparación de la introducción de las vacunas contra el virus del papiloma humano: Orientación y normativas para los países [en línea]. Ginebra: OMS; 2006 [accesado 2 Abr 2020]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69654/WHO_RHR_06.11_spa.pdf;jsessionid=AFEAFD8155FF170711123758D1C867AA?sequence=1
6. Organización Mundial de la Salud. Vacunas contra el virus del papiloma humano: documento de posición de la OMS [en línea]. 10 Abr 2009 [accesado 19 Abr 2020]; 84 (15): 117-132. Disponible en: http://screening.iarc.fr/doc/WHO_WER_HPV_vaccine_position_paper_sp_2009.pdf
7. Pinto Bustamante BJ. La vacuna contra el virus del papiloma humano: estado de la cuestión, principio de proporcionalidad y consentimiento informado. Acta bioeth [en línea]. 2014 [accesado 19 Abr 2020]; 22 (2): 251-261. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/abioeth/v22n2/art12.pdf>
8. Instituto de Salud Global. Infección por virus del papiloma humano y cáncer de cuello uterino [en línea]. Barcelona: Ministerio de Salud de Mozambique; 2019 [accesado 17 Abr 2020]: 1–4. Disponible en:

<https://www.isglobal.org/documents/10179/25254/Fact+Sheet+Mozambique+VPH/91764ed4-fbd8-405e-8f9b-c41b140f1382>

9. Bruni L, Serrano B, Bosch X, Castellsagué X. Vacuna frente al virus del papiloma humano: Eficacia y seguridad. *Enferm Infecc Microb Clínic* [en línea]. 2015 Abr. [accesado 26 Mar 2020]; 33 (5): 342–354. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-vacuna-frente-al-virus-del-S0213005X15001408>
10. Torrecilla Rojas MA, Pedregal González M, García Rodríguez F. Efectos adversos de la vacunación contra el virus del papiloma humano. *Rev Aten Primaria* [en línea]. 2011 [accesado 20 Jun 2020]; 43 (1): 2–4. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-efectos-adversos-vacunacion-contra-el-S021265671000394X>
11. Organización Mundial de la Salud. Infección por el Virus del Papiloma Humano. Documento de posición de la OMS [en línea]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 [accesado 17 Feb 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/immunization/diseases/hpv/es/>
12. Asociación Española de Pediatría. Infección por virus del Papiloma Humano (VPH). Vacunas profilácticas: Indicaciones [en línea]. España: AEPap; 2019; [accesado 26 Mar 2020]. Disponible en: https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/doc_gpi_vph_def_abril_2019.pdf
13. Hernández Aguado JJ, de la Fuente Valero J, Ramírez Mena M. Prevención primaria del virus del papiloma humano. *Prog obstet ginecol* [en línea]. 2019 Mar [accesado 15 Mar 2020]; 62 (3): 266-280. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6970728>
14. Alvarez Rodas E, Gonzalez Castellanos M, Palacios Cacacho E, Salguero D, López Mendoza S, Guerra Vásquez W et al. Plan Nacional de prevención, control y manejo de cáncer cervicouterino [en línea]. Guatemala: Organización Panamericana de la Salud; 2014 [accesado 8 Feb 2020]. Disponible en: https://www.paho.org/gut/index.php?option=com_docman&view=download%7C%20&alias=640-plan-nacional-de-precencion-control-y-manejo-de-cancer-cervicouterino-2014-2024&category_slug=sfc-salud-reproductiva-materna-y-neonatal-global-y-regional&Itemid=518&fbclid=IwAR3XLB4K-W9Q2-2WwwcYS9n0zAGEA7PPoGszTUsRybPRBhuTzAKfYnzX54s

15. Global Cancer Observatory. Cervical cancer [en línea]. Francia: OMS; 2010 [accesado 8 Feb 2010]. Disponible: <https://gco.iarc.fr/>
16. Organización Mundial de la Salud. Vacunas contra los papilomavirus humanos: documento de posición de la OMS. Wkly epidemiol rec [en línea]. 2017 [accesado 8 Feb 2020]. Disponible en: https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/WHO_pp_hpv_2017_ES.pdf?ua=1
17. Villacorta Martín D. La vacuna contra el virus del papiloma humano: en la actualidad. [Informe Final en línea]. Cantabria: Universidad de Cantabria, Escuela de Enfermería; 2013. [accesado 14 Feb 2020]. Disponible en: <http://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/3005/VillacortaMartinD.pdf?sequence=1>
18. Alteri R, Khalidas M, Yadao L, Ogoro C. Vacunas contra el VPH [en línea]. California: Cancer org; 2020 [accesado 8 Feb 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/causas-del-cancer/agentes-infecciosos/vph/vacunas-de-vph.html>
19. Picconni M, Magariños M. Vacunación contra el Virus del Papiloma Humano [en línea]. Argentina: Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles; 2017 May [accesado 8 Feb 2020]. Disponible en: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000926cnt-2016-12_lineamientos-VPH.pdf
20. Consorcio E. Síntesis técnica de la evidencia actual publicada sobre la vacunación de dosis única contra el VPH [en línea]. Seattle: El consorcio; 2019 [accesado 24 Mar 2020]. Disponible en: https://path.azureedge.net/media/documents/HPV_Cnsrt_2019_Tech_Synth_Spanish_R1.pdf
21. Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Eficacia de las vacunas bivalente y cuadrivalente del virus del papiloma humano (VPH) para prevenir lesiones cervico-uterinas pre-malignas [en línea]. Perú: Instituto Nacional de Salud; 2013 [accesado 25 Mar 2020]; (Nota técnica No.1) Disponible en: http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/06/904930/eficacia-vacunas-bivalente-y-cuadrivalente-virus-papiloma-human_f50Sfbr.pdf

22. Contreras Gordillo D, Baján Arévalo J, Castro Rouanet M. Conocimientos y actitudes de padres de escolares de nivel primario respecto a la prevención del virus del papiloma humano [tesis Médico y Cirujano]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2017
23. Aguilar G, Bahena L, Cruz I, Flores J, Villadózola V. Nivel de Aceptabilidad de la vacuna contra el virus del papiloma humana (VPH) en Madres e Hijas de un Colegio Privado del estado de Morelos [en línea]. Cuernavaca: Academia de ciencias de Morelos, A.C. 2008. [actualización 28 May 2010; accesado 23 Mar 2020]. Disponible en: http://acmor.org.mx/sites/default/files/Proyecto_VPH.pdf
24. Ochoa-Carrillo FJ, Artículo revisión virus del papiloma humano: Desde su descubrimiento hasta el desarrollo de una vacuna. Parte I/III. Gac mex oncol [en línea]. 2014 [accesado 2 Mar 2020]; 13 (5): 308-315. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-pdf-X1665920114805966>
25. Acuña Rojas K, Vega Quesada M, Salazar Arias N, Escalante Gómez C. Vacuna contra virus del papiloma humano: Análisis de esquemas de dos dosificaciones. Rev CI EMed UCR [en línea]. 2016 Ag [accesado 2 Mar 2020]; 6 (3): 11–22. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2016/ucr163e.pdf>
26. Bobadilla ML, Villagrán V, Zorrilla ME, Olmedo G, Riveros MC, Franco F, et al. Detección y tipificación del virus papiloma humano en el marco del tamizaje virológico para la detección de lesiones del cuello uterino en Asunción, Paraguay. Mem Inst Cienc Salud [en línea]. 2019 Abr [accesado 4 Mar 2020]; 17 (1): 6–15. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/iics/v17n1/1812-9528-iics-17-01-6.pdf>
27. Katz N, Califano N, Urueña A, Gaiano A, Biscayart C, Neyro S, et al. Vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH) Manual del vacunador [en línea]. Argentina: Programa de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. 2014: [accesado 5 Mar 2020]; 1–29. Disponible en: <http://iah.salud.gob.ar/doc/Documento40.pdf>
28. Melo Santiesteban G, Waliszewski S. El virus del papiloma humano. Rev de divulgación científica y tecnológica de la Universidad Veracruzana [en línea]. 2009 [accesado: 2 Mar 2020]; 22 (2). Disponible en: <https://www.uv.mx/cienciahombre/revistae/vol22num2/articulos/virus/index.html>
29. Rodríguez González D, Pérez Piñero J, Sarduy Nápoles M. Infección por el virus del papiloma humano en mujeres de edad mediana y factores asociados. Rev Cubana Obstet

- Ginecol [en línea]. 2014 [accesado 2 mar 2020]; 40 (2): 218- 232. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2014000200009
30. Cabral Soto JJ, Cruz Palacios C, Ramos Alamillo U, Ruiz Gómez PF. Manifestaciones clínicas Diagnóstico. En: Atlas de ITS; 2006: vol.1 p. 1:91.
31. Martínez GG, Troconis JN. Artículo de revisión tratamiento de las verrugas genitales: una actualización. Rev chil obstet y ginecol [en línea]. 2015 [accesado 5 Mar 2020]; 80 (1): 76-83. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchog/v80n1/art12.pdf>
32. Chacón J, Sanz I, Dolores M, Luisa M, Morena D, Díaz E. Detección y genotipado del virus del papiloma humano de alto riesgo en muestras de lesiones cervicales. Enferm infecc microbiol clin [en línea]. 2007 [accesado 5 Mar 2020]; 25 (5): 311–315. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-13102266>
33. Cháirez Atienzo P, Pérez Memije ME, Zambrano Galván G. Presencia del virus papiloma humano en la cavidad oral: Revisión y actualización de la literatura. Int. J. Odontostomat [en línea]. 2015 [accesado 6 Mar 2020]; 9 (2): 233–236. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/ijodontos/v9n2/art09.pdf>
34. Valdés González JL, Solís Cartas U, Muñoz Balbín M, Váldez González EM. Hiperplasia epitelial focal o enfermedad de Heck. Presentación de un caso. Medisur [en línea]. 2016 [accesado 6 Mar 2020]; 14 (6): 768-770. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2016000600012
35. Pérez Elizondo AD, del Pino GT, López Salgado ML. Hiperplasia epitelial focal: Actualidades y tratamiento. Rev mex cirug bucal y maxilofacial [en línea]. 2010 [accesado 6 Mar 2020]; 6(3): 11-115. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=26066>
36. Chavaro Vicuña N, Arroyo Hernández G, Alcázar LF, Murruchi Garrón GW, Pérez Zuñiga I. Cáncer Cervicouterino. Anales de radiología [en línea]. 2009 [accesado 11 Mar 2020]; 1(3) 61-79. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/anaradmex/arm-2009/arm091g.pdf>
37. Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades. Infección genital por VPH: Hoja informativa [en línea] Atlanta: CDC; 2017. [accesado 11 Mar 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/std/spanish/vph/stdfact-hpv-s.htm>

38. Zaldívar Lelo de Larrea G, Martín Molina F, Sosa Ferreyra CF, Ávila Morales J, Lloret Rivas M, Román Lara M, et al. Cáncer cervicouterino y virus del Papiloma Humano. Rev Chi Obstet Ginecol [en línea] 2012 [accesado 11 Mar 2020] 77 (4): 315 - 321, 2012 Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchog/v77n4/art14.pdf>
39. Soto OD. VPH y cáncer de cérvix. Rev méd Costa Rica Centroam [en línea]. 2013 [accesado 11 Mar 2020]; (607): 417 - 421, Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2013/rmc133g.pdf>
40. Castro AA, Fournier Pérez M. Virus del papiloma humano. Rev méd Costa Rica Centroam [en línea]. 2013 [accesado 12 Mar 2020]; (606): 211-217. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2013/rmc132d.pdf>
41. Araya C. Diagnóstico precoz y prevención en cáncer de cavidad oral. Rev Med Clín Condes [en línea] 2018; [accesado 11 Mar 2020] 29(4): 411–8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864018300890>
42. Miguel Cruz PA, Niño Peña A, Batista Marrero K, Miguel Soca PE. Factores de riesgo del cáncer bucal. Rev cuba estomatol [en línea]. 2016 [accesado 11 Mar 2020]; 53(3): 6-17. Disponible en: <http://www.revestomatologia.sld.cu/index.php/est/article/view/1030/303>
43. San Juan García CM, Salas Rodríguez M, Gil Milá JM. Algunas consideraciones sobre etiología y fisiopatogenia del carcinoma epidermoide bucal. Medisur[en línea]. 2018 [accesado 12 Mar 2020]; 16 (1): 63-72. Disponible en http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2018000100010
44. Gallegos Hernández JF. El cáncer de la cavidad oral: su importancia como problema de salud. Acta Médica Grupo Ángeles [en línea]. 2012 [accesado 12 de Mar de 2020]; 10(2): 69-71. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2012/am122a.pdf>
45. Durruthy O, Piña JC, Santana J. Cáncer de Esófago y Virus del Papiloma Humano. Arch méd Camaguey [en línea]. 2018 [accesado 12 Mar 2020]; 16(5): 644-648. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552012000500014
46. López Gómez M, Casado E, Molina Villaverde R. Cáncer de esófago. Rev Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado [en línea]. 2017 [accesado 20 Mar 2020]; 12 (32): 1890–1894. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.med.2017.04.010>
47. Encinas de la Iglesia J, Corral de la Calle MA, Fernández Pérez GC, Ruano Pérez R, Álvarez Delgado A. Cáncer de esófago: particularidades anatómicas, estadificación y técnicas de

- imagen. Invest Medicoquir [en línea]. 2016 [accesado 12 Mar 2020]; 58 (5): 352–65. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-radiologia-119-articulo-cancer-esofago-particularidades-anatomicas-estadificacion-S0033833816300741>
48. Sociedad Americana contra el Cáncer [en línea]. California: Sociedad Americana contra el cáncer; 2017 [actualizado 9 Feb 2020; accesado 12 Mar 2020]. Factores de riesgo para el cáncer de esófago; [aprox. 10 pant.]. Disponible en : <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-esofago/causas-riesgos-prevencion/factores-de-riesgo.html>
49. Gamboa Pacheco C. Cáncer anal oncología. Rev méd Costa Rica Centroam [en línea]. 2015 [accesado 12 Mar 2020]; 72 (614): 135 – 139. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2015/rmc151z.pdf>
50. Rodríguez-Wong U, Medina Murillo R. Virus del papiloma humano y carcinoma epidermoide anal. Rev Hosp Jua Mex [en línea]. 2006 [accesado 12 Mar 2020]; 73 (2): 51-55. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2006/ju062d.pdf>
51. Lauzán Piedra UJ, Leal Mursulí A, Cepero Nogueira M. Cáncer de esófago. Invest medico quir [en línea]. 2011 Jul [accesado 12 Mar 2020]; 3 (2): 129-141. Disponible en: <https://files.sld.cu/cimeq/files/2012/06/imq-2011-2-3-142-154-cancer-de-esofago1.pdf>
52. Barahona Andrade A, del Cid Morazán AF, del Cid Morazán LE, Moran E, Zelaya V, Barahona Andrade DS. Sospecha clínica de cáncer de pene: A propósito de un caso. Arch med (Esp.) [en línea]. 2016 [accesado 23 Mar 2020]; 12 (3): 17. Disponible en: <https://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/sospecha-clnica-de-cncer-de-pene-a-proposito-de-un-caso.pdf>
53. Medina Villaseñor E, Ibañez García AO, Martínez García R, Barra-Martínez R, Quezada-Adame I, Pérez Castro JA et al. Cáncer de pene: Revisión de las características clínico-patológicas. Gac Mex Oncol [en línea]. 2010 [accesado 23 Mar 2020]; 9 (6): 282–296. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-cancer-pene-revision-caracteristicas-clinico-patologicas-X1665920110004344>
54. Carrarach Tur M, Ordi Maja J, Puig Tintoré L. Neoplasia vulvar intraepitelial [en línea]. Barcelona: Aurelí Torné Barné; AEPC. 2015 [accesado 25 Mar 2020]; Disponible en: http://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2019/01/AEPCC_Guia_VIN_ok.pdf

55. Baquedano L, Lamarca M, José Y. Neoplasia vaginal intraepitelial. Rev Chil Obstet Ginecol [en línea]. 2013 [accesado 25 Mar 2020]; 78 (2): 135–136. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262013000200011>
56. Universidad de Guadalajara. Harald Zur Hausen Doctor Honoris Causa [en línea]. México: Universidad de Guadalajara; 2014 [accesado 1 Abr 2020]. Disponible en: http://www.udg.mx/sites/default/files/brochure_zur_hausen_2.pdf
57. Muñoz N, Reina JC, Sánchez GI. La vacuna contra el virus del papiloma humano: una gran arma para la prevención primaria del cáncer de cuello uterino. Colomb med [En línea]. 2008 [accesado 3 Abr 2020]; 39 (2). Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/cm/v39n2/v39n2a10.pdf>
58. Colín MC, López S. VPH y desarrollo de cáncer cervicouterino. Med Univer [en línea]. 2009 [accesado 18 abr 2020]; 50(1): 20-21. Disponible en: <https://revistauniversitaria.uaemex.mx/article/download/9855/8109/>
59. Guatemala. Observatorio en Salud Sexual y Reproductiva de Guatemala. Vacunas contra el VPH [en línea]. Guatemala: OSAR; 2014 Oct [accesado 21 Abr 2020]. Disponible en: <https://osarguatemala.org/wp-content/uploads/2018/04/presentacion-VPH-vacuna.pdf>
60. Rivera Rodríguez P, Zuñiga Lara D. Infección por VPH, vacuna y nuevas tendencias. Acta méd Grupo Angeles [en línea]. 2009 jun [accesado 4 abr 2020]; 7 (2): 89-95. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2009/am092d.pdf>
61. Bosch FX, Moreno D, Redondo E, Torné A. Vacuna nonavalente frente al virus del papiloma humano. Actualización 2017. Medicina de Familia Semergen [en línea]. 2017 [accesado 12 Abr 2020]; 43 (4): 265–276. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-vacuna-nonavalente-frente-al-virus-S1138359317301168>
62. Marés Bermúdez J. La vacunación frente al virus del papiloma humano. Adolescere [en línea]. 2019 [accesado 12 Abr 2020]; 7 (1): 67–70. Disponible en: <https://www.adolescenciasema.org/ficheros/REVISTA%20ADOLESCERE/vol7num1-2019/63-76%20Adolescencia%20y%20vacunas%20-%20La%20vacunacion%20frente%20VPH.pdf>
63. Alvarez García F. Vacuna nonavalente de VPH: nuevas estrategias de vacunación. Boletín Sociedad Vasco-Navarra de Pediatría [en línea]. 2016 [accesado 15 Abr 2020]; 48 (117): 1–2. Disponible en: <http://www.svnp.es/boletines/vacuna-nonavalente-de-vph-nuevas-estrategias-de-vacunacion>

64. Organización Panamericana de la Salud. Actualización en la vacunación contra el VPH en las Américas [en línea]. Washington DC: OPS; 2019 [accesado 19 Abr 2020]; 4-9 Disponible en:
https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&slug=actualizacion-en-la-vacuna-vph-lucia-de-oliveira-paho&Itemid=270&lang=es
65. Organización Panamericana de la Salud. Progreso en la introducción de la vacuna contra el virus del papiloma humano en la Región de las Américas, 2006-2010. Pai Boletín Informativo [en línea]. 2011 [accesado 19 Abr 2020]; 33(5): 1-3. Disponible en:
<https://www.paho.org/es/file/31496/download?token=oxt4D3mL>
66. Carvajal Garcés CF, Morales Clavijo M. Vacunas y nuevas tendencias para el virus del papiloma humano. Gac Med Bol [en línea]. 2010 [accesado 19 Abr 2020]; (33) 2: 1-4. Disponible en:
http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1012-29662010000200016
67. Food And Drug Administration. La FDA aprueba el uso ampliado de Gardasil 9 para incluir a personas de 27 a 45 años de edad [en línea]. Maryland: FDA; 2018 [accesado 19 Abr 2020]; 1-2. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-aprueba-el-uso-ampliado-de-gardasil-9-para-incluir-personas-de-27-45-anos-de-edad>
68. Johns Hopkins Medicine. La Vacuna Contra El VPH: La verdadera razón por la que los padres optan por rechazarla [en línea]. Maryland: Johns Hopkins Medicine; 2018 [accesado 19 Abr 2020]; 1-2. Disponible en:
<https://www.hopkinsmedicine.org/international/espanol/news-releases/la-vacuna-contra-el-vph-la-verdadera-razn-por-la-que-los-padres-optan-por-rechazarla---los-resultados-de-las-investigaciones-parecen-indicar-que-la-principal-preocupacin-es-respecto-a-su-inocuidad-y-la-necesidad-de-que-los-mdicos-mejoren-la-educacin>
69. México. Secretaría de Salud de México. Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva. Experiencia de México Introducción de vacuna preventiva y prueba de detección del Virus del Papiloma Humano (VPH) Programa de Cáncer Cérvico Uterino [en línea]. México: Susana Cerón; 2010. [accesado 19 Abr 2020]; 2-7. Disponible en:
https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2010/Susana_Ceron_Experiencia_Mexico.pdf
70. Lorusso A. Vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH): Transición a vacuna cuadrivalente-Gardasil [en línea]. Paraná: Asociación Argentina para el estudio del Climaterio; 2013. [accesado 19 Abr 2020]; 1-2. Disponible en:

<http://www.aapec.org/index.php/capacitacion/informacion-cientifica/124-vacunacion-contra-el-virus-del-papiloma-humano-vph-transicion-a-vacuna-cuadrivalente-gardasil>

71. Organización Panamericana de la Salud. Costa Rica introdujo vacuna VPH con apoyo de OPS/OMS [en línea]. San José: OPS; 2019. [accesado 20 Abr 2020]; 1-2. Disponible en: https://www.paho.org/costa-rica/index.php?option=com_content&view=article&id=463:costa-rica-introdujo-vacuna-vph-con-apoyo-de-ops-oms&Itemid=314
72. Costa Rica. Ministerio de Salud Costa Rica. Comenzó vacunación contra el virus papiloma para niñas de diez años en las escuelas [en línea]. San José: Ministerio de Salud de Costa Rica; 2019. [accesado 20 Abr 2020]; 1-2. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/noticias/noticias-2019/1423-comenzo-vacunacion-contra-el-virus-papiloma-para-ninas-de-diez-anos-en-las-escuelas>
73. Gobierno de Honduras. Secretaría de Salud. Plan de introducción de Vacuna contra el virus del Papiloma Humano VPH [en línea]. Tegucigalpa: Secretaría de Salud; 2016 [accesado 15 Abr 2020]. Disponible en: https://www.gavi.org/sites/default/files/temp/gavi_1570473782/Honduras-HPV-National-proposal-ES/HND%20Vaccine%20introduction%20plan%20HPV%20-%20SP.pdf
74. García Gonzáles A. Detección y tipificación de los virus de papiloma humano de alto riesgo en pacientes con lesiones preinvasivas e invasivas del cáncer de cérvix por medio de PCR [en línea] [tesis Maestría]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas, Escuela de Estudios de Posgrado; 2008 [accesado 15 Abr 2020]. Disponible en: <https://fondo.senacyt.gob.gt/portal/index.php/catalogo/15-codigo/346-06-2007-salud>
75. Berta Sam Colop. Análisis de Situación: Enfermedades No Transmisibles 2017 [en línea]. Guatemala: Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.; 2017 [accesado 20 Abril 2020]: 1-8. Disponible en: <http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Publicaciones%202018/Enfermedades%20No%20Transmisibles/Analisis%20anual%20ENT%202017.pdf>
76. Alvizures A. Por segundo año gobierno de Guatemala administra la vacuna contra el virus del papiloma humano. Radio TGW[en línea]. 5 Feb 2019; [accesado 21 Abr 2020] Salud: [aprox. 2 pant] Disponible en: <https://radiotgw.gob.gt/por-segundo-ano-consecutivo-el-gobierno-de-guatemala-administra-vacuna-contra-virus-del-papiloma-humano/>

77. Alvarez N. Ministerio de Salud anuncia vacunación para prevenir cáncer de matriz. Publinews [en línea]. 1 Mar 2018 [accesado 21 Abr 2020]; Salud: [aprox 2 pant] Disponible en: <https://www.publinews.gt/gt/noticias/2018/03/01/ministerio-salud-anuncia-vacunacion-prevenir-cancer-matriz.html>
78. Agüero Echeverría WM. Vacunación contra el virus del papiloma humano. *Pediatr (Asunción)* [en línea]. 2013 [accesado 22 Abr 2020]; 40 (2): 167-174. Disponible en: <https://www.revistaspp.org/index.php/pediatricia/article/view/105>
79. Salleras L, Bayas J, Campins M, Castrodeza J, Domínguez A, Domínguez V, et al. Calendario de vacunaciones sistemáticas del adolescente y adulto recomendado por la Sociedad Española de Medicina Preventiva, salud pública e higiene [en línea]. 2014 May [accesado 6 Jun 2020]; 12 (6): 284-302 Disponible en: doi: 10.1016/S1576-9887(14)70089-5
80. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe de utilidad terapéutica de las vacunas frente al virus del papiloma humano [en línea]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2015 [accesado 6 Jun 2020]: 3-5. Disponible en: <http://www.actasanitaria.com/wp-content/uploads/2015/03/documento1.pdf>
81. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler C. Eficacia de la vacuna contra el virus del papiloma humano 16/18 con adyuvante AS04- contra la infección y lesiones precancerosas cervicales causadas por los tipos 16 y 18: Análisis final doble ciego, aleatorio, estudio en mujeres jóvenes (PATRICIA). *Lancet Glob Health* [en línea]. 2010 [accesado 15 May 2020]; (375): 301–314. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6373\(09\)61248-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6373(09)61248-4)
82. Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B, Garland S, Lazcano-Ponce E, Salmerón J, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04- adjuvanted vaccine in women older than 25 years interim follow-up of the phase 3, double blind, randomized controlled VIVIANE study. *Lancet* [en línea]. 2014 Sept [accesado 17 May 2020]; 384 (1): 1–13. Doi: 10.1016/S0140-6736(14)60920-X
83. Hildesheim A, Wacholder S, Catteau G. Efficacy of the HPV 16%18 vaccine: Final according to protocol results for the blinded phase of the randomized Costa Rica HPV 16/18 vaccine trial. *Vaccine* [en línea]. 2014 Jul [accesado 20 May 2020]; 32(39): 5087–5097. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.06.038>
84. Wheeler CM, Castellsagué X, Garland SM, Szarewski A, Paavonen J, Naud P, et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and

- precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* [en línea]. 2012 Nov [accesado 20 May 2020]; 13 (1): 100-10. Doi: 10.1016/S1470-2045(11)70287-X
85. Olsson S-E, Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Malm C, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* [en línea]. 2007 Jun [accesado 21 May 2020]; 25(26): 4931-4939. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.03.049
86. Emeny RT, Wheeler CM, Jansen KU, Hunt WC, Fu T-M, Smith JF, et al. Priming of human papillomavirus type 11-specific humoral and cellular immune responses in college-aged women with a virus-like particle vaccine. *J Virol* [en línea]. 2002 [accesado 22 May 2020]; 76 (15): 7832-7842. Disponible en: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12097595/
87. Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonogo J, Ault K, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Br J Cancer* [en línea]. 2011 May [accesado 9 Jun 2020]; 105(1): 28-37. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/bjc2011185>
88. Largerona N, Rémya V, Oyeeb J, San-Martín M, Cortés Bordoy J, Olmose L. Análisis de coste-efectividad de la vacunación frente al virus del papiloma humano tipos 6, 11, 16 y 18 en España. *Rev Vacunas* [en línea]. 2008 [accesado 9 Jun 2020]; 9(1): 3-11 Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5397799>
89. Erazo Luna EV, Velázquez - Lopera MM. Respuesta inmunológica al virus del papiloma humano. *Dermatol Rev Mex* [en línea]. 2019 [accesado 21 Mayo 2020]; 63 (1): 50-52. Disponible: <http://medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd/-2019/rmd191f.com>
90. Durhama D, Ndeffo-Mbah ML, Skripa L, Jonesa F, Bauchb C, Galvania A, et al. National- and state-level impact and cost-effectiveness of nonavalent HPV vaccination in the United States. *Rev PNAS* [en línea] 2016; [accesado 6 Jun 2020]; 113(18): 5107–5112. Disponible en: <https://www.pnas.org/content/113/18/5107>
91. Agencia Médica Europea. Ficha técnica o resumen de las características del producto Gardasil 9 [en línea]. Ámsterdam: EMA; 2019 [accesado 25 May 2020]: 12-16. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170303137256/anx_137256_es.pdf

92. Naranjo Logroño IE, Cuzco Macías AC, Cuzco Macías LG. Eficacia de la vacuna nonavalente en la prevención de la infección por Virus Papiloma Humano y cáncer cervical. *Cienc Serv Salud Nutr* [en línea]. 2018 [accesado 25 May 2020]; 9 (2): 30–37. Disponible en: <http://revistas.esPOCH.edu.ec/index.php/cssn/article/view/88>
93. Moreira ED, Block SL, Ferris D, Giuliano A, Iversen O, Kosalaraksa P, et al. Safety Profile of the 9-Valent HPV Vaccine: A Combined Analysis of 7 Phase III Clinical Trials. *Rev Pediatrics* [en línea]. 2016 [accesado 5 Jun 2020]; 138 (2): 1-15. Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/138/2/e20154387>
94. Rana MM, Huhtala H, Apter D, Eriksson T, Luostarinen T, Natunen K, et al. Understanding long-term protection of human papillomavirus vaccination against cervical carcinoma: Cancer registry-based follow-up. *Int J Cancer* [en línea]. 2013 [accesado 9 Jun 2020]; 132 (12): 2833-2838. Disponible en: <https://researchportal.helsinki.fi/en/publications/understanding-long-term-protection-of-human-papillomavirus-vaccin>
95. Sociedades Científicas Españolas. Vacunación frente al virus del papiloma humano: Documento de consenso 2011 de Sociedades Científicas Españolas [en línea]. España: AEP; 2011 [accesado 13 Jun 2020]. Disponible en: https://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/VPH_Consenso_Sociedades_2011.pdf
96. Organización Panamericana de la Salud. Vacuna contra el VPH podría prevenir también el cáncer de la orofaringe [en línea]. Panamá: OPS; 2013 [accesado 12 Jun 2020]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=8887:2013-hpv-vaccine-could-also-prevent-oropharyngeal-cancer-iacr&Itemid=135&lang=es
97. Herrero R, Quint W, Hildesheim A, González P, Struijk L, KatKi OA, et al. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *Rev PLoS One* [en línea]. 2013 [accesado 12 Jun 2020]; 8(7): 1-9. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068329>
98. Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KED, Marchant CD, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* [en línea]. 2006 Nov [accesado 22 Jun 2020]; 118 (5): 2135-2145. Disponible en: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17079588/

99. Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, Samakoses R, Esser MT, Erick J, 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* [en línea]. 2007 Mar [accesado 22 Jun 2020]; 26 (3): 201-209. Disponible en: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17484215/
100. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Evaluación de seguridad de la vacuna contra el virus del papiloma humano [en línea]. Bogotá: IETS; 2016 [accesado 22 Jun 2020]: 42-45. Disponible en: <http://www.iets.org.co/Archivos/14/Informe%20de%20la%20evaluaci%C3%B3n%20de%20la%20vacuna%20contra%20el%20VPH.pdf>
101. Vesikari T, Brodzki N, van Damme P, Domingo J, Icardi J, Petersen LK, et al. A randomized, double-blind, phase iii study of the immunogenicity and safety of a 9-valent human papillomavirus l1 virus-like particle vaccine (V503) versus Gardasil in 9–15-year-old girls. *Pediatr Infect Dis J* [en línea]. 2015 [accesado 22 Jun 2020]; 34(9): 992–998. Disponible en: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26090572/
102. Garland SM, Ault KA, Gall SA, Paavonen J, Sings HL, Ciperro KL, et al. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Phase III Investigators. Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: a combined analysis of five randomized controlled trials. *Obstet Gynecol* [en línea]. 2009 [accesado 22 Jun 2020]; 114 (6): 1179–1188. Disponible en: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19935917/
103. Ochoa F. Mitos y realidades de la vacunación contra el virus del papiloma humano. *Gac mex oncol* [en línea]. 2015 [accesado 23 Jun 2020]; 14 (4): 214-221. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-mitos-realidades-vacunacion-contra-el-S1665920115000747>
104. M. Cermack, R. Cottrell, J. Murnan. Women's knowledge of HPV and their perceptions of physician educational efforts regarding HPV and cervical cancer. *J Community Health* [en línea]. 2010 [accesado 23 Jun 2020]; 35: 229-234 Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10900-010-9232-y>
105. Wiesner C, Piñeros M, Trujillo L, Cortés C, Ardila J. Aceptabilidad de la vacuna contra el Virus Papiloma Humano en padres de adolescentes, en Colombia Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia. *Rev Salud Pública (Col)* [en línea]. 2010 [accesado 23 Jun 2020]; 12 (6): 961-973. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rsap/v12n6/v12n6a08.pdf>

106. Zimet G, Rosberger Z, Fisher W, Perez N, Stupiansky. Beliefs, behaviors and HPV vaccine: Correcting the myths and misinformation. *Rev Preventive Medicine* [en línea]. 2013 [accesado 23 Jun 2020]; 57(5): 414-418. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ypm.2013.05.013>
107. S. Arrossi, V. Maceira, M. Paolino, R. Sankaranarayanan. Acceptability and uptake of HPV vaccine in Argentina before its inclusion in the immunization program: A population-based survey. *Vaccine* [en línea]. 2012 [accesado 23 Jun 2020]; 30 (1): 2467-2474. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.01.032>
108. Cerda A, Econ D, García L, Econ D, Albornoz D. Disposición de los padres a pagar por una vacuna contra el virus del papiloma humano para sus hijas adolescentes. Región del Maule, Chile. *Salud pública Méx* [en línea] 2014 Feb [accesado 23 Jun 2020]; 56(1) 48-55. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342014000100007
109. Aguilar G, Bahena L, Cruz I, Flores J, Villadózola V. Nivel de aceptabilidad de la vacuna contra el virus del papiloma humana (VPH) en madres e hijas de un Colegio Privado del estado de Morelos [en línea]. México: Academia de ciencias de Morelos, A.C; 2008. [accesado 23 Jun 2020]. Disponible: http://acmor.org.mx/sites/default/files/Proyecto_VPH.pdf
110. Cárdenas L, Gramajo E, Donis X, Vidal M, García L. Información y actitudes sobre la infección y prevención del virus del papiloma humano [tesis Médico y Cirujano]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2009.
111. Catalán EF. Conocimientos y actitudes de las MTS acerca del virus del papiloma humano y su asociación con el cáncer de cuello uterino, que consultan en la fundación Marco Antonio [tesis Médico y Cirujano]. Guatemala: Universidad Mariano Gálvez de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2015.

ANEXOS

Anexo 1. Matriz del tipo de artículos utilizados según los términos y niveles de evidencia

Nivel de Evidencia	Tipos de artículo	Términos usados	Número de artículos
	Total de artículos revisados	_____	332
	Artículos utilizados	_____	108
1A	Estudio aleatorizados	vacuna VPH and inmunogenicidad, Vacuna bivalente and VPH, vacuna tetravalente and VPH, vacuna bivalente or vacuna tetravalente, vacuna noavalente and tetravalente, eficacia and vacuna bivalente, eficacia and tetravalente, eficacia and noavalente, inmunogenicidad and vacuna VPH, vacuna Gardasil AND VPH	14
2A	Estudio tipo cohorte	VPH and cáncer de cérvix, cáncer de cérvix and tratamiento VPH and vacuna bivalente, VPH and vacuna tetravalente, VPH and vacuna noavalente, Vacuna VPH and eficacia, vacuna VPH and inmunogenicidad, Efectos adversos and vacuna VPH, efectos adversos and vacuna gardasil, reacciones adversas and vacuna cervarix	4
3B	Casos y controles	Cáncer de cérvix and VPH, VPH and vacuna, Vacuna noavalente and vacuna tetravalente, vacuna bivalente and tetravalente,	5
4	Series de Casos	efectos adversos or vacuna noavalente, vacuna noavalente or vacuna tetravante VPH and efectos adversos, VPH and noavalente, tetravalente and noavalente	4

OTROS	Revisión Bibliográfica	VPH and mujeres, VPH or cáncer de cérvix, VPH and verrugas, VPH and condilomas, Condilomas and verrugas, condilomas and hombres, VPH and síntomas, VPH and cáncer oral, cáncer oral and diagnóstico, cáncer oral and pronóstico, cáncer de esófago and VPH, cáncer de esófago and factores de riesgo, cáncer de esófago and tratamiento, cáncer de cérvix and VPH, cáncer de cérvix and tratamiento, cáncer de cérvix and estadios, cáncer de cérvix diagnóstico, cáncer de cérvix or cáncer cervicouterino, cáncer de ano and fisiopatología, cáncer de ano and diagnóstico, cáncer de ano and tratamiento, VPH and prevención, VPH and vacuna, cáncer cervicouterino and vacuna, Vacuna and gardasil Vacuna and cervarix, vacuna VPH and Costa Rica, Vacuna VPH and Argentina, Vacuna VPH and África, vacuna VPH and Panamá, vacuna VPH and Honduras, vacuna VPH and México, vacuna VPH and Estados Unidos, Vacuna VPH and Guatemala, vacuna VPH and esquema, cáncer cervicouterino and Guatemala, Vacuna bivalente and eficacia, vacuna bivalente and protección, vacuna tetravalente and eficacia, vacuna bivalente and inmunogenicidad, vacuna tetravalente and vacuna bivalente, vacuna nonavalente.	81
--------------	-------------------------------	--	----

Fuente: Elaboración propia basada en guía de formato y estilo COTRAG, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala.

Anexo 2. Matriz de literatura gris

Tema del libro	Acceso	Total de libros en biblioteca	Número de documentos utilizados
Conocimientos y actitudes de padres de escolares de nivel primario respecto a la prevención del virus del papiloma humano [tesis Médico y cirujano].	Biblioteca Dr. Julio de León Méndez, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos.	15	1
Manifestaciones clínicas Diagnósticas del VPH	Atlas de ITS	-----	1
Información y actitudes sobre la infección y prevención del Virus del Papiloma Humano [Tesis médico y cirujano]	Biblioteca Dr. Julio de León Méndez de la Facultad de Ciencias Médicas	15	1

Fuente: Elaboración propia basado en guía de formato y estilo de COTRAG, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala.

Anexo 3. Matriz de datos de buscadores y términos

Buscadores	Términos utilizados y operadores lógicos	
	Español	Inglés
Scielo	VPH AND Mujeres VPH OR Cáncer cervicouterino VPH AND estructura VPH AND vacunación Cáncer de boca AND VPH Cáncer de esófago AND VPH Cáncer de ano AND VPH Vacuna AND VPH Padres AND Vacuna VPH	VPH AND incidence VPH OR women VPH AND pathology VPH AND Vaccines VPH AND adverse effects VPH vaccines AND safety
Google Scholar	VPH AND replicación VPH AND fisiopatología VPH AND infección Cáncer cervicouterino AND VPH VPH AND cancer oral VPH AND cancer vulvar VPH AND vacunas Bivalente AND Tetravalente Tetravalente AND reacciones adversas Nonavalente AND reacciones adversas Nonavalente OR tetravalente VPH vacuna AND mitos VPH vacuna AND aceptabilidad	VPH AND incidence VPH AND structure VPH AND cervical cancer VPH AND efficacy VPH AND vaccines VPH AND immunogenicity Quadrivalent OR bivalent Quadrivalent AND 9-valent Safety AND nonavalent Adverse effects AND VPH

PubMed

MeSH Term: Vaccines AND cervical cancer

Subheading: Efficacy

MeSH Term: 9-valent AND VPH

Subheading: Reactions

MeSH Term: Efficacy AND Vaccine

Subheading: Analysis

MeSH Term: VIVIANE AND VPH

Subheading: Safety

MeSH Term: Vaccine AND Cervical infection

Subheading: Efficacy

MeSH Term: Quadrivalent vaccine AND VPH

Subheading: Adverse Effects

MeSH Term: Immune AND VPH

Subheading: Immunization

MeSH Term: VPH OR cervical cancer

Subheading: Diagnosis

MeSH Term: Safety AND VPH vaccine

MeSH Term: Bivalent OR Quadrivalent

Subheading: Adverse Effects

Fuente: Elaboración propia basado en guía de formato y estilo de COTRAG, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala.

Anexo 4.

Entrevista a expertos

Fecha: 6 de Julio de 2020

Nombre: LUIS FERNANDO LUCERO MORALES

Especialidad: GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Subespecialidad: MEDICINA MATERNO FETAL

Colegiado Activo: 16314

ENTREVISTA SOBRE BENEFICIOS Y CONTROVERSIAS DE LA VACUNA CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Por favor contestar las siguientes 5 preguntas según su opinión y experiencia profesional:

1. ¿A qué edad considera usted que debe administrarse la primera dosis de la vacuna contra el virus del papiloma humano?

Idealmente entre 9 y 14 años, sin embargo, son pocos los padres que asisten a consulta con ginecólogo para la administración de esta vacuna, por lo que se la recomiendo a las pacientes que asisten a mi consulta para Papanicolau y que tienen resultado normal, o para tipificación de VPH y tienen resultado de bajo riesgo.

2. ¿Cuáles son los principales beneficios, según su experiencia, que aporta la vacuna contra el virus del papiloma humano?

En mi experiencia, es difícil de determinar, ya que el número necesario a tratar con vacunas para evitar un evento adverso es muy alto, y probablemente los resultados los veré a largo plazo en las pacientes que han asistido a mi consulta. Los beneficios que busco con la administración de la vacuna, es la disminución de los efectos de la infección por virus de alto grado, como cáncer cervical, ano rectal y de la boca, así como la disminución en las manifestaciones mucosas y en la piel del virus.

3. ¿Conoce algún caso sobre efectos adversos provocados por la vacuna contra el virus del papiloma humano?

Hasta el momento, no.

4. ¿Alguna vez los padres de sus pacientes se han negado a que se les aplique a sus hijos la vacuna contra el virus del papiloma humano? ¿Cuáles han sido sus razones?

No, sin embargo, son muy pocas las pacientes menores de 18 años que recibo en mi clínica. En las sesiones informativas en las que asisten padres o en las que he podido difundir información acerca de la vacuna, algunos padres aún tienen rechazo a la vacuna por la idea de que puede dar Guillain Barré o que se puede relacionar con autismo. También he detectado que la mayoría de padres no están enterados del impacto que tiene el virus en la incidencia de cáncer cervicouterino y el impacto que tiene el cáncer cervicouterino en la salud de las mujeres.

5. Según su opinión ¿Cuáles son los principales obstáculos para la aplicación eficaz e inclusiva de la vacuna contra el virus del papiloma humano en Guatemala?

Creo que el principal problema es la falta de información, o la abundante mala información que relaciona a la vacuna con eventos adversos que no se han comprobado o que no tienen significancia estadística. Otro problema es el costo, ya que la mayoría de la población no tiene acceso a recursos para invertir en vacunas, si consideramos que sigue siendo una vacuna relativamente cara. Considero que sigue siendo un tabú para las familias guatemaltecas, en su mayoría conservadoras, pensar que sus hijos tendrán relaciones sexuales, y más, considerar la posibilidad de que tengan múltiples parejas sexuales, por lo que no consideran necesaria la vacuna. Considero que dirigir la publicidad de la vacuna solamente a las mujeres ha sido un error, y que se debería de administrar en niños y niñas, informando de los beneficios, al igual que muchas otras vacunas, de la misma. Considero que en los lugares de mayor prevalencia de cáncer cervicouterino, el MSPAS debería iniciar programas pilotos para incluir a la vacuna en el esquema de vacunación, más que un gasto, debe considerarse una inversión, ya que aunque el costo de la vacuna puede percibirse como alto, no se compara al costo que tiene el manejo de una paciente con cáncer cérvico uterino, y mucho menos con el impacto económico y social que tiene la muerte de una mujer, madre de familia y en la mayoría de los casos, encargada del hogar y pilar de la sociedad.

Anexo 5.

Fecha: 5 de Julio del 2020

Nombre: DR. ALBERTO GARCÍA GONZÁLEZ

Especialidad: GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Subespecialidad: DOCTORADO EN INVESTIGACIONES CLÍNICA MÉDICO QUIRÚRGICA.

Colegiado Activo: 7.805

ENTREVISTA SOBRE BENEFICIOS Y CONTROVERSIAS DE LA VACUNA CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Por favor contestar las siguientes 5 preguntas según su opinión y experiencia profesional:

- 1. ¿A qué edad considera usted que debe administrarse la primera dosis de la vacuna contra el virus del papiloma humano?**

A partir de los 9 años sin embargo, puede aplicarse en cualquier momento de la adolescencia, sin haber tenido relaciones sexuales.

- 2. ¿Cuáles son los principales beneficios, según su experiencia, que aporta la vacuna contra el virus del papiloma humano?**

Disminuir la prevalencia e incidencia del cáncer del cérvix, vagina y vulva. La Bivalente y cuadrivalente en un 70-90% y la Nonavalente hasta en un 97%.

- 3. ¿Conoce algún caso sobre efectos adversos provocados por la vacuna contra el virus del papiloma humano?**

Sólo menores, dolor local, fiebre y cefalea.

- 4. ¿Alguna vez los padres de sus pacientes se han negado a que se les aplique a sus hijos la vacuna contra el virus del papiloma humano? ¿Cuáles han sido sus razones?**

He sabido de dudas, tales como libertad de tener sexo a edades muy tempranas.

- 5. Según su opinión ¿Cuáles son los principales obstáculos para la aplicación eficaz e inclusiva de la vacuna contra el virus del papiloma humano en Guatemala?**

La mayor es de índole económico, tanto en lo público como privado; ya que son muy costosas en lo privado.

Acceso a poblaciones más necesitadas.

SIGLARIO

2vHPV: Vacuna bivalente contra el VPH

4vHPV: Vacuna cuadrivalente contra el VPH

9vHPV: Vacuna nonavalente contra el VPH

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AIIIC: Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer

AIN: Neoplasia anal intraepitelial

APD: Años de vida sana perdidos por discapacidad

APP: Años de vida perdidos por muerte prematura

ARN: Ácido ribonucleico

AVAD: Incremento del costo neto por cada año de vida ajustado en función de la discapacidad

BVS: biblioteca Virtual en Salud

CaCu: Cáncer de cérvix

CCU: riesgo de cáncer cervicouterino

CDC: centro de control para enfermedades

EDC: Fechas estimadas de concepción

EMA: Agencia Europea del Medicamento

FDA: Food and Drug Administration

FUTURE: Female United to Unilaterally Reduce Endo/ectocervical Disease

GAVI: Alianza Global para vacunas e inmunización

GTS: gen tumoral supresor

IC: Intervalo de confianza

IgG: Inmunoglobulina G

INC: Instituto Nacional de Cáncer

INCAN: Instituto Nacional de cancerología

ITT/TVC: Análisis por intención de tratar

INVIMA: Instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos

Mcg: Microgramos

MITT/TVC-E: Análisis por intención de tratar modificada

MSPAS: El Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social

NACI: National Advisory Committee on Immunization

NIC: neoplasia intraepitelial cervical

Nm: Nanómetros

OMS: organización mundial de la salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

PATRICIA: Papilloma Trial Against Cancer In Young Adult
PCR: reacción de la cadena de polimerasa
PIN: Neoplasia intraepitelial peniana, perianal o perineal
PPE/ATP-E: análisis por protocolo
pRb: proteína del reinoblastoma
SDRC: Síndrome de dolor regional complejo
SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SIGSA: Sistema Gerencial en Salud
SFC: Síndrome de fatiga crónica
STPO: Síndrome de taquicardia ortostática postural
TAC: tomografía computarizada
TGF: Factor de Necrosis Tumoral
EE. UU.: Estados Unidos
VAERS: Vaccine Adverse Events Reporting System
VaIN: neoplasia intraepitelial vaginal
VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana
VIN: neoplasia vulvar intraepitelial
VLP: partículas similares al virus
VPH: virus del papiloma humano