

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**UTILIDAD DE LAS VACUNAS DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN MUJERES
CON LESIONES ESCAMOSAS INTRAEPITELIALES DEL CÉRVIX**

MONOGRAFÍA

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

Michelle Andrea Duque de León

Rosa Virginia Toalá Martínez

Médico y Cirujano

Guatemala, octubre 2022



USAC
TRICENTENARIA
1823-2023

**COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
-COTRAG-**



El infrascrito Decano y la Coordinadora 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. MICHELLE ANDREA DUQUE DE LEÓN 201500720 2738863040101
2. ROSA VIRGINIA TOALÁ MARTINEZ 201512360 3089463240406

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

**UTILIDAD DE LAS VACUNAS DEL VIRUS DEL PAPILOMA
HUMANO EN MUJERES CON LESIONES ESCAMOSAS
INTRAEPITELIALES DEL CÉRVIX**

Trabajo asesorado por el Dr. Osberto Rolando Margnoni Ávila y, revisado por la Dra. Claudia Milagro Wong Taracena De Liu, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el doce de octubre del año dos mil veintidós

[Handwritten signature of Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom]



Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora

[Handwritten signature of Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva]



**Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva. PhD
Decano**

La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que las estudiantes:

1. MICHELLE ANDREA DUQUE DE LEÓN 201500720 2738863040101
2. ROSA VIRGINIA TOALÁ MARTINEZ 201512360 3089463240406

Presentaron el trabajo de graduación en modalidad de monografía, titulada:

**UTILIDAD DE LAS VACUNAS DEL VIRUS DEL PAPILOMA
HUMANO EN MUJERES CON LESIONES ESCAMOSAS
INTRAEPITELIALES DEL CÉRVIX**

El cuál ha sido revisado y aprobado por el Lic. Oscar Hugo Machuca Coronado, profesor de la COTRAG y, al establecer que cumple con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el diez de octubre del año dos mil veintidós.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"



USAC
TRICENTENARIA
CENTRO UNIVERSITARIO METROPOLITANO - CUA
COORDINACIÓN DE TRABAJOS
DE GRADUACIÓN
-COTRAG-

Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora

Guatemala, 12 de octubre del 2022

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Le informamos que nosotras:

1. MICHELLE ANDREA DUQUE DE LEÓN
2. ROSA VIRGINIA TOALÁ MARTINEZ



Presentamos el trabajo de graduación titulado:

**UTILIDAD DE LAS VACUNAS DEL VIRUS DEL PAPILOMA
HUMANO EN MUJERES CON LESIONES ESCAMOSAS
INTRAEPITELIALES DEL CÉRVIX**

Del cual el asesor y la revisora 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. Osberto Rolando Margnoni Ávila



Dr. Osberto Rolando Margnoni Ávila
MÉDICO Y CIRUJANO
Colegiado No. 4155

Revisora:

Dra. Claudia Milagro Wong Taracena de Liu
Registro de personal: 20030245



Dra. Claudia Milagro Wong Taracena
Médica y Cirujana
Maestría en Salud Pública
con Énfasis en Epidemiología
Colegiado # 10,159



FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

Las autoras son las únicas 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 las autoras 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.

DEDICATORIAS

A Dios: quien ha permitido que todo sea posible, por su amor incondicional, por nunca abandonarme, por ayudarme en los momentos más difíciles y darme salud, sabiduría e inteligencia para cumplir mis metas.

A mi familia: mi padre, Felipe Toalá, por el amor que se traduce en esfuerzos diarios para apoyarme durante mi carrera; mi madre, Rosa Martínez, por amor incondicional, sus consejos y oraciones. A mis hermanos Juli y Byron por acompañarme en estos años.

A mis amigos: por ser mi segunda familia, acompañarme y apoyarme en todo momento.

Rosa Virginia Toalá Martínez

A Dios: por ser mi fortaleza en los días más difíciles y cansados, por ser luz en mi vida, guiarme, darme inteligencia y sabiduría en cada momento. Por su amor incondicional y por haberme permitido lograr mis metas y sueños. Sé que todo esto fue posible gracias a Él.

A mi familia: mi madre, Heidy de León, por la paciencia, amor, cuidado, comprensión y apoyo en cada momento. A mi padre, Estuardo Duque, por su apoyo y amor durante mi carrera porque gracias a su esfuerzo y trabajo logré cumplir mi meta. Agradezco al resto de la familia por creer en mí.

A mis amigos: que estuvieron en cada momento, que me vieron llorar y reír. Gracias por haber sido mi apoyo, sostener mi mano cuando lo necesité y por ser un segundo hogar.

Michelle Andrea Duque de León

AGRADECIMIENTOS

- A Dios, por la vida, salud y por darnos la oportunidad de formarnos como profesionales.
- A la Universidad de San Carlos de Guatemala y a la Facultad de Ciencias Médicas, por ser nuestra alma máter y casa de estudios.
- Al Hospital Roosevelt y al Hospital General San Juan de Dios, por permitir la formación profesional de Rosa Virginia Toalá Martínez y Michelle Andrea Duque de León, respectivamente.
- A nuestros catedráticos, por ser parte de nuestra formación como profesionales y enseñarnos a ser grandes profesionales.
- A nuestro asesor, Dr. Osberto Rolando Margnoni, por su apoyo, disponibilidad y permitirnos recurrir a sus conocimientos para la elaboración de la presente monografía.
- A nuestra revisora, Dra. Claudia Milagro Wong, por su conocimiento en la metodología de la investigación y su paciencia.
- A nuestro revisor, Lic. Oscar Machuca, por su tiempo y dedicación.

ÍNDICE

PRÓLOGO	i
INTRODUCCIÓN	ii
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	iv
OBJETIVOS	vii
MÉTODOS Y TÉCNICAS	viii
CONTENIDO TEMATICO	viii
CAPÍTULO 1. LESIONES ESCAMOSAS INTRAEPITELIALES DEL CÉRVIX GENERADAS POR EL VPH	1
CAPÍTULO 2. EFECTIVIDAD DE LAS VACUNAS CONTRA EL VPH	15
CAPÍTULO 3. UTILIDAD DE LAS VACUNAS CONTRA EL VPH CON BASE EN EL TIPO DE LESIONES DEL CÉRVIX	25
CAPÍTULO 4. ANÁLISIS	32
CONCLUSIONES	35
RECOMENDACIONES	37
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38

PRÓLOGO

Michelle Andrea y Rosa Virginia son dos asiduas estudiantes de Medicina, con pensum cerrado, próximas a graduarse. El desempeño durante su estancia en la Facultad de Medicina ha sido versátil y con mucha diligencia. Tuve la oportunidad de ser su docente cuando cursaron la unidad didáctica de ginecología y obstetricia en el Hospital Roosevelt. Tenemos en común la ginecología y la obstetricia, ya que ellas se están preparando para hacer su maestría en esta rama de la medicina y creo, a mi buen ver y sin lugar a dudas, que serán unas buenas ginecobstetras en un futuro no lejano.

La monografía que ellas realizaron y que usted, apreciable lector, tiene en este momento en sus manos, la titularon *Utilidad de las vacunas del virus del papiloma humano en mujeres con lesiones escamosas intraepiteliales del cérvix*, en un mundo donde actualmente este virus se ha propagado de una forma muy rápida debido principalmente a conductas sexuales no controladas —es decir, promiscuidad, falta de medidas de protección e inicio de relaciones sexuales en edades muy tempranas—. Las autoras, ante esta perspectiva, decidieron efectuar esta monografía con el objetivo de conocer cuán útiles son las vacunas del virus del papiloma humano (VPH) en los problemas neoplásicos intraepiteliales cervicales, como una alternativa profiláctica y coadyuvante terapéutica de dichos procesos, ya que estos, si no se detiene su evolución, redundarán en la producción de cáncer en el cuello uterino.

Como se ha dicho en otras ocasiones, el ser humano tiende a seguir aprendiendo a hacer algo en beneficio propio y del bien común, y esta monografía no escapa a ello: la práctica de gineco obstetricia, como todas las áreas del saber humano, exigen experiencia de vida, basadas en un buen fundamento teórico. Se presenta en la obra una visión del papiloma humano, de las vacunas que se utilizan hoy contra este virus y una descripción muy completa acerca de sus resultados en pacientes con neoplasias intraepiteliales cervicales.

Para terminar, quiero dejar patente mi agradecimiento a Michelle y Rosa Virginia por haberme dado el privilegio de escribir este prólogo para tan importante y distinguida monografía, que a mi juicio y parecer, tendrá un aporte muy significativo en el aprendizaje de la ginecología y la obstetricia.

Dr. Rolando Margnoni Ávila
Docente de Ginecología y Obstetricia
Universidad de San Carlos de Guatemala

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente.¹ Este virus infecta la capa basal del epitelio mucoso por medio de microabrasiones que facilitan su entrada en el cérvix. La infección por VPH es una prioridad de salud pública, debido a que existe un estimado de 291 millones de mujeres positivas en el mundo.^{2,3} Los tipos de VPH se clasifican con base en su capacidad oncogénica como de alto y bajo riesgo; los más oncogénicos son los VPH-16 y 18. Los diversos tipos de virus pueden generar infecciones transitorias o persistentes.^{3,4} Las transitorias suelen manifestarse como verrugas genitales y presentan una duración aproximada de ocho meses, mientras que las infecciones persistentes pueden durar más de dos años y provocar lesiones intraepiteliales del cérvix.⁵

Estas lesiones se clasifican como de bajo y alto grado. Las de bajo grado incluyen a la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado I; las de alto grado incluyen NIC II y III.⁶ Cuando la infección por VPH persiste y las lesiones no son tratadas se desarrolla cáncer de cérvix, el cual tiene una alta mortalidad, especialmente en países en vías de desarrollo.⁷ La prevalencia del VPH es mayor en mujeres menores de 25 años, con inicio temprano de vida sexual, que no utilizan métodos de barrera y tienen poco conocimiento sobre la educación sexual.⁸

La infección por VPH es prevenible. Existen tres distintas vacunas, las cuales son seguras y efectivas para la prevención. La vacuna bivalente, dirigida a los genotipos 16 y 18; la tetravalente para los genotipos 6, 11, 16 y 18; y la nonavalente que incluye los 4 genotipos previos y además los subtipos 31, 33, 45, 52 y 58.⁹ La comercialización de las vacunas comenzó en el año 2006 en países de Europa y en Estados Unidos. Con los años, distintos países incluyeron esta vacuna en su esquema de vacunación.^{10,11} La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la administración de estas vacunas dentro de los esquemas nacionales, con un intervalo de 6 meses entre cada dosis (tres dosis en total).¹¹

Las campañas iniciales fueron dirigidas a niñas entre 9 a 14 años, debido a que a las vacunas presentan una mayor efectividad en mujeres que no han sido expuestas previamente al virus y por la rentabilidad de vacunar solamente a este grupo de la población. Por tal motivo, muchas mujeres con lesiones intraepiteliales del cérvix no fueron vacunadas contra el VPH. En los últimos años se han realizado estudios que demuestran que existe utilidad en vacunar contra el VPH a mujeres previamente infectadas o con infección actual por VPH.¹²

En países como Estados Unidos se ha autorizado la administración de la vacuna hasta los 45 años y se ha concluido que el estado citológico/virológico de una paciente no determina si

debe ser vacunada, por lo que las mujeres con infección previa por VPH o con lesiones intraepiteliales del cérvix también pueden ser vacunadas.⁹⁻¹¹

A partir de este contexto, se planteó la pregunta de investigación: ¿Cuál es la utilidad de la aplicación de la vacuna del VPH en pacientes que presentan lesiones escamosas intraepiteliales del cérvix? El objetivo del estudio fue describir la utilidad de la vacunación contra VPH en mujeres de cualquier grupo etario que presentan lesiones escamosas intraepiteliales a causa de los diversos tipos de VPH, con o sin tratamiento previo a nivel mundial. Dentro de los objetivos específicos se buscó identificar los tipos de lesiones escamosas intraepiteliales del cérvix generadas por el VPH, determinar la efectividad de las vacunas contra el VPH y, por último, caracterizar la utilidad de las vacunas en los diferentes tipos de lesiones escamosas intraepiteliales del cérvix.

Para responder estas interrogantes se realizó una investigación documental tipo monografía de compilación que sigue un diseño descriptivo, a través de la implementación de un proceso sistemático de recolección, organización y análisis de información. En este proceso se tomaron en cuenta ensayos clínicos, artículos científicos/médicos y tesis, en idioma español e inglés, publicados a partir del año 2017. En el documento se consideraron y respetaron los derechos de autor.

La información en este documento se presenta a través de cuatro capítulos. En el primero se abordan las generalidades del VPH y se identifican los distintos tipos de lesiones escamosas intraepiteliales del cérvix. En el segundo se determina la efectividad y seguridad de las vacunas en mujeres sanas. El tercer capítulo caracteriza la utilidad de la aplicación de las vacunas en mujeres con lesiones intraepiteliales del cérvix, con base en las lesiones de bajo y alto grado. Por último, en el cuarto capítulo se realiza un análisis de la información recopilada, que permite converger toda la evidencia del tópico para su mejor comprensión y asociación.

Las vacunas contra el VPH presentan las siguientes utilidades en mujeres con lesiones intraepiteliales del cérvix: protección contra otros genotipos de VPH no adquiridos previamente;¹³ protecciones cruzadas contra otros genotipos del virus a los que no van dirigidas directamente las vacunas; y como tratamiento adyuvante junto con el tratamiento quirúrgico de conización y procedimiento de extirpación electroquirúrgica con asa (LEEP por sus siglas en inglés, *Loop Electrosurgical Excision Procedure*).^{14,15} Determinar la utilidad de las vacunas del VPH en mujeres con lesiones intraepiteliales del cérvix genera una fuente importante de información para que los profesionales en salud las puedan recomendar en pacientes que recibirán tratamiento quirúrgico por NIC II y III.^{14,15}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por el VPH es actualmente la enfermedad de transmisión sexual más frecuente y es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de cáncer del cuello uterino a nivel mundial.¹ La infección por VPH ha alcanzado una proporción considerable, lo que convierte al VPH en una prioridad de salud pública actual, con un estimado de 291 millones de mujeres positivas en todo el mundo.² Según el *Human Papillomavirus Information Centre*, a nivel mundial se diagnosticaron 604,127 nuevos casos de cáncer de cuello uterino en el 2020. Además, el cáncer cervical es la segunda causa de cáncer más común en mujeres de 15 a 44 años en el mundo.¹⁶

Según exámenes citológicos realizados a nivel mundial se ha reportado que la prevalencia de VPH es mayor en África Subsahariana (24%), América Latina y el Caribe (16.1%), Europa (14.2%) y Asia (14%).² En la región de las Américas cada año se presentan 72,000 casos de cáncer cervicouterino y 34,000 muertes debidas a este padecimiento. Según la OMS, se prevé que, con las tendencias actuales, para el año 2030 este cáncer registre 27% de nuevos casos y una mortalidad del 34%, en América Latina y el Caribe.¹⁷

El VPH es un virus ácido desoxirribonucleico (ADN) que infecta las capas basales del epitelio cutáneo o mucoso, genera infección por pequeñas abrasiones en dicho epitelio y facilita la entrada del virus en áreas susceptibles, como la unión escamocolumnar cervical o del canal anal.³ Existen más de 150 genotipos del VPH, de estos, aproximadamente 40 pueden transmitirse por contacto sexual, y se clasifican con base en su capacidad oncogénica (alto y bajo riesgo).^{3,4} La agencia internacional para la investigación del cáncer clasifica los genotipos de VPH: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 66 como de alto riesgo oncogénico (VPH-AR); mientras que, los genotipos 6 y 11 son considerados de bajo riesgo oncogénico (VPH-BR).^{4, 18}

La infección por el VPH comienza con la llegada del virus a la capa basal del cérvix, lo que compromete la barrera epitelial por medio de microtraumas en el cuello uterino. Al darse la diferenciación de las células epiteliales, el VPH genera un alto número de copias. Las infecciones por los diversos tipos de VPH suelen ser transitorias y se eliminan en una media de tiempo de ocho meses, sin embargo, pueden persistir cuando la infección se mantiene durante más de dos años debido a la infección de células basales.⁵ Esto genera una neoplasia intracervical (NIC), que se ha clasificado como NIC grado I – displasia leve, células displásicas que se encuentran en el tercio inferior del epitelio escamoso; NIC grado II - displasia moderada, las células displásicas se pueden encontrar en los dos tercios de epitelio; y NIC grado III - displasia severa, células displásicas en más de dos tercios del epitelio.⁶ Actualmente se ha dado una segunda clasificación basada en el sistema Bethesda, en que las lesiones intraepiteliales de bajo grado (LIE-BG)

corresponden a NIC I, y las lesiones intraepiteliales de alto grado (LIE-AG) son equiparables a NIC II, NIC III y el carcinoma *in situ* (CIS).⁷

En Guatemala, el cáncer de cérvix es la segunda causa de cáncer más frecuente en mujeres. La primera causa es el cáncer de mama.¹⁹ A nivel nacional, el comportamiento de prevalencia de cáncer de cérvix durante los últimos siete años presenta tendencia al incremento, con mayor riesgo en las áreas Ixil, Petén norte y Santa Rosa. Los grupos etarios más afectados se encuentran entre 35 a 44 años de edad. Estimaciones de los años 2008 al 2014 reportan que la mortalidad por cáncer cervicouterino se ha mantenido relativamente constante.^{20,21} Debido a la escasa información del cáncer de cérvix en el país, no es posible realizar un análisis comparativo sobre la incidencia, prevalencia y mortalidad de esta enfermedad entre Guatemala y otros países.²¹

En la actualidad se cuenta con tres vacunas para la prevención del VPH: bivalente para los genotipos 16 y 18; tetravalente para los genotipos 6, 11, 16 y 18; y nonavalente que incluye los 4 genotipos previos y añade los subtipos 31, 33, 45, 52 y 58. En el año 2006 se inició la comercialización de las vacunas contra el VPH. Diversos estudios han demostrado la efectividad de las vacunas en la prevención de lesiones de alto y bajo riesgo oncogénico, como verrugas genitales, superior al 98% en mujeres. Así mismo, protección mayor al 95% frente a otras lesiones genitales de alto grado. Además, las vacunas presentan un buen perfil de seguridad y son toleradas adecuadamente por los pacientes.²²

La OMS recomienda la administración de estas vacunas dentro de los esquemas nacionales, con un intervalo de 6 meses entre cada dosis (tres dosis en total), en el grupo de prioridad actual que son las niñas de 9 a 14 años. Sin embargo, en países como Estados Unidos, España, Francia y Alemania, se aplica la vacuna hasta los 17-19 años, en una serie de 3 dosis, a pesar de que estas personas posiblemente ya tuvieron relaciones sexuales. Posterior a la primera dosis, la segunda debe ser administrada a las 4 semanas o a las 8 semanas, y la tercera a las 12 semanas posterior a la segunda vacuna.²³⁻²⁵ Actualmente en Italia se está implementando una estrategia para la vacunación conocida como multi-cohorte; esto se refiere a la aplicación de la vacuna contra el VPH en el grupo prioridad y en ambos sexos en edades de 12 a 49 años, para aumentar la tasa de cobertura de vacunación en toda la población.^{12, 25, 26}

En Guatemala, las vacunas contra el VPH fueron implementadas en el esquema de vacunación desde el año 2018. Se administran dos dosis, con un intervalo de 6 meses, a niñas de 10 a 14 años, antes de la exposición al VPH. Los tipos de vacunas más conocidas en el país son la bivalente y la tetravalente, las cuales son administradas de forma gratuita únicamente como profilaxis a nivel nacional.²⁷ El esquema de vacunación actual excluye a mujeres mayores de 14

años y a mujeres con lesiones escamosas intraepiteliales, debido a barreras económicas, políticas y de logística que limitan los programas de vacunación masiva en Guatemala.^{28,29}

Existen diversos estudios a nivel mundial que se relacionan con la utilidad de la vacunación en mujeres previo a la exposición del VPH, sin embargo, estudios recientes han determinado la utilidad de las vacunas en mujeres con lesiones previas o actuales por VPH. Con base en los resultados de estos estudios se ha demostrado que la vacuna contra el VPH reduce la enfermedad recurrente en mujeres que se vacunaron 30 días después de la conización cervical por lesión tipo NIC 2. Además, proporciona protección contra los otros genotipos de VPH que contenga la vacuna administrada.^{12,26}

Por lo tanto, esta investigación tuvo como objetivo describir la utilidad de la vacunación contra VPH en mujeres de cualquier grupo etario que presentan lesiones escamosas intraepiteliales a causa de los diversos tipos de VPH, con o sin tratamiento previo a nivel mundial. Se plantearon las siguientes preguntas de investigación: ¿Cuál es la utilidad de la aplicación de la vacuna del VPH en pacientes que presentan lesiones escamosas intraepiteliales del cérvix? ¿Cuáles son los tipos de lesiones escamosas intraepiteliales del cérvix generadas por el VPH? ¿Cuál es la efectividad de las vacunas contra el VPH? y ¿Cuál es la utilidad de las vacunas contra el VPH con base en el tipo de lesiones escamosas intraepiteliales del cérvix existente?

OBJETIVOS

Objetivo general

Describir la utilidad de las vacunas del virus del papiloma humano en mujeres con lesiones escamosas intraepiteliales del cérvix.

Objetivos específicos

1. Identificar los tipos de lesiones escamosas intraepiteliales del cérvix generadas por el VPH.
2. Determinar la efectividad de las vacunas contra el VPH.
3. Caracterizar la utilidad de las vacunas contra el VPH en los diferentes tipos de lesiones escamosas intraepiteliales del cérvix.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

Se realizó una investigación documental tipo monografía, siguiendo un diseño descriptivo. Se utilizó un proceso sistemático de indagación, recolección, organización, análisis e interpretación de la información recopilada sobre el tema de estudio. La unidad de estudio fueron mujeres de cualquier grupo etario con lesiones escamosas intraepiteliales del cérvix que se beneficiaron del uso de la vacuna del VPH a nivel mundial.

Para la estrategia de búsqueda de la información se utilizaron descriptores en ciencias de la salud en idioma español (DeCS) e inglés (MeSH), creados por la Biblioteca Regional de Medicina (BIREME). Los motores de búsqueda que se utilizaron fueron: Medline, Hinari, Redalyc, LILACS, EBSCO, BVS, Pubmed, Scielo, UpToDate, Google Academic, y Medscape. Los criterios de inclusión para la búsqueda de información fueron: estudios en idioma español e inglés, publicados con una antigüedad máxima de 5 años. Para el registro de información relevante se utilizaron los operadores lógicos *AND* y *NOT* (apéndice A).

Se utilizaron fuentes de información primarias como ensayos clínicos controlados, artículos científicos de casos y controles y de cohorte. Se utilizaron fuentes de información secundarias como tesis de posgrado y grado. El gestor de referencias bibliográficas utilizado para la realización de esta monografía fue Mendeley.

Se realizó una búsqueda exhaustiva sobre el tema según parámetros establecidos, posteriormente se efectuó una revisión y evaluación de los documentos encontrados. Se elaboraron fichas electrónicas bibliográficas con la información más relevante de cada documento registrado y se seleccionaron los documentos que fueron de utilidad para cada uno de los capítulos definidos. Por último, se realizó un análisis interpretativo de la información consultada para obtener respuestas a las preguntas planteadas.

CAPÍTULO 1. LESIONES ESCAMOSAS INTRAEPITELIALES DEL CÉRVIX GENERADAS POR EL VPH

SUMARIO

- Generalidades del VPH
 - Epidemiología
 - Factores de riesgo
 - Tipos de VPH y su clasificación
 - Historia natural de la enfermedad
 - Diagnóstico y prevención
- Lesiones escamosas intraepiteliales del cérvix
 - Lesiones de bajo grado
 - Lesiones de alto grado
 - Cáncer intraepitelial del cérvix

1.1 Generalidades del VPH

1.1.1 Epidemiología

El VPH se ha clasificado como el segundo patógeno más común en provocar trastornos ginecológicos; el primero es el herpes virus. Además, es el principal factor de riesgo para desarrollar cáncer cervicouterino a nivel mundial.³⁰ El cáncer cérvico uterino ocupa el segundo lugar en la población femenina y es la enfermedad más frecuente como resultado de la infección provocada por los diversos serotipos de VPH oncogénicos.³¹ Estudios actuales sobre la epidemiología del VPH reportan que es la enfermedad de transmisión sexual más común, por lo que ha alcanzado una proporción considerable a nivel mundial, lo que convierte al VPH en una prioridad de salud.²

Para el año 2007 se estimaron 291 millones de mujeres infectadas por VPH en todo el mundo, con una prevalencia de 10.4% y de 9.9% para el año 2019.² A nivel mundial, en la población general femenina el 32.1% son portadoras del VPH. Se ha encontrado que Asia y África tienen la prevalencia más alta, con 45.5% y 29.6%, respectivamente.² La prevalencia es mayor en los países en vías de desarrollo. Por lo tanto, la incidencia y la prevalencia de VPH es más común en las regiones de bajos y medios ingresos en ambos sexos.² En Estados Unidos, durante los años 2013-2014 la prevalencia de VPH genital fue del 45.2%, con una prevalencia de alto riesgo de 20.1% en mujeres entre 18 a 59 años.³¹

Alrededor del mundo la prevalencia por VPH es mayor en mujeres jóvenes, principalmente antes de los 25 años; sin embargo, en África Occidental se observa hasta los 55 años y en Suramérica y Centro América también se observa a los 40 años.² Una persona menor de 44 años que tiene relaciones sexuales con solo un compañero tiene una probabilidad del 49.1% de adquirir VPH. Este riesgo aumenta hasta el 99.9% cuando el número de parejas sexuales es mayor a cinco.^{2,31}

1. 1. 2 Factores de riesgo

Entre los factores de riesgo más importantes para contraer VPH se encuentra vivir en regiones de bajos y medianos ingresos, debido a las malas condiciones de vida y a la poca higiene.² Otros factores asociados con la transmisión del virus son el inicio de la vida sexual a una temprana edad, matrimonios en edades tempranas (entre los 10 a 14 años), las múltiples parejas sexuales, la ausencia de métodos de barrera, el escaso acceso a la atención sanitaria, la falta de educación sexual y hombres que tienen sexo con hombres.^{30,32} Sin embargo, existen otros factores de riesgo indirectos como el uso de anticonceptivos orales, tabaquismo, multiparidad, ser portador del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), inmunodepresión crónica (ej. secundaria a trasplantes) y otras enfermedades de transmisión sexual.^{32,33}

1. 1. 3 Tipos de VPH y su clasificación

El *Papillomavirus* forma parte de la familia *Papillomaviridae*; tiene un diámetro de 55 nanómetros, posee una cápside de 72 capsómeros, la cual es icosaédrica.^{34,35} El genoma del VPH está compuesto por una doble cadena de ácido desoxirribonucleico (ADN) circular, altamente conservada con un aproximado de 8,000 pares de bases y consta de tres regiones: la región reguladora (URR por sus siglas en inglés, *Upstream Regulatory Region*), la cual no codifica ninguna proteína y abarca una octava parte del genoma completo del virus; la región temprana (E por su sigla en inglés, *Early*); y la región tardía (L por su sigla en inglés, *Late*). Estas regiones contienen 2 tipos de genes: tempranos y tardíos.³⁵ Los tempranos codifican tres proteínas reguladoras de la expresión viral (E1, E2 Y E4) y tres oncoproteínas (E5, E6 y E7), las cuales participan en la transformación de la célula hospedadora. Los genes tardíos codifican dos proteínas estructurales (L1 Y L2), que componen la cápside del virus, y son L1 la proteína mayor y L2 la proteína menor.³⁵ Las variaciones genéticas de las regiones del virus son las que determinan la especiación de los distintos géneros de VPH, como el papilomavirus alfa, que representa a la

mayoría de los virus de alto riesgo. Así mismo, existen otros géneros como el VPH beta, gamma, mu y un, pero no han sido estudiados detalladamente.³⁴⁻³⁶

En la actualidad se han identificado más de 200 genotipos de VPH, de estos, 40 pueden colonizar el tracto genital femenino.³⁴ Se clasifican en dos grupos, con base en sus propiedades oncogénicas. Los VPH de bajo riesgo oncogénico (VPH-br) incluyen los tipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 62, 67, 81, 83 y 89; estos no suelen causar enfermedad, sin embargo, pueden producir verrugas genitales. Los de alto riesgo (VPH-ar) son 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68, y se asocian a diversos tipos de cánceres. De estos, los tipos 16 y 18 son los agentes etiológicos del 70% de cánceres cervicouterinos.^{37,38}

1.1.4 Historia natural de la enfermedad

La infección inicial por el VPH se produce en las células basales del epitelio, por medio de microabrasiones que quedan expuestas después de una herida. Dicha infección suele ser transitoria y se elimina en una media de tiempo de ocho meses, sin embargo, en algunos casos puede persistir y mantenerse durante más de dos años. Esta persistencia se logra mediante la infección de células base y de la proliferación de células madre o similares a ellas, lo cual ocurre principalmente en epitelios de transición como en el exo-endocérvix.⁵ Los VPH-ar presentan mecanismos para que el virus persista y progrese a la enfermedad al evitar la respuesta inmune del hospedador. Entre estos mecanismos se encuentra tener un ciclo de vida intraepitelial, lo que le permite al virus evitar la respuesta inflamatoria.^{35,39} Además, los VPH-ar evitan el procesamiento y la presentación de antígenos al silenciar la respuesta inflamatoria a través del reclutamiento de células T reguladores y la modulación de la apoptosis.⁴⁰ La infección temprana de VPH suprime la inflamación aguda y evita así al sistema inmune. En etapas tardías, las células infectadas inician un proceso de inflamación crónica que promueve la progresión de las lesiones precancerígenas.⁴¹

1.1.4.1 Fisiopatología

Después de la entrada del virus, los genomas del VPH migran al núcleo en vesículas junto con la proteína L2, donde se establecen como episomas de bajo número de copias.³⁷ Una vez en el núcleo de la célula huésped, los genomas del VPH se replican rápidamente hasta 100-200 copias por célula, lo que marca una fase de amplificación inicial, que da como resultado el establecimiento de la infección.^{5,37} Durante esta fase inicial, solo el promotor viral temprano es transcripcionalmente activo, lo que conduce a la expresión de las proteínas tempranas del VPH,

entre estas E1, E2, E6 y E7.^{5,37}

El genoma del VPH en las células basales infectadas se replica en sincronía con la replicación del ADN cromosómico en la fase S del ciclo celular. El genoma resultante se distribuye por igual entre las dos células hijas.⁵ Una célula hija permanece en la capa basal para seguir proliferando, mientras que la otra migra hacia la capa supra basal para diferenciarse.³⁷ A medida que estas células se diferencian, la replicación del genoma viral cambia para una mayor expresión de E1 y E2, lo que resulta en miles de copias del genoma; mientras tanto, los genes tardíos L1 y L2 se encargan del ensamble de la partícula viral madura y de la eliminación de viriones junto con células escamosas muertas del epitelio exterior.^{5,37,38}

Durante el ciclo de vida del virus en los epitelios estratificados, los genomas del VPH se someten a tres modos distintos de replicación.^{37,38} Durante la primera fase existe un rápido aumento en la replicación del ADN del genoma viral para aumentar el número de copias estables.³⁷ Esta fase depende de las proteínas replicativas virales E1 y E2, ya que reclutan y dirigen maquinaria de replicación celular hacia el origen viral dentro de la región reguladora.³⁷ La segunda fase se conoce como de mantenimiento estable, debido a que se mantiene un número constante de copias de los genomas virales a través de la replicación bidireccional de los episomas virales.³⁷ Por último, la fase de amplificación es unidireccional y se caracteriza por la producción rápida de un gran número de genomas virales; se ha observado que la replicación en esta fase puede ser tanto bidireccional como recombinante.^{37,38}

1.1.5 Diagnóstico y prevención

1.1.5.1 Diagnóstico

La infección por VPH puede ser difícil de diagnosticar, debido a que la mayoría de las infecciones son asintomáticas y no provocan enfermedad clínica.⁴² Las manifestaciones clínicas incluyen verrugas anogenitales, papilomatosis y lesiones precursoras del cáncer cérvico-uterino. El diagnóstico de la infección puede ser por exámenes citológicos o histopatológicos con cambios morfológicos o mediante pruebas moleculares y serológicas.⁴²

Durante muchos años, el método diagnóstico más útil y rentable ha sido la citología cérvico-vaginal conocida como tinción de Papanicolaou (PAP), sin embargo, es poco confiable debido a la deficiencia en la toma de muestra y en la interpretación citológica.⁴³ Por tal motivo y por la alta relación entre el VPH y el cáncer cérvico uterino, en la actualidad se han aprobado pruebas moleculares diagnósticas para detectar el virus en células cervicales, las mayoría de las

cuales detectan el genotipo involucrado. Esta detección se puede realizar por medio de tres pruebas^{43,44}:

- Pruebas directas: permiten identificar el genoma del VPH sin amplificación del ADN, por medio de captura de híbridos. La prueba más conocida y aprobada por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés *Food and Drug Administration*) es la captura de híbridos 2 (CH2), la cual identifica 13 distintos tipos de VPH-ar y 5 genotipos VPH-br.⁴³ La prueba se realiza con un cepillo que se introduce en el canal endocervical para la toma de muestra y posteriormente se trasladada al laboratorio.⁴³ Las células se someten a una solución alcalina desnaturalizante que expone el material genético; en presencia de alguno de los 18 genotipos de VPH que identifican la prueba se produce un híbrido ADN viral-ARN.^{43,44} Dicha hibridación se identifica mediante anticuerpos específicos y una solución quimioluminiscente que provoca una emisión de luz en presencia del VPH.⁴³⁻⁴⁵
- Amplificación de un fragmento de ADN viral: es la amplificación de un fragmento de ADN viral por medio de la reacción en cadena polimerasa (PCR).⁴³ La prueba se realiza con una escobilla que se coloca dentro del canal endocervical, se presiona contra el cuello uterino y se rota la escobilla en sentido a las agujas del reloj para obtener la muestra del endocérvix.⁴⁶ El cepillo es retirado del canal vaginal y se coloca en una solución de metanol, que sirve para el transporte de la muestra; se hace presión contra el fondo para que se libere el material en dicha solución.⁴⁶ Posteriormente, la muestra se traslada al laboratorio donde se realiza la prueba. Este procedimiento permite la obtención de millones de copias de manera convencional y en tiempo real.⁴³ La prueba presenta *primers* o cebos dirigidos especialmente a la región L1, los cuales permiten, por medio de sondas específicas, diferenciar el tipo de VPH e identificar a los que tienen mayor riesgo de persistencia y progresión.^{43,46}
- Detección de ARNm (ácido ribonucleico mensajero): detectan la expresión de las oncoproteínas E6 y E7, las cuales son las reguladoras del proceso carcinogénico. Cuando se presentan de forma excesiva son un marcador de riesgo para cáncer de cérvix.⁴³ En la actualidad se conocen tres pruebas aprobadas por la FDA, las cuales son: *PreTect HPV-Proofer*, *NucliSENS Easy Q HPV* y *APTI-MA HPV*.⁴³ La muestra se toma con un cepillo y posteriormente se coloca en una solución que lisa y protege las células para exponer el ARNm durante el transporte.⁴⁷ En el laboratorio la muestra es colocada a temperatura ambiente y se capturan las moléculas diana del ARNm, las cuales se amplifican y se transcriben por medio de distintas enzimas.⁴⁷ Dependiendo de la prueba utilizada, las

enzimas pueden ser: ribonucleasa (RNAsa), transcriptasa inversa y ARN polimerasa para que el ARNm sea extraído y sean medidos los niveles de las oncoproteínas E6 y E7.^{43,47,48}

En la actualidad existen más de 250 pruebas de VPH comerciales, pero solamente algunas están validadas por la FDA.⁴³ El rendimiento de una prueba de VPH depende de varios factores, como la recolección de la muestra, la extracción adecuada de los ácidos nucleicos y *primers* y de la interpretación de los resultados.⁴⁴ La OMS recomienda tamizar con las pruebas de VPH mencionadas a mujeres mayores de 30 años; antes de esta edad se recomienda solamente realizar citología cervical (PAP).⁴⁹ Además, programas internacionales recomiendan que en la misma consulta se tome primero la muestra para la citología cervical y posteriormente se realice el test de VPH, debido a su alta sensibilidad y especificidad en los diferentes estadios de la infección por VPH y para reducir el número de visitas a los centros de salud.^{44,49}

1.1.5.2 Prevención

La estrategia mundial para acelerar la eliminación de las lesiones por VPH y el cáncer cervicouterino, publicado por la OMS en el año 2020, propone los objetivos 90- 70- 90 para prevenir la infección de VPH. Estos objetivos son^{50,51}:

- Que el 90% de las niñas y adolescentes cumplan con el esquema de vacunación contra el VPH a los 15 años.
- Que el 70% de las mujeres sean evaluadas con una prueba de alto rendimiento a los 35 años y nuevamente a los 45 años para identificar presencia de lesiones.
- Que el 90% de las mujeres identificadas con enfermedad cervical reciban tratamiento (tanto el 90% de las mujeres con lesiones precancerosas, como el 90% de las mujeres con cánceres invasivos).

La OMS divide la prevención de cáncer cervicouterino en tres enfoques, basados en el curso de vida de las mujeres.^{50,51}

Prevención primaria^{50,51}

- Vacunación contra el VPH a niñas de 9 a 14 años.
- Brindar a niñas y niños información sanitaria, educación sexual adaptada para la edad orientada a reducir las parejas sexuales; promoción y provisión de condones

para quienes participan de actividades sexuales y advertencias sobre el consumo de tabaco.

Prevención secundaria^{50,51}

- Detección de VPH con una prueba de alto rendimiento en mujeres mayores de 30 años, para que se reduzca la duración de la infección en las pacientes infectadas.
- Seguimiento y tratamiento oportuno de lesiones precancerosas en mujeres mayores de 30 años.

Prevención terciaria^{50,51}

- Tratamiento de verrugas con crioterapia, electrocauterización o escisión quirúrgica. Tratamiento de cáncer invasivo a cualquier edad a través de cirugía, radioterapia, quimioterapia o cuidados paliativos.^{47,48}

1.2 Lesiones escamosas intraepiteliales del cérvix

El cáncer cervicouterino presenta fases precursoras denominadas lesiones intraepiteliales, que se clasifican de bajo y alto grado y pueden transformarse en malignas. La terminología utilizada para describir estas lesiones ha cambiado en las últimas décadas. Desde el año 2012 se adoptó el modelo del sistema Bethesda, con base en hallazgos histopatológicos con coloración de rutina (hematoxilina eosina: HE) de la biopsia cervical. Esta técnica se considera el patrón de referencia para las conductas clínicas actuales.⁵²

1.2.1 Lesiones de bajo grado

El sistema Bethesda agrupa como lesiones de bajo grado a la displasia leve, también llamada neoplasia intraepitelial de cérvix (NIC) grado I, y al coilocito.⁵³ La lesión de bajo grado NIC I tiene un bajo potencial de progresar a malignidad y la mayoría suelen presentar regresión. La edad y el grado de NIC predicen el riesgo que presenta una mujer contagiada por VPH a desarrollar cáncer de cérvix.^{53,54}

1.2.1.1 Desarrollo del NIC I

En el año 2008, en Estados Unidos se realizó una investigación por el departamento de ginecología y obstetricia de la universidad de Columbia, con el objetivo de identificar la historia natural del NIC I. El estudio fue retrospectivo y se incluyeron mujeres referidas para realizarse

colposcopia desde el año 1996 hasta el 2005, en el que 680 mujeres con NIC I diagnosticado por biopsia fueron evaluadas. Los resultados fueron^{53,54}:

- En una medida de tiempo de seis meses, el 49% retrocedió a un resultado negativo, el 35% presentó NIC I persistente y el 7% presentó lesiones de alto grado.
- Dentro de las pacientes que presentaron resultados negativos a los seis meses y con seguimiento a los doce meses, el 80% continuó siendo negativo, el 16% presentó lesiones de bajo grado y el 4% presentó lesiones de alto grado.
- Dentro de las pacientes con NIC I persistente a los seis meses y con seguimiento a los doce meses, el 50% retrocedió a negativo, el 46% presentó lesiones de bajo grado y el 4% presentó lesiones de alto grado.

Las lesiones de bajo grado se pueden desarrollar tanto por la infección de un genotipo de VPH de alto riesgo o de bajo riesgo; en algunos casos puede deberse a una infección persistente por VPH o a infecciones secuenciales con diferentes genotipos.⁵⁴

1.2.1.2 Citomorfología

En las lesiones de bajo grado se puede observar ampliación nuclear hasta tres veces más de lo normal, con citoplasma similar a una célula superficial y relación relativamente baja entre el núcleo y el citoplasma. Además, pueden presentar hiper cromasia nuclear con binucleación ocasional. Estas lesiones tienen contornos nucleares variablemente irregulares con ángulos agudos y muescas, su núcleo tiene cromatina gruesa y paraqueratosis atípica. El citoplasma presenta aclaramiento perinuclear bien delimitado y característico del VPH conocido como collocitosis, donde se observa un contorno irregular con angulación focal.⁵⁵

1.2.1.3 Manejo de lesiones de bajo grado

Debido a que estas lesiones tienen alta probabilidad de regresión espontánea, se aconseja seguir un manejo conservador, el cual se puede realizar con una citología cada seis meses o una prueba de VPH a los 12 meses. Si ambas citologías son normales o el resultado de la prueba de VPH es negativa, se puede retomar una detección de rutina. Sin embargo, se debe tomar en cuenta que, si la paciente presenta antecedente de lesión de alto grado o una prueba de células glandulares atípicas inespecífica, existe una alta probabilidad de que la lesión actual progrese de bajo a alto grado (NIC II o NIC III). Por lo tanto, en estas pacientes se debe realizar

una colposcopia y una prueba de VPH cada 6 meses; si el resultado de la prueba es negativo se recomienda repetirla en un año; si continúa el resultado negativo se debe repetir en tres años.^{54,56}

a. Poblaciones especiales

a.1 Embarazadas

Las pacientes embarazadas con NIC I deben tener un tratamiento expectante y no someterse a escisión o ablación cervical, independientemente de la duración de la anomalía y de los resultados de las pruebas anteriores. La paciente debe ser reevaluada cuatro semanas después del parto y ser manejada con base en esos resultados.⁵⁴

a.2. Adolescentes

De acuerdo con las pautas establecidas por diversas instituciones como el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (ACOG, por sus siglas en inglés, *The American College of Obstetricians and Gynecologists*), la detección del cáncer de cuello uterino debe comenzar a los 21 años y si en dado caso una adolescente llega a ser examinada, se debe seguir las recomendaciones para el manejo de pacientes menores de 25 años.⁵⁴ Este enfoque es conservador, ya que la incidencia de cáncer de cuello uterino en adolescentes es de 0,15 por 100,000 mujeres anualmente y a menudo estas lesiones remiten espontáneamente.^{54,56}

1.2.2 Lesiones de alto grado

Los genotipos de VPH de alto riesgo, principalmente el 16 y 18 tienen una alta capacidad oncogénica y se asocian al cáncer de cérvix, y generan el 70% de casos a nivel mundial. La infección persistente por el VPH-16 es el más importante y frecuente. Anteriormente se conocía a las lesiones de alto grado como NIC II y NIC III, las cuales son lesiones consideradas premalignas o precancerosas. La NIC II tiene una tasa de regresión del 15% al 23% en el primer año, de 55% a los 4 a 6 años y solamente el 2.5% avanza hasta NIC III a los 7 años. La NIC III que se asocia al genotipo 16 tiene un riesgo acumulado de 21.5% de desarrollar cáncer invasor a los 7 años. Este cáncer se desarrolla principalmente en la zona de transformación entre el epitelio escamoso del exocérvix y el epitelio columnar del endocérvix; esta zona es más susceptible en la pubertad y el embarazo, por lo que hay una mayor probabilidad de infección durante esa etapa. Dicha susceptibilidad disminuye después de la menopausia debido a los cambios hormonales.^{34,57}

1.2.2.1 Citomorfología

Se puede observar en las lesiones intraepiteliales de alto grado que las células se encuentran dispersas individualmente, como láminas con patrón de tablero de ajedrez o en agregados sincitiales de agrupaciones hipercromáticas. Las células son más pequeñas y muestran menos citoplasma que las células de las lesiones intraepiteliales de bajo grado. Se presenta una alta relación del núcleo con el citoplasma en comparación con las de bajo grado. Se pueden observar contornos nucleares irregulares con hendiduras frecuentes y surcos nucleares longitudinales, por lo general, núcleos hipercromáticos, pero ocasionalmente normocrómicos o rara vez hipocromáticos. Los nucleolos generalmente están ausentes, pero pueden verse a lo largo de la periferia de los grupos de células de las lesiones de alto grado en casos con extensión glandular endocervical. El citoplasma varía desde "metaplásico" denso "inmaduro" con vacuolización focal, hasta citoplasma ocasionalmente densamente queratinizado (en contraste con el adenocarcinoma *in situ* con citoplasma delicado y en encaje); también se puede ver una cromatina gruesa, pero a veces puede estar muy delgada.⁵⁵

1.2.2.2 Desarrollo de NIC II y NIC III

En el año 2018, la *British Medical Journal* (BJM) de Reino Unido realizó una investigación con el objetivo de estimar la regresión, persistencia y progresión de las lesiones de alto grado y así determinar la historia natural de NIC II. En la investigación se realizó un metaanálisis de 36 estudios (tanto ensayos aleatorizados como estudios observacionales) que incluyeron 3,160 pacientes con NIC II a los 24 meses. Los resultados registrados en el estudio son los siguientes⁵⁴:

- Las lesiones retrocedieron en el 50% de las pacientes, persistieron en el 32% y progresaron a NIC III en el 18% de las pacientes. La tasa de progresión aumentó con el tiempo, al 5% a los 3 meses y 24% a los 36 meses; este resultado era el esperado, ya que las pacientes que no presentan regresión suelen progresar a NIC III.^{54,58,59}
- Las tasas de progresión fueron más bajas en pacientes con pruebas de VPH negativas al inicio del estudio; la mayoría de los pacientes retrocedieron a los 24 meses, independientemente del estado inicial del VPH. Sin embargo, estos resultados se basaron en pocos datos, ya que la mayoría de los estudios no informaron el estado del VPH.^{27,31,32}
- La tasa de regresión sin tratamiento de NIC III es del 32% al 47% y la tasa de progresión a cáncer invasivo es de 12% a 40%.^{54,58,59}

La mejor fuente de datos sobre la historia natural de NIC III confirmado histológicamente proviene de un estudio histórico publicado en el 2008 en Auckland, Nueva Zelanda, por el Hospital Nacional de Mujeres. El estudio fue retrospectivo y de cohorte y tuvo por objetivo evaluar la incidencia de cáncer invasivo durante los años 1955 al 1976 en dos grupos de pacientes con NIC III, de las cuales 143 mujeres recibieron seguimiento estrecho, pero no tratamiento, y 593 recibieron tratamiento adecuado o probablemente adecuado. Se determinaron los siguientes resultados^{54,58,59}:

- La incidencia acumulada de cáncer invasivo de cuello uterino fue significativamente mayor en pacientes no tratadas en un lapso de 10 y 30 años.
- De las pacientes sin tratamiento, 92 de las 143 tenían evidencia citológica de enfermedad persistente a los 6 a 24 meses después del diagnóstico inicial del NIC III. En este subgrupo, la incidencia acumulada de cáncer invasivo de cuello uterino a los 10 y 30 años fue del 31% y 50%, respectivamente.
- El riesgo de cáncer a los 30 años en las 593 pacientes que recibieron tratamiento inicial fue de 0.7%.

Debido a la alta tasa de progresión a cáncer invasivo en pacientes sin tratamiento, ya no se recomienda el tratamiento expectante en lesiones de alto grado persistente. Se considera que la menor tasa de progresión en la NIC II es porque estas suelen ser causadas por los subtipos oncogénicos del VPH 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52 y 58, que tienen un efecto más débil en el desarrollo de cáncer. Mientras, los subtipos 16 y 18 son más oncogénicos, se relacionan mayormente a la NIC III y tienen una mayor probabilidad de desarrollar cáncer de cérvix.^{54,58,59}

1.2.2.3 Manejo de lesiones de alto grado

a. Manejo de pacientes mayores de 25 años

Las NIC II y III se analizan juntas, ya que la distribución histológica entre los dos grados es poco reproducible y ambos grados tienen un mayor riesgo de progresión a cáncer. Debido a este aumento del riesgo se recomienda un tratamiento oportuno, excepto en pacientes embarazadas y pacientes menores de 25 años.⁵⁴ Si las lesiones de alto grado no están diagnosticadas como NIC II o NIC III se prefiere el tratamiento, por lo tanto, los pacientes se tratan como si tuvieran NIC III. Si la lesión es NIC II, se recomienda como tratamiento la observación (con colposcopia y prueba de VPH a los 6 y 12 meses hasta por 2 años).⁵⁴ Si se identifica NIC III no se recomienda la observación y se debe dar tratamiento. El tratamiento de preferencia por sus

mejores resultados histopatológicos es la conización, el cual es un procedimiento tanto diagnóstico como terapéutico en el que se realiza una extirpación del exocérvis y del endocérvis en forma de cono. La crioterapia, ablación con láser y termoablación pueden ser otras opciones de tratamiento.^{54,60}

b. Manejo de pacientes menores de 25 años

Las NIC de alto grado tienen menos probabilidad de progresar a cáncer y más probabilidades de regresión en pacientes más jóvenes que en pacientes mayores.⁵⁴ Dentro de los resultados del estudio previamente mencionado, publicado en Reino Unido por la BMJ también se encontró que las pacientes menores de 30 años con NIC II tuvieron una tasa de regresión del 60% a los 24 meses, que fue ligeramente más alta que la tasa de regresión del 50% en la población general de estudio. La tasa de progresión del cáncer en las pacientes de 20 a 24 años con NIC III es del 0.5% en un año.^{54,59} En las pacientes en quienes se ha identificado NIC II, o no se ha diferenciado histológicamente entre NIC II y III, se recomienda la observación con citología y colposcopia cada 6 a 12 meses; sin embargo, el tratamiento por conización, escisión diagnóstica y ablación también son aceptables. Si la lesión por NIC II es persistente se recomienda dar tratamiento. Las pacientes que presentan NIC III deben recibir tratamiento y no tratamiento conservador.^{54,60}

c. Poblaciones especiales

c.1 Embarazadas

La tasa de progresión a cáncer de cuello uterino en pacientes embarazadas es similar a la de las pacientes no embarazadas, sin embargo, los cambios fisiológicos del cuello uterino durante el embarazo dificultan la colposcopia y la identificación de las lesiones cancerosas.⁵⁴ En las pacientes embarazadas con NIC II o III en las que no se sospecha enfermedad invasiva se prefiere la observación con colposcopia y citología cada 12 a 24 semanas durante el embarazo.⁵⁴ Sin embargo, aplazar la colposcopia hasta cuatro semanas después del parto también es una opción aceptable. Se debe realizar biopsia solamente si la apariencia de la lesión empeora o si la citología sugiere una enfermedad invasiva. Si hay sospecha de enfermedad invasiva, se debe realizar un procedimiento de escisión de diagnóstico.^{61,62}

1.2.3 Cáncer intraepitelial de cérvix

El cáncer escamoso intraepitelial de cérvix es la segunda causa de muerte en mujeres después del cáncer de mama, comúnmente en países en vías de desarrollo, por los escasos recursos destinados a la salud pública y su prevención. Está altamente asociado al genotipo de VPH 16 y 18. Los tumores epiteliales son los tipos histológicos de cáncer cervical más común y entre ellos se encuentra el carcinoma de células escamosas, en un 80% de los casos. Se conocen varios subtipos histológicos. Entre los más frecuentes se incluyen el carcinoma escamoso no-queratinizante con un 70%; el queratinizante con un 25%; y el 5% restante corresponde a los basaloides, verrugosos, linfoepiteliomas y *glassys*. Este cáncer tiene su origen en la unión escamo columnar, la cual es susceptible al virus. La progresión de NIC III a cáncer se desarrolla en un lapso de 10 años.^{61,62}

1.2.3.1 Síntomas y signos

Los estadios tempranos suelen ser asintomáticos. Se puede presentar sangrado genital anómalo, ya sea irregular o intermitente, coitorragia, hemorragia durante el examen ginecológico, flujo maloliente —el cual es muy inespecífico, ya que puede ser indicativo de vaginitis o cervicitis—. Los síntomas más frecuentes en la enfermedad avanzada son el dolor pélvico o lumbar, disuria, tenesmo rectal, sangrado ginecológico tras la menopausia, dispareunia, hematuria o hematoquecia, pérdida de peso, cansancio, pérdida de apetito y edema en uno o ambos miembros inferiores, sin otras causas que lo justifiquen. Las pacientes con ganglios pélvicos y paraaórticos tienen un peor pronóstico.^{62,63}

1.2.3.2 Diagnóstico

El diagnóstico del cáncer de cérvix se realiza por medio del examen visual del cérvix, ya que se pueden observar ulceraciones, tumores exofíticos en el exocérvix e infiltración del endocérvix.⁶³ Además se recomienda realizar un examen recto-vaginal, ya que puede haber infiltración del tabique recto vaginal y parametrios.⁶³ La citología cervical (PAP) es un método de tamizaje poblacional que identifica células anormales, posee una sensibilidad baja pero alta especificidad.^{63,64} Es importante utilizar alguna de las pruebas de detección de VPH mencionadas para identificar el tipo VPH que provoca la enfermedad.⁶³

La colposcopia se realiza cuando las pruebas de tamizaje resultan positivas; en esta se puede observar con mayor detalle la morfología de lesiones sospechosas y tomar biopsias.⁶³ La biopsia cervical es la toma de una pequeña parte de la lesión sospechosa y sirve para corroborar

el diagnóstico de sospecha.⁶³ Las pruebas de imágenes complementarias como las radiografías de tórax, la cistoscopia, rectosigmoidoscopia, urografía, ecografía transvaginal, la tomografía computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM) sirven para valorar metástasis.^{63,64}

1.2.3.3 Estadificación

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) asignó un sistema de estadificación clínica para el cáncer de cérvix en 1958.⁶⁴ Posteriormente, el *American Joint Committee on Cancer* y el *International Union for Cancer Control* proveen la estadificación patológica TNM para determinar la etapa del cáncer de cérvix. Así, TNM hace referencia a T o tumor primario; N se refiere a la extensión de cáncer que se ha diseminado a ganglios o nódulos linfáticos; y M a si existe metástasis hacia otras partes del cuerpo.⁶⁵ Este sistema se ha utilizado con el propósito de documentar el estado de la enfermedad metastásica y ganglionar.⁶⁵ En 2018, la FIGO realizó modificaciones en la estadificación para incluir los hallazgos clínicos, radiológicos o patológicos, para asignar el estadio del cáncer (apéndice B).⁶⁶

1.2.3.4 Tratamiento

El manejo del cáncer cervical es principalmente por cirugía o radioterapia con quimioterapia de complemento. La cirugía es adecuada para etapas tempranas; la histerectomía simple o radical se utiliza según los estadios de la enfermedad.^{63,64} En pacientes con estadios iniciales de la enfermedad se debe evaluar si las mujeres desean un embarazo. En pacientes embarazadas, sí es posible se debe retrasar el tratamiento hasta después del parto. Si no se puede retrasar, la quimioterapia con platino sin paclitaxel se pueden utilizar a partir del segundo trimestre de embarazo.⁶⁴ La radioterapia está contraindicada en el primer trimestre de embarazo, ya que puede causar malformaciones. En pacientes en estadio IA1 se puede realizar parto por vía vaginal, pero después de las 32 semanas se recomienda cesárea.^{63,64}

CAPÍTULO 2. EFECTIVIDAD DE LAS VACUNAS CONTRA EL VPH

SUMARIO

- Generalidades de las vacunas contra el VPH
 - Tipos de vacunas
 - Mecanismo de acción
 - Efectos adversos y contraindicaciones
- Efectividad de las vacunas de VPH

2.1 Generalidades de las vacunas contra el VPH

2.1.1 Tipos de vacunas

Actualmente están autorizadas tres vacunas profilácticas contra el VPH: la vacuna bivalente con el nombre comercial de *Cervarix*®, que se dirige a los tipos de VPH 16 y 18; la vacuna tetravalente con el nombre de *Gardasil*®, que se dirige a los virus 6, 11, 16 y 18; y la vacuna nonavalente comercializada como *Gardasil-9*®, que se dirige a los virus 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58.^{67,68} La vacuna tetravalente fue la primera en aprobarse en el año 2006, posteriormente en el 2007 se autorizó la vacuna bivalente y en el 2014 la nonavalente.⁶⁹ La tetravalente está indicada para la prevención de verrugas genitales, lesiones precancerosas o displásicas y cáncer en mujeres y hombres de 9 a 26 años.⁶⁹ La vacuna nonavalente cubre 5 tipos de virus adicionales y está aprobada para la prevención de verrugas genitales, lesiones precancerosas o displásicas, cáncer cervical, vulvar, vaginal y anal en mujeres y hombres de 9 a 45 años.⁶⁷⁻⁶⁹

La vacunación contra el VPH tiene el potencial de prevenir el cáncer de células escamosas del cuello uterino, los diversos tipos de NIC y el adenocarcinoma *in situ*.^{68,69} La respuesta inmunitaria inducida por la vacunación contra el VPH es significativamente más fuerte que la observada en la infección natural por VPH.⁶⁹ Además, se ha encontrado que estas vacunas brindan ciertos beneficios para eliminar infecciones preexistentes y provocar protección de tipo restringido.^{68,69} Una de las estrategias para el control integral del cáncer cervicouterino es la vacunación, por lo que actualmente al menos 118 millones de mujeres han recibido una dosis de la vacuna contra el VPH en todo el mundo.⁶⁸ Estas vacunas son efectivas para proteger contra la infección por VPH y las enfermedades neoplásicas.^{68,69}

2.1.1.1 Vacuna bivalente

Se administra por vía intramuscular, en un esquema de tres dosis (0.5 ml/dosis). Se debe aplicar a los 0, 1 y 6 meses. Está indicada para la prevención de las siguientes enfermedades⁶⁸⁻⁷¹:

- NIC I y II
- Cáncer de cuello uterino
- Adenocarcinoma *in situ* (AIS)

Esta vacuna está aprobada para su uso en mujeres de 9 a 25 años.⁷¹ La vacuna bivalente es efectiva contra las lesiones preinvasivas de cuello uterino producidas por los tipos de VPH-16 y 18, también contra la infección persistente y presenta una disminución del 97% de las anormalidades citológicas. Además, provee niveles de anticuerpos 50 a 80 veces superior que la infección natural, con sostenibilidad en el tiempo.⁷¹ Además, presenta reacción cruzada contra el VPH-45 y VPH-41 a corto plazo.^{70,71}

2.1.1.2 Vacuna tetravalente

Se administra vía intramuscular en el deltoides. Se recomiendan dos aplicaciones (0.5 ml/dosis) en 6 meses en población de 9 a 13 años; a partir de los 14 años de edad el esquema de vacunación consiste en tres dosis consecutivas a los 0, 2 y 6 meses.⁷² Es una vacuna indicada para la prevención de las siguientes enfermedades causadas por VPH^{68-70,72}:

- Verrugas genitales (condiloma acuminado) causadas por los tipos de VPH 6 y 11
- AIS
- NIC I, II y III
- Neoplasia intraepitelial vulvar grado (NIV) II y III
- Neoplasia intraepitelial vaginal grado (NIVa) II y III
- Neoplasia intraepitelial anal grados (NIA) I, II y III
- Cáncer de cuello uterino, vulvar, vaginal y anal causado por los tipos de VPH 16 y 18.

La vacuna muestra una efectividad de 99% contra lesiones de alto grado de cuello uterino, de 100% contra lesiones de alto grado de la vulva y vagina y 99% contra lesiones genitales externas producidas por los tipos de VPH-16 y 18.^{68,72} La efectividad ha sido evaluada a largo

plazo, ha mostrado sostenibilidad en el tiempo y reducción de la infección persistente, disminución de las lesiones de bajo y alto grado del cuello uterino a corto plazo.^{68-70,72}

2.1.1.3 Vacuna nonavalente

Se aplica vía intramuscular (0.5 ml/dosis). La población de 9 a 14 años debe recibir dos dosis, a los 0 y 6 meses.⁷³ A partir de los 15 años se deben administrar 3 dosis a los 0, 2 y 6 meses.⁷³ Esta vacuna está indicada en niñas y mujeres de 9 a 45 años, para la prevención de las siguientes enfermedades^{68-70,73}:

- Verrugas genitales (condiloma acuminado) causadas por los tipos de VPH 6 y 11.
- NIC I, II y III
- AIS
- NIV grado II y III
- NIVa grado II y III
- NIA grado I, II y III
- Cánceres de cuello uterino, vulva, vagina, ano, orofaringe y otros cánceres de cabeza y cuello.

La efectividad de la vacuna nonavalente ha sido recientemente determinada por un estudio realizado en el año 2015 por la Asociación Médica de Massachusetts, Estados Unidos.⁷⁰ Se realizó un estudio aleatorio, doble ciego con seguimiento de seis años, con el objetivo de determinar la efectividad e inmunogenicidad de la vacuna nonavalente. Se administró la vacuna nonavalente o cuadrivalente a 14,215 mujeres de 16 a 26 años en 18 países, en una serie de tres dosis.⁷⁰ Además, se tomaron muestras para el análisis de las respuestas de anticuerpos, se realizaron pruebas de ADN para el VPH y pruebas citológicas de forma regular. Se encontró protección sostenida de 97,4% contra el VPH 31, 33, 45, 52 y 58.⁷⁰ Además, se evidenció prevención de la infección, disminución de la anormalidad citológica y menores procedimientos colposcópicos en el grupo que recibió la vacuna nonavalente frente al grupo control que recibió la vacuna tetravalente.^{70,73}

2.1.2 Mecanismo de acción

El desarrollo de estas vacunas se ha centrado en una proteína estructural de la envoltura externa del virus obtenida mediante técnicas de ingeniería genética (proteína L1).⁷⁴ Esta proteína

se autoensambla cuando se expresa en cultivos de células eucariotas y forma partículas similares al virus (*virus-like particles* o VLPs), que son capaces de inducir una respuesta inmunitaria de anticuerpos neutralizantes que permite prevenir la infección por VPH.⁷⁴ Estas VLPs no contienen genoma viral, por lo que no pueden causar infección ni lesiones neoplásicas.⁷⁴ Los niveles de inmunogenicidad obtenidos son elevados y su persistencia en el tiempo es duradera.^{70,74} Por lo tanto, estas vacunas poseen una enorme capacidad inmunogénica, que da lugar a niveles de anticuerpos superiores a los alcanzados por la infección por VPH-ar.^{70,74}

El nivel de anticuerpos producido en infecciones naturales suele ser insuficiente para prevenir reinfecciones posteriores. Para asegurar una respuesta inmune protectora a lo largo de la vida sexual activa se requieren niveles altos y sostenidos de anticuerpos neutralizantes (nAbs).^{68,75} La base principal para la protección inducida por vacunas se da por una inducción alta de nAbs.⁷⁵ Cuando existe infección, las partículas de la vacuna se unen al virus y evitan que infecte el epitelio, por lo que una vacuna ideal contra el VPH debe proporcionar una mejor respuesta inmunitaria protectora, proteger contra todos los tipos de VPH de alto riesgo y otros tipos posiblemente cancerígenos.^{68,75}

Las tres vacunas se basan en proteínas de la cápside L1 específicas de tipo recombinante no infecciosas, ensambladas en partículas similares a virus (VLP) como inmunógenos.^{68,75} Las cápsides L1 recombinantes expresadas se autoensamblan e imitan de cerca a los viriones del VPH. Es esta multiplicidad de dominios L1 lo que otorga al antígeno VLP una alta inmunogenicidad, incluso en ausencia de adyuvantes.^{68,75} La vacunación con VLP puede inducir diferentes tipos de nAbs específicos, que se unen a las partículas del virus y lo neutralizan para evitar que los anticuerpos generados por el virus lo absorban.^{68,75}

Las vacunas difieren en el sistema de expresión antigénica, en la composición antigénica y los adyuvantes incluidos.⁷⁶ Tanto los productos *Gardasil*® como *Gardasil-9*® se producen en levaduras y se formulan con adyuvante de sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo (AAHS), que tiene una mayor capacidad para unirse a las VLP L1 en comparación con otras sales de aluminio.^{76,77} Por otro lado, *Cervarix*® se produce en células de insecto usando un sistema de vector de expresión de *baculovirus* en conjunto con el sistema adyuvante 04 (AS04), utilizado en varios tipos de vacunas, que contiene hidróxido de aluminio más un inmunoestimulante adicional, el cual es un agonista del receptor 4 tipo *toll-monofosforil* lípido A.^{76,77} Se ha demostrado que el sistema AS04 mejora las respuestas inmunitarias innatas, humorales y mediadas por células, y puede ser responsable de las diferencias en la inmunogenicidad general descrita en estudios comparativos de las dos vacunas.^{69,76,77}

Otras diferencias entre las vacunas incluyen la concentración de cada una de las VLP de L1 y la proporción de antígeno adyuvante.⁷⁶ *Gardasil*® tiene concentraciones dos veces más altas de VPH-16 L1 VLP y una concentración igual de VPH-18 L1 VLP en comparación con *Cervarix*®.⁷⁶ Por su parte, *Gardasil-9*® contiene el doble de la cantidad de VPH-18 L1 VLP, un 50% más de antígeno VPH-16 y más del doble del nivel de adyuvante que contiene *Gardasil*®.⁷⁶ La alta inmunogenicidad de las vacunas contra el VPH contrasta con las respuestas inmunitarias observadas después de la infección natural, en las que se encuentra seroconversión solo en una proporción de individuos después de una infección incidental.^{69,76} Los anticuerpos de la vacuna persisten durante varios años después de la vacunación en niveles que son más altos que los observados en la infección natural. Actualmente, según diversos estudios, se ha concluido que no se requiere refuerzo posterior a las dosis administradas.^{69,76} Los anticuerpos generados durante la infección natural no parecen proteger consistentemente contra infecciones posteriores.^{69,76} Además, algunos estudios sugieren que la protección puede estar limitada a individuos con niveles relativamente altos de anticuerpos adquiridos naturalmente.^{69,76,77}

Se ha observado que los anticuerpos clonados a partir de células B de memoria, provocadas naturalmente, generalmente no producen nAbs, mientras que los aislados después de la vacunación tienen una fuerte actividad de neutralización.^{69,76} Los anticuerpos inducidos por la vacuna contra los tipos de VPH son detectables no solo en el suero sino también en los sitios de infección de la mucosa, como el cuello uterino y la cavidad oral. Se cree que estos anticuerpos alcanzan el sitio de la infección a través de la trasudación del suero y por exudación en sitios de trauma potencial que exponen la membrana basal a la infección.^{69,76}

2.1.3 Efectos adversos y contraindicaciones de las vacunas contra VPH

2.1.3.1 Efectos adversos

Las vacunas contra el VPH son generalmente bien toleradas, su seguridad fue establecida por medio de ensayos realizados previamente a su autorización y posteriormente al monitoreo y evaluación de los efectos adversos.^{78,79} La OMS evalúa la seguridad de las vacunas por medio del Comité Asesor Mundial para la Seguridad de las Vacunas (GACVS por sus siglas en inglés, *Global Advisory Committee for Vaccine Safety*). Este comité realiza controles continuos sobre la seguridad de las vacunas contra el VPH, el último control fue realizado en el año 2017, en el cual se confirmó el perfil de seguridad de estas vacunas. Además, se encontró que los efectos adversos más comunes son^{78,79}:

- Reacciones locales: el dolor local se encuentra principalmente en el momento de la vacunación y disminuye con las horas y el paso de los días.⁸⁰ En un estudio realizado en el 2011 por *Landes Bioscience* en Estados Unidos, de tipo aleatorio, observacional y simple, tuvo por objetivo comparar la inmunogenicidad y seguridad de las vacunas bivalente y cuadrivalente comparadas con placebo.⁸¹ Se incluyeron 1,106 mujeres, de las cuales se vacunaron 553. Se compararon los efectos entre placebo y dosis de vacunas contra VPH, se encontró dolor en un 92.9% con la vacuna bivalente y un 71.6% con la vacuna tetravalente.⁸¹ El dolor intenso que impide la actividad normal se encontró solo en el 6% de los vacunados.⁸¹ Otra de las reacciones es el eritema local, el cual también disminuye con los días.^{78,80,81}
- Reacciones sistémicas: la seguridad de la vacuna nonavalente se evaluó por la FDA en Maryland, Estados Unidos, por medio de siete estudios clínicos previo a la autorización de la vacuna, que en total incluyeron 15,703 personas que recibieron al menos una dosis de la vacuna nonavalente. Este proceso tuvo como objetivo determinar la seguridad de esta vacuna.^{73,81} Para la evaluación se utilizó una tarjeta de informe de vacunación con vigilancia asistida durante 14 días después de cada dosis.⁷³ En estos estudios la pirexia fue el único efecto adverso reportado en un porcentaje mayor al 10%.^{73, 81} Otros efectos adversos menores que se han reportado han sido cefalea, mareo, mialgia, artralgias, síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos y dolor abdominal). En pocos casos se han reportado síncope posteriores a la vacunación, como para muchas otras vacunas; sin embargo, este efecto se puede minimizar y evitar con una preparación adecuada y se recomienda la observación posterior a la administración de la vacuna.^{78,80,81}

Las vacunas contra el VPH se han estudiado y comparado con el desarrollo de otras enfermedades, como el dolor crónico, el tromboembolismo venoso, el síndrome de taquicardia ortostática postural y el fallo ovárico precoz, con las cuales no se ha encontrado ninguna relación.^{78,81} Otra patología con la que se ha relacionado la vacunación contra el VPH es el síndrome de Guillain-Barre, sin embargo, se ha demostrado que el riesgo de desarrollar el síndrome después de la vacunación es el mismo que el de la población general, por lo cual no existe relación.^{78,81,82}

2.1.3.2 Contraindicaciones

Como sucede con otras vacunas, un historial de reacción alérgica a un componente de la vacuna o posterior a alguna de las dosis de esta, contraindica la administración de dosis futuras.

Las vacunas tetravalente y nonavalente se producen con *Saccharomyces cerevisiae* (levadura de panadería), por lo que con anterioridad se creía que dichas vacunas se contraindicaban en personas con antecedente de hipersensibilidad inmediata a la levadura. Sin embargo, desde marzo del 2022 se conoce que el producto final de la vacuna tiene partículas muy pequeñas de la proteína de levadura, menos de 0.007 microgramos, por lo que dicho antecedente no contraindica la administración de la vacuna. Por último, no se recomienda el uso de vacunas contra el VPH durante el embarazo. Si se descubre que una persona está embarazada después de comenzar la serie de vacunas, el resto de las dosis deben retrasarse hasta la finalización del embarazo.^{42,83,84}

2.2 Efectividad de las vacunas del VPH

Durante los últimos años se han realizado diversos ensayos clínicos que han evaluado la efectividad de las vacunas dirigidas contra el VPH.⁶⁹ Los estudios demuestran consistentemente que las vacunas contra el VPH son altamente inmunogénicas y efectivas para la prevención de infecciones por VPH.⁶⁹ Existen 5 ensayos clínicos (fase III) que son citados en la mayoría de literatura sobre la efectividad de la vacuna contra el VPH en mujeres. Estos son dos estudios que se relacionan con la vacuna bivalente: el *Patricia Study* fue publicado en el año 2009, por la revista *Lancet* y se incluyeron 14 países; fue un estudio aleatorio, doble ciego de casos y controles que tuvo por objetivo asegurar la efectividad de la vacuna bivalente contra la infección del VPH. Las mujeres fueron asignadas en dos grupos, el grupo de casos que recibió la vacuna bivalente y el grupo control que recibió la vacuna de la hepatitis A, como placebo. El estudio concluyó que dicha vacuna presenta una efectividad superior al 90% para lesiones precursoras de cáncer de cuello uterino.⁶⁹

El *Guanacaste Study* fue publicado en el año 2014 en Costa Rica por la revista *Vaccine*. Se realizó un estudio aleatorizado, simple ciego, de casos y controles, que tuvo por objetivo determinar la efectividad de la vacuna bivalente para prevenir NIC II. En este estudio se administró la vacuna bivalente en el grupo de casos y como placebo la vacuna de la hepatitis A en el grupo control. Dentro de sus resultados se encontró efectividad superior al 90% para lesiones precursoras de cuello uterino.⁶⁹

Existen dos estudios sobre la vacuna cuadrivalente, ambos publicados por la *New England Journal of Medicine* en el año 2007: el estudio *FUTURE I* incluyó 16 países dentro del estudio.⁶⁹ Este fue aleatorizado, doble ciego de casos y controles y tuvo por objetivo evaluar la efectividad de la vacuna profiláctica cuadrivalente en comparación con placebo, para prevenir las lesiones anogenitales asociadas a los VPH 6, 11, 16 y 18.⁶⁹ Dentro de los resultados se encontró

efectividad del 100% contra condilomas en mujeres sin VPH, 60% para condilomas vaginales.⁶⁹ Además, de la reducción de NIC II y de VaIN II y III con efectividad del 100% en población sin VPH. El estudio *FUTURE II* incluyó 13 países y tuvo por objetivo evaluar la efectividad de la vacuna cuadrivalente contra los VPH 6, 11, 16 y 18 contra placebo, para la prevención de lesiones de alto grado, por medio de un estudio aleatorizado, doble ciego de casos y controles.⁶⁹ El estudio encontró efectividad superior al 90% para lesiones precursoras de cérvix y prevención de NIC III en un 94%.⁶⁹

Por último, existe un estudio sobre la vacuna nonavalente, el *Broad Spectrum HPV Vaccine Study*, que fue publicado en el año 2015 por la NEJM, donde se incluyeron 18 países y tuvo por objetivo determinar la efectividad e inmunogenicidad de la vacuna nonavalente en comparación con la vacuna cuadrivalente.⁶⁹ El estudio fue aleatorizado, doble ciego de casos y controles y en sus resultados se encontró que no existe diferencia en la efectividad contra los subtipos 6, 11, 16 y 18 entre dichas vacunas; además, se encontró efectividad mayor del 90% para lesiones NIC II y III y VaIN II y III.⁶⁹ El apéndice C resume los aspectos principales de estos estudios.

2.2.1 Efectividad de la vacuna bivalente

En China se realizó un estudio por la revista *Cancer Medicine*, el cual fue doble ciego, de casos y controles, desde el año 2008 hasta el año 2016, en 6,051 mujeres sanas de 18 a 25 años. Se administró de forma aleatorizada 1:1, para recibir 3 dosis de la vacuna bivalente o hidróxido de aluminio como placebo, en jeringas idénticas precargadas.⁸⁵ Su objetivo fue determinar la efectividad, inmunogenicidad y seguridad de la vacuna bivalente en mujeres chinas.⁸⁵ Se tomaron muestras cervicales cada 6 meses para pruebas de ADN y citología del VPH, donde a las muestras positivas se les realizaba pruebas híbridas y un PCR específico para VPH-16 y 18.⁸⁵

La efectividad de la vacuna se calculó mediante un método exacto condicional, que calcula un intervalo de confianza (IC) exacto en torno a la razón de tasas (relación entre la tasa de eventos en el grupo vacunado y el grupo de controles). Dentro de los resultados del estudio se encontró efectividad del 96.5% para infecciones persistentes después de 6 meses, 97.6% para infecciones persistentes después de 12 meses, 93.3% para NIC I, 87.3% para NIC II o una lesión de mayor grado.⁸⁵ Este estudio también encontró relación entre la vacuna bivalente y protección frente a otros tipos de VPH, entre estos el 59.6% para el VPH-31, 42,7% para VPH-33, 54.8% para VPH-45, 64.6% y 81.3% contra infecciones persistentes después de 6 y 12 meses, respectivamente, asociadas al VPH-31.⁸⁵

Por otra parte, en Escocia se implementó la vacuna bivalente contra el VPH en niñas de 12 a 13 años. La prevalencia de los tipos específicos de la vacuna VPH-16 y 18 y otros a través de la protección cruzada (VPH-31/33/45) se redujo en más del 85% cuando estas niñas llegaron a la primera ronda de detección, 7 años después de la vacunación.⁷⁷ En Reino Unido, la prevalencia del VPH-16 y 18 se redujo en un 82%, con una disminución del 49% en los tipos de VPH no incluidos en la vacuna 31, 33 y 45.⁷⁷ En general, en los países de ingresos altos la prevalencia del VPH-16 y 18 se redujo en un plazo de 5 a 8 años en un 83% en adolescentes de 15 a 19 años, en un 56% en mujeres de 20 a 24 años, y en un 37% en mujeres de 25 a 29 años.^{69,77}

2.2.2 Efectividad de la vacuna tetravalente

En cuatro países nórdicos, Dinamarca, Islandia, Noruega y Suecia se realizó la continuación del estudio *FUTURE II* por la revista *e-Clinical Medicine*, un estudio en mujeres jóvenes de 16 a 23 años que tuvo por objetivo evaluar la efectividad e inmunogenicidad a largo plazo de la vacuna tetravalente.⁸⁶ Este estudio fue aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo. Se administraron tres dosis en el día 1, mes 2 y mes 6 y se llevó un seguimiento desde junio del 2002 hasta marzo del 2017. Se tomaron muestras histopatológicas que fueron analizadas para detectar el ADN del VPH y se recolectó suero en las pacientes a los 9 y 14 años después de haber sido vacunadas para evaluar la respuesta de anticuerpos.⁸⁶

Los resultados del estudio demuestran una efectividad significativa de la vacuna del 100% a doce años después de la primera dosis de la vacuna, con una tendencia continua de protección hasta catorce años después de la vacunación en la población de mujeres nórdicas.⁸⁶ No hubo evidencia de disminución de la inmunidad durante este período, lo que sugiere que no hay necesidad de una dosis de refuerzo.⁸⁶ Por lo tanto, los resultados de efectividad fueron consistentes con la inmunidad prolongada y sostenida contra los tipos de VPH relacionados con la vacuna.⁸⁶

En el año 2017, en Argentina se realizó un informe por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) que evalúa la efectividad y seguridad de las vacunas bivalente y cuadrivalente del VPH en la prevención de verrugas anogenitales, de las NIC y del cáncer de cuello uterino.⁸⁷ En este informe se incluyeron 14 estudios publicados entre los años 2012 y 2017 que evaluaron la efectividad y seguridad de estas vacunas en una media de tiempo de 4 a 9 años con resultados consistentes entre ellos, los cuales muestran la elevada efectividad en la prevención de lesiones asociadas a la infección de VPH-6,11,16 y 18.⁸⁸ Se encontró que la efectividad para la prevención de NIC II alcanzó el 100% en varios de estos

estudios, mientras que su efectividad más baja fue de 78.2%.⁸⁷ La efectividad en la prevención de lesiones escamosas intraepiteliales, tanto de bajo como de alto grado, tuvo cifras que oscilaron entre 80% al 100%.⁸⁷

En el año 2019, en Canadá, la revista *Lancet* publicó una revisión sistemática y metaanálisis realizado por la Universidad Laval, de 65 estudios publicados entre los años 2014 y 2018.⁸⁸ Esta revisión buscó evaluar el impacto a nivel poblacional de la vacunación de niñas y mujeres contra el VPH en infecciones causadas por el virus.⁸⁸ Se encontró que en los primeros 4 años posteriores a la implementación de la vacuna tetravalente, los diagnósticos de verrugas anogenitales disminuyeron significativamente entre mujeres de 15 a 29 años.⁸⁸ El diagnóstico de verrugas anogenitales disminuyó significativamente en un 67% entre mujeres de 15 a 19 años, un 54% entre mujeres de 20–24 años y un 31% entre mujeres de 25–29 años.⁸⁸ En esta misma revisión se encontró que en Australia, la vacunación a nivel nacional con la vacuna tetravalente mostró una rápida disminución de las verrugas genitales en mujeres de 21 a 30 años y menores de 21 años en un 73% y un 93%, respectivamente, dentro de los 5 años posteriores al inicio de la vacunación.⁸⁸

2.2.3 Efectividad de la vacuna nonavalente

Se ha encontrado que la protección de la vacuna nonavalente contra las verrugas genitales relacionadas con el VPH-6 y 11 es de hasta un 97% en mujeres sin VPH y la reducción de riesgo de infecciones persistentes por los genotipos incluidos en esta vacuna es consistente y superior al 95% para todos los genotipos.^{69,75} Además, el *Broad Spectrum Trial*, que comparó la efectividad entre las vacunas tetravalentes y nonavalentes, no encontró diferencias en términos de efectividad con respecto a la protección contra el condiloma y mostró que ambas vacunas tienen resultados similares contra VIN y VaIN.⁶⁹ La efectividad en la prevención de infecciones persistentes mayor a seis meses de los tipos de VPH-31, 33, 45, 52 y 58 después de la administración fue de 95.2% en infecciones sin tratamiento previo y del 95.8% independientemente de la infección inicial.^{69,75} Para las lesiones de bajo y alto grado asociado a los genotipos 31, 33, 45, 52 y 58, la efectividad fue de 97.6% para las de bajo grado y de 96.7% para las de alto grado.^{69,75}

CAPÍTULO 3. UTILIDAD DE LAS VACUNAS CONTRA EL VPH CON BASE EN EL TIPO DE LESIONES DEL CÉRVIX

SUMARIO

- Utilidad de las vacunas contra VPH en lesiones de bajo grado
- Utilidad de las vacunas contra VPH en lesiones de alto grado

3.1 Utilidad de las vacunas contra VPH en lesiones de bajo grado

Cada vez es más evidente que la vacunación contra el VPH es altamente preventiva y eficaz en mujeres adolescentes y adultas sin VPH.^{89,90} Sin embargo, durante mucho tiempo ha existido la interrogante sobre cuál es la utilidad de aplicar estas vacunas en mujeres con infección o lesiones previas por VPH.⁸⁹ La efectividad de las vacunas disminuye con el aumento de la edad o con la exposición previa al virus, por lo que los planes de vacunación priorizan la población de 9 a 12 años y son pocos los países que han ampliado su esquema de vacunación para mujeres adultas.⁹⁰ Sin embargo, esta priorización no es debido a la falta de beneficios en pacientes mayores o con lesiones previas por VPH, sino por la disminución de costos que representa el vacunar solamente a cierta población.^{89,90}

La ACIP (por sus siglas en inglés, *Advisory Committee on Immunization Practices*) recomienda que mujeres con enfermedad preexistente asociada con el VPH —ya sea por un historial de verrugas genitales, un resultado positivo de la prueba o una citología cervical que indiquen infección previa por VPH— sean vacunadas debido a la protección contra los tipos de VPH, tanto de alto riesgo o bajo riesgo que aún no se han adquirido, siempre y cuando se encuentren dentro del rango de edad recomendado.^{90,91} Sin embargo, es fundamental advertir a las pacientes que la vacunación no tendrá un efecto terapéutico sobre la infección preexistente, ni tratará lesiones o cánceres relacionados con el virus que fueron diagnosticados previamente.⁹⁰⁻

En octubre del 2018, la FDA de Estados Unidos amplió el rango de edad aprobado para la administración de la vacuna nonavalente de 9-26 años a 9-45 años.⁹² Desde el año 2019, la ACIP recomienda aplicar la vacuna en mujeres mayores de 26 años con base en una valoración individualizada, tomando en cuenta a las pacientes que tienen más probabilidad de beneficiarse según las siguientes consideraciones⁹¹:

- A pesar de que la mayoría de las infecciones por VPH son más comunes en la adolescencia y la adultez temprana, las mujeres adultas que tienen una pareja sexual nueva presentan un factor de riesgo para adquirir una nueva infección por VPH.⁹¹

- La mayoría de los adultos sexualmente activos están expuestos a algún tipo de VPH.⁹¹
- La eficacia de la vacuna puede ser baja entre las personas con factores de riesgo de infección o enfermedad de VPH (por ejemplo, adultos con múltiples parejas sexuales, previa infección por VPH o inmunosupresión).⁹¹

El Comité Asesor de Vacunas (CAV) de España recomienda la vacunación en pacientes con verrugas, NIC, NIV, NIVa, ya que el resultado del cribado citológico y/o virológico no es una condición previa para la decisión de vacunar. Esto debido a que con base en la cobertura de vacunación dependerá la disminución de incidencia, morbilidad y mortalidad de enfermedades relacionadas con VPH.⁷⁸

3.1.1 Vacunación antes y después del tratamiento

En un metaanálisis publicado en Italia por la revista *Vaccine* en el año 2021, con base en revisiones bibliográficas publicadas hasta febrero del 2021, se evaluó siete estudios sobre la recurrencia de NIC I y VPH persistente en pacientes que fueron vacunadas contra el VPH poco antes o después de la displasia cervical relacionada contra el virus.⁹³ Los estudios fueron buscados en *MedLine*, *Embase*, *PubMed*, base de datos de *Cochrane* y *Clinicaltrials.gov*, con base en los términos de búsqueda: “cáncer de cuello uterino”, “enfermedad del cuello uterino”, “neoplasia intraepitelial cervical”, “virus del papiloma humano”, “vacuna” y “vacunación”. Los criterios de inclusión fueron⁹³:

- Estudios observacionales prospectivos o retrospectivos controlados aleatorios.
- Pacientes sometidas a cirugía por displasia cervical relacionada con VPH.
- Vacunación profiláctica control VPH, poco antes o después de la cirugía versus ninguna vacunación
- Recurrencia de NIC II+ confirmado histológicamente.

El estudio comparó a mujeres que fueron vacunadas antes o después de la cirugía con las que no recibieron ninguna vacunación.⁹³ En este estudio de 3,375 pacientes que presentaban NIC I recurrente independientemente del tipo de VPH, 1,609 estaban vacunadas y 1,766 no lo estaban; estas pacientes recibieron seguimiento de 6 a 48 meses posteriores al tratamiento quirúrgico. La recurrencia de la lesión ocurrió en 287 (8.4%) mujeres, de estas, 102 (6.3%) perteneciente al grupo de mujeres vacunadas y 185 (10.5%) en las no vacunadas.⁹³ Este estudio

confirma una menor tasa de recurrencia de NIC I+ en el grupo vacunado en comparación con el grupo no vacunado.⁹³

3.1.2 Uso terapéutico

Estudios recientes avalan el papel terapéutico de la vacuna contra el VPH. Se realizó un estudio de casos y controles en la Universidad de Ciencias Médicas *Shahid Sadoughi*, en Irán, desde octubre del 2011 hasta noviembre del 2015,⁹⁴ con la participación de 312 mujeres histológicamente confirmadas con NIC I recurrente o NIC de alto grado y sin vacunación previa.⁹⁴ Se incluyeron mujeres de 21 a 45 años de edad, no embarazadas, con no más de cuatro parejas sexuales en el curso de sus vidas y que presentaban NIC I residual/recurrente confirmada histológicamente o NIC de alto grado (NIC II/III) con tratamiento conservador.⁹⁴

Las mujeres elegibles fueron asignadas al azar a una intervención y a un grupo control y recibieron tratamiento conservador.⁹⁴ Las mujeres del grupo de intervención recibieron vacunas contra el VPH en una serie de dosis de 0.5 ml en el día 1, mes 2 y mes 6, mientras que las del grupo control no la recibieron.⁹⁴ Las pacientes llevaron un seguimiento de 24 meses, se les hizo la prueba de Papanicolau, colposcopia y biopsia, las cuales fueron evaluadas con base en el sistema Bethesda. Debido a que el tratamiento de NIC I es expectante, estas pacientes solo recibieron la vacuna.⁹⁴

El grupo de intervención fue de 158 mujeres y 154 fueron asignadas al grupo de control. A los dos años de seguimiento se encontró que, de las mujeres con NIC I recurrente, el 75.6% presentó remisión de las lesiones en el grupo de intervención y solamente el 45.7% en el grupo control. La efectividad general de la vacuna en el tratamiento de NIC I recurrente fue de 54.9%, en comparación con otros estudios realizados previamente, de 42.6% y 48.3%.⁹⁴

El estudio reconoce dentro de sus limitaciones que los resultados se basan en un pequeño grupo de personas debido a los altos costos de la vacuna y de las pruebas. Otra limitante fue la corta duración del seguimiento de las pacientes. En el estudio se recomendó la realización de investigaciones a largo plazo con un diseño apropiado para determinar la efectividad de la vacuna contra el VPH en la prevención de la progresión de lesiones cervicales.⁹⁴

3.2 Utilidad de las vacunas contra el VPH en lesiones de alto grado

Se ha evidenciado que la vacunación contra el VPH puede disminuir el riesgo de lesiones de alto riesgo. Estas vacunas son eminentemente profilácticas y no tienen un efecto directo contra la enfermedad prevalente o la infección previa por VPH. Sin embargo, la vacuna contra el VPH

puede tener algunos beneficios en mujeres con infección prevalente, ya que puede provocar un efecto de anticuerpos locales que detienen la entrada del virus en células no infectadas en la capa basal, y previenen así la recaída de la enfermedad.⁹⁵

3.2.1 Vacunación antes del tratamiento

Un estudio publicado en el año 2020 en España por la revista *Vaccine* en el *Hospital Clinic* tuvo por objetivo determinar los beneficios de las vacunas del VPH como adyuvante al tratamiento para las lesiones de alto grado en condiciones de la vida real.⁹⁵ En este estudio se incluyeron mujeres con diagnóstico de NIC II y III en una colposcopia, biopsia y/o legrado endocervical que posteriormente se someterían a conización, entre enero del 2013 y julio del 2018. Todas las mujeres tuvieron una prueba de VPH positiva antes de la conización.^{95,96}

Se seleccionaron 265 mujeres para el tratamiento quirúrgico; del total a quienes se les realizó el procedimiento, 153 (57.5%) aceptaron ser vacunadas previo al tratamiento por conización. De estas, 114 (74.5%) se consideraron sin enfermedad al final del estudio, 34 (22.2%) tuvieron persistencia de lesiones de bajo grado y 5 (3.3%) persistencia de lesiones de alto grado.^{95,96} De las 112 (42.3%) mujeres que no aceptaron la vacuna, solo 83 (74.1%) se consideraron sin enfermedad, 17 (15.2%) presentaron recurrencia de lesión de bajo grado y 12 (10.7%) de alto grado. El porcentaje de las mujeres vacunadas que no tuvo recurrencia fue mucho menor en comparación con el de las mujeres no vacunadas.^{95,96}

El estudio muestra que la vacunación del VPH está asociada a una reducción de 4.5 veces en el riesgo de desarrollar NIC II y III recurrente después de la conización y explica la utilidad que tiene la vacuna en un entorno real como adyuvante previo al tratamiento de escisión para lesiones de alto grado.^{95,96}

3.2.2 Vacunación antes y después del tratamiento

Un estudio publicado en el 2019 con datos de la *Danish Pathology Databank*, Dinamarca, tuvo como objetivo examinar el riesgo de desarrollar NIC II + después de la conización como tratamiento con base en el estado de vacunación.⁹⁷ Se incluyeron mujeres que nacieron entre 1961 y 2003, tratadas con conización por lesiones cervicales de alto grado entre octubre 2006 y junio 2012. Las mujeres incluidas fueron vacunadas tres meses antes del procedimiento o un año después de este.^{96,97}

Se incluyeron 17,128 mujeres con diagnóstico de NIC III, de las cuales 2,074 fueron vacunadas y 15,054 no fueron vacunadas.⁹⁷ De las mujeres vacunadas, 399 fueron vacunadas tres meses antes de la conización y, 1,675 de 0 a 12 meses después.⁹⁷ De las mujeres vacunadas tres meses antes de la conización, solo 10 desarrollaron nuevamente NIC II y 4 NIC III. De las mujeres vacunadas de 0 a 12 meses después de la conización, 27 tuvieron regresión de NIC II y 39 de NIC III.⁹⁷ Del grupo de mujeres no vacunadas, 777 tuvieron regresión de NIC II y NIC III. Los resultados muestran un efecto positivo de la vacunación en mujeres con lesiones NIC III en relación con la conización.⁹⁷ Las mujeres vacunadas tres meses antes de la conización tuvieron el 23% de reducción para la regresión de la lesión en comparación con las mujeres vacunadas de 0 a 12 meses después de la conización, que presentaron un 12% de reducción.^{96,97}

Las vacunas contra el VPH se basan en partículas similares a virus y han demostrado ser altamente efectivas en la prevención de infecciones de genotipos de VPH de cada vacuna.^{96,97} Esto puede explicar el efecto preventivo sobre una nueva infección, ya que al aplicar la vacuna se introducen anticuerpos neutralizantes que, al unirse a los viriones, evitarán que se infecten las células humanas. No existe un efecto terapéutico directo de la vacuna contra el VPH, pero sí tiene un papel complementario al tratamiento quirúrgico de las lesiones NIC II y NIC III o cáncer *in situ*, para disminuir el riesgo de recurrencia.^{96,97} Es posible que las mujeres que han sido tratadas por conización y con recurrencia de lesiones causadas por nuevas infecciones del virus sean las más beneficiadas por la vacunación.^{96,97}

Por lo tanto, una opción preventiva para las mujeres ya tratadas con conización podría ser la vacunación contra VPH poco antes o después del tratamiento.⁹⁶ Desde el punto de vista inmunológico, la intervención quirúrgica parece reducir la respuesta inflamatoria local en el cuello uterino y reduce el TNF-alfa y otras citocinas proinflamatorias, por lo que crea un ambiente antiinflamatorio que pone en riesgo una infección por VPH persistente. En teoría, si se aplica la vacuna en ese punto podría prevenir infecciones nuevas o recurrentes y crear un entorno sin exposición previa al VPH.⁹⁶

3.2.3 Vacunación después del tratamiento

Un estudio realizado desde agosto del 2007 a julio del 2010 se evaluaron pacientes de 20 a 45 años con diagnóstico de NIC II y III en el Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Nacional de Chonnam (CNUH), Corea.^{96,98} La investigación tuvo por objetivo determinar la efectividad de la vacuna tetravalente para prevenir la recurrencia de NIC II y III.⁹⁶ El estudio fue retrospectivo de casos y controles, con un seguimiento de 3.5 años. Se incluyeron 737 pacientes que habían tenido conización cervical, de las cuales 360 fueron

vacunadas después de la cirugía.⁹⁶ Se encontró recurrencia de NIC de 7.2% en las mujeres no vacunadas y un 2.5% en las mujeres vacunadas.⁹⁶ Además, el estudio encontró un riesgo de reducción del 65% para las mujeres que fueron vacunadas contra el VPH.⁹⁶ El estudio concluyó que las mujeres no vacunadas tienen un riesgo mayor de recurrencia de la enfermedad.⁹⁶ Esto demuestra que vacunarse posterior al tratamiento podría ser de gran utilidad para aquellas pacientes a las que se les debe realizar tratamiento por lesiones de alto grado.^{96,98}

En enero del 2013, la *Azienda USL-1 Massa e Carrara* de Italia aprobó una clínica en el Departamento de Ginecología y Obstetricia para la vacunación de VPH en mujeres adultas a partir de los 18 a 45 años, y le puso por nombre proyecto SPERANZA (por sus siglas, *SPERimentazione Anti HPV Zona Auana*).²⁹ El propósito de la clínica era evaluar el rol de la vacuna cuadrivalente después de la cirugía y si esta tenía algún efecto en la prevención de recurrencia en lesiones alto riesgo.²⁹ El estudio fue prospectivo de casos y controles. Las mujeres que participaron en el estudio recibieron previamente tratamiento quirúrgico por NIC II. Las pacientes se dividieron en dos grupos: las que aceptaron ser vacunadas (grupo V) recibieron la vacuna cuadrivalente en tres dosis, y el grupo que no fue vacunado (grupo NV). Se recolectaron datos relacionados con la lesión cervical, su tratamiento y seguimiento.²⁹

La recurrencia de la enfermedad se observó en 6.4% del grupo de las no vacunadas, mientras que en el grupo de las vacunadas se observó solamente en el 1.2%. Se comprobó que la vacunación estaba asociada en un 81.2% de una reducción significativa del riesgo de volver a presentar NIC de alto grado después de la cirugía cervical.²⁹ Este estudio evaluó la efectividad clínica de la vacuna del VPH para la reducción de la enfermedad recurrente, en quienes se les realizó conización cervical por lesiones de alto grado.^{29,98}

En el 2018 se publicó un estudio que tuvo como objetivo determinar la efectividad de la vacuna tetravalente para reducir la recurrencia de la enfermedad del VPH.⁹⁹ El estudio se realizó en pacientes del *Colposcopic Laser Surgery Unit of Careggi in Florence* y *Azienda USL in Massa Carrara*, Italia.⁹⁹ El estudio fue prospectivo, aleatorizado de casos y controles y se incluyeron mujeres hasta los 45 años, tratadas por NIC y que presentaran prueba de VPH, Papanicolau y colposcopia negativa tres meses después del tratamiento.⁹⁹ Las pacientes se dividieron en dos grupos: el que solamente recibió seguimiento y el que recibió 3 dosis de la vacuna cuadrivalente a los 0, 2 y 6 meses. Las pacientes recibieron seguimiento cada 6 meses por tres años, y se les realizó prueba de VPH, Papanicolau y colposcopia en cada control.⁹⁹

Los resultados del estudio mostraron que la vacuna tetravalente reduce las anomalías en la citología cervical, ya que el 25.8% de las mujeres no vacunadas presentaron citología anormal y del grupo vacunado, solamente el 7.9%.⁹⁹ Además, el estudio confirma los beneficios de la

vacunación después del tratamiento, ya que la tasa de recurrencia fue de 13.5% en el grupo sin vacunación y de 3.4% en el grupo vacunado. El estudio concluye que la vacunación posterior al tratamiento sería una herramienta para disminuir la recurrencia de la infección por VPH.⁹⁹

Un estudio publicado en el año 2020 tuvo como objetivo determinar el rol de la vacuna contra el VPH después del tratamiento de escisión electroquirúrgica con asa (LEEP) en mujeres con diagnóstico de displasia cervical por NIC II y III, que consultaron a la unidad de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario italiano (Italia), durante enero del 2012 a octubre del 2018.¹⁰⁰ Solamente se incluyeron mujeres con seguimiento mayor de dos años, debido a que las recurrencias posteriores a LEEP ocurren en los primeros 24 meses.¹⁰⁰ Se realizaron pruebas de colposcopia con biopsia para confirmar los hallazgos citológicos anormales y el seguimiento incluyó Papanicolau y colposcopia cada 6 meses durante los primeros dos años post LEEP.¹⁰⁰

De las mujeres que participaron en el estudio, 379 cumplieron con el seguimiento y, de ellas, 182 (63.8%) fueron vacunadas y las 103 (36.2%) restantes solamente recibieron seguimiento.¹⁰⁰ El estudio encontró recurrencia de 16.5% en las mujeres no vacunadas en comparación con el 7.1% en mujeres vacunadas.¹⁰⁰ Además, se encontró menor incidencia de NIC II, III y de carcinoma *in situ* en las mujeres vacunadas. La vacunación surgió como un factor protector independiente. Esto fue relevante, ya que la administración de la vacuna contra el VPH después de LEEP parece reducir el riesgo de recurrencia, lo que sugiere que la vacunación contra el VPH tiene un papel importante como tratamiento adyuvante.¹⁰⁰

La respuesta inmunitaria natural puede potenciarse mediante la vacunación de mujeres con VPH previamente infectadas al desarrollar naturalmente un nivel anticorpóreo bajo al detectar el ADN.⁹⁹ Esta hipótesis puede representar uno de los mecanismos de apoyo para validar las vacunas profilácticas como protectoras para las mujeres que se sometieron a cirugía por lesiones por VPH, además de brindarles una herramienta para protegerse contra infecciones recién adquiridas.⁹⁹ Además, las mujeres que han presentado una incapacidad para eliminar la infección persistente por VPH oncogénico son quienes se benefician con la vacunación primaria contra el VPH, ya que tienen mayor probabilidad de mejorar.⁹⁹ De hecho, los altos niveles de anticuerpos después de la vacunación parecen prevenir nuevas áreas de infección epitelial, ya sea por la diseminación desde los sitios de infección existentes o por una nueva exposición al virus.⁹⁹

CAPÍTULO 4. ANÁLISIS

La infección por VPH es un problema a nivel mundial en la población femenina. Debido a sus altas tasas de incidencia, prevalencia y alta mortalidad es un problema de salud pública que requiere prioridad.² Los distintos genotipos de VPH pueden provocar lesiones intraepiteliales del cérvix, las cuales se identifican como lesiones de bajo y alto grado.⁵² Es importante diferenciar entre estos tipos de lesiones, debido a que las de bajo grado no suelen ser malignas y la mayoría pueden presentar regresión espontánea sin ameritar tratamiento quirúrgico⁵³. Sin embargo, las lesiones de alto grado han demostrado tener una gran capacidad de progresar a cánceres invasivos y la mayoría suele presentar recurrencia.⁵⁷ Por tanto, es necesario dar tratamiento quirúrgico, preferiblemente conización, y no seguir conductas expectantes.

Se debe considerar que el factor más importante involucrado en el desarrollo de la lesión es el genotipo de virus del que se adquiere infección. La identificación del tipo de VPH que provoca la enfermedad es un paso necesario para el seguimiento de las pacientes. Las lesiones de bajo grado no solo pueden ser causadas por VPH-br, sino también por VPH-ar, que generan una infección persistente y suelen progresar a lesiones de alto grado, en comparación con las lesiones de alto grado que son solamente provocadas por VPH-ar.⁵⁴ Debido a esta diferenciación entre los tipos de lesión y el tipo VPH que la genera es fundamental brindar un diagnóstico con pruebas de alto rendimiento y un tratamiento oportuno.

La efectividad de las vacunas contra el VPH se ha demostrado debido a la disminución de cifras de infecciones persistentes por VPH, NIC I, II, III y carcinoma *in situ* en mujeres sanas.⁵ Debido a su alta inmunogenicidad las vacunas logran la protección al generar grandes cantidades de anticuerpos neutralizantes que se unen al virus y así evitan la infección.⁸² Las vacunas son seguras para administrarse en la población y presentan mayores beneficios que riesgos, debido a sus pocos efectos adversos y que su única contraindicación es un historial de reacción alérgica a algún componente de la vacuna. Ninguna de las vacunas contra el VPH disminuye su efectividad posterior a la administración con el paso de los años.^{84, 101}

La vacuna bivalente presenta una mayor efectividad en lesiones persistentes por los genotipos 16 y 18, mientras que la vacuna tetravalente y nonavalente son efectivas para la reducción de verrugas anogenitales y han demostrado efectividad mayor del 90% para la prevención de lesiones de alto grado.^{75,88} Las vacunas han demostrado protección cruzada contra otros genotipos a los que no va dirigida directamente la vacuna, sin embargo, aún pueden ser mejoradas y aumentar su cobertura para los genotipos oncogénicos restantes y más prevalentes a nivel mundial.^{69,101}

A pesar de que las tres vacunas son efectivas para la prevención de la enfermedad por VPH, la nonavalente ha reportado mejores resultados porque se dirige a más genotipos. Esto se ve respaldado por la FDA al recomendar esta vacuna para la administración en mujeres desde los 25 a los 46 años.⁹² Sin embargo, se debe considerar que la efectividad de la vacuna disminuye al administrarse en mujeres adultas, por lo que es conveniente administrar la vacuna previa a la exposición al virus y en mujeres jóvenes, ya que la respuesta inmune es mayor a temprana edad.

78

Con la evidencia que existe sobre la efectividad de las vacunas contra el VPH en mujeres sanas, surge la interrogante sobre la utilidad de estas vacunas en mujeres con lesiones intraepiteliales del cérvix. Existe evidencia sobre la utilidad de las vacunas contra el VPH en estas pacientes, debido a que las protege frente a otros genotipos de los que no se ha desarrollado enfermedad o no se ha adquirido infección previamente. Esto se debe a que conforme aumenta la edad existe mayor vulnerabilidad a la infección por VPH, debido a los cambios en la vida sexual y a la inmunosenescencia. Estos factores facilitan la reactivación de una infección latente o persistente por la disminución de la capacidad de responder a la infección natural. Aplicar la vacuna mejorará la respuesta inmune frente a estos genotipos, especialmente la aplicación de las vacunas que van dirigidas a varios genotipos, como nonavalente y la tetravalente¹²

Otra de las utilidades de la vacunación contra el VPH en esta población de mujeres, es la protección cruzada frente a otros tipos de VPH a los que no está directamente dirigida la vacuna. Esta protección es importante, ya que los otros genotipos de VPH también pueden provocar lesiones tanto de bajo como de alto grado. Sin embargo, es necesario realizar más estudios para determinar con mayor detalle la efectividad de las vacunas contra otros genotipos.¹⁰²

La vacunación contra el VPH en pacientes con lesiones de bajo grado se puede utilizar como tratamiento, ya que en general el abordaje de este tipo de lesiones es expectante. En pacientes con lesiones de alto grado que serán sometidas a tratamiento quirúrgico, tanto conización como LEEP, se puede administrar la vacuna contra VPH ya que ha demostrado disminución de recurrencia de las lesiones, en comparación con las pacientes que no han recibido la vacuna próxima al tratamiento.^{96.99} La determinación del momento ideal para la administración de la vacuna aun es incierta, pero se ha observado que la vacunación previa garantiza mejores resultados en el tratamiento de conización. Actualmente se están realizando diversos esfuerzos para encontrar una vacuna terapéutica contra el VPH; mientras este momento llega se puede concluir que las vacunas actuales presentan utilidad en mujeres con lesiones escamosas del cérvix por el virus.⁹⁴ Es fundamental informar a la paciente que la vacunación no es terapéutica y

que no excluye la necesidad de continuar con el cribado para identificar infección por VPH según lo establecido en las guías de cada país.

La efectividad de las vacunas es clara y los beneficios de administrarla en mujeres con lesiones intraepiteliales de cérvix son evidentes. Los esquemas de vacunación varían en cada país y a pesar de que la primera vacuna contra el VPH se comercializa desde hace 15 años, en países de bajos recursos se han introducido en los últimos cinco años. Las recomendaciones de la vacunación contra el VPH han establecido como límite de edad los 25 años; posterior a esta edad se debe evaluar el riesgo de cada mujer para contraer el VPH y valorar la colocación de la vacuna. Sin embargo, estas recomendaciones solamente se cumplen en países desarrollados, ya que para los países en vías de desarrollo esto no es una posibilidad debido a los altos costos de las vacunas.

Es importante recalcar que el estado citológico/virológico de una mujer no debe determinar si es vacunada, la única condición limitante para la vacunación debe ser el factor de riesgo que la paciente presenta. Por tanto, las mujeres con lesiones intraepiteliales del cérvix deben ser candidatas para la vacunación contra el VPH, sin importar si han recibido tratamiento quirúrgico previo.

La vacunación de mujeres fuera de los esquemas de vacunación parece generar grandes costos económicos, por lo que en países en los que las cifras de infección por VPH son altas la vacunación a estas mujeres disminuirá a largo plazo costos asociados con tratamientos de lesiones y cánceres.

CONCLUSIONES

1. Las lesiones intraepiteliales del cérvix se identifican como lesiones de bajo y alto grado, que se diferencian en su capacidad oncogénica. La importancia de la diferenciación del tipo de lesión es debido a que las de bajo grado no suelen progresar a cáncer y la mayoría de estas pueden presentar regresión. Mientras que, las de alto grado tienen mayor capacidad oncogénica y presentan recurrencia, por lo que se debe dar un tratamiento quirúrgico oportuno.
2. La efectividad de las vacunas contra el VPH se ha determinado por su alta inmunogenicidad. La vacuna bivalente ha demostrado efectividad en la prevención de lesiones persistentes, mientras que, las vacunas cuadrivalente y nonavalente presentan una efectividad mayor del 90% en la prevención de lesiones de alto grado.
3. Las tres vacunas contra el VPH han demostrado ser efectivas para la prevención del VPH; sin embargo, la nonavalente presenta mejores resultados debido a que va dirigida a mayor número de genotipos. Además, las vacunas contra el VPH han demostrado ser seguras debido a sus escasos efectos adversos.
4. Una de las utilidades de la aplicación de la vacuna es la protección contra otros genotipos de VPH de los cuales aún no se ha adquirido o desarrollado infección. Esta protección es mayor con la vacuna nonavalente debido a que va dirigida a más genotipos de VPH, además de que presenta protección cruzada frente a otros tipos de VPH a los que no está dirigida directamente la vacuna.
5. La vacunación contra VPH en pacientes con lesiones intraepiteliales de cérvix se puede recomendar como tratamiento en lesiones de bajo grado y como tratamiento adyuvante con la conización o LEEP en pacientes con lesiones de alto grado ya sea antes o después de la intervención quirúrgica.
6. Las mujeres que presentan lesiones tanto de bajo como de alto grado deberían ser consideradas como candidatas para ser vacunadas contra el VPH, incluso quienes ya presentaron tratamiento quirúrgico, debido a que el estado citológico/virológico de una

mujer no debe determinar si es vacunada, la única condición limitante para la vacunación debe ser el factor de riesgo que la paciente presenta

7. La vacuna contra el VPH es una opción preventiva para mujeres que ya han recibido tratamiento por conización, ya que la intervención quirúrgica reduce la respuesta inflamatoria en el cuello uterino. Por lo que aplicar la vacuna poco antes o después del tratamiento, crea un entorno sin exposición al VPH.

RECOMENDACIONES

1. A los médicos, la identificación adecuada del tipo de lesión y genotipo de VPH que presenta la paciente, por medio de citologías y pruebas de VPH, para brindar un tratamiento oportuno y adecuado con base en la lesión.
2. Al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, que consideren la administración de la vacuna contra el VPH en mujeres mayores de 12 años, sin importar el estado citológico y/o virológico de la paciente.
3. A los ginecólogos, que recomienden la administración de la vacuna contra el VPH, ya sea antes o después de la realización del tratamiento quirúrgico por conización o LEEP en mujeres con lesiones intraepiteliales del cérvix, para prevenir infecciones nuevas o recurrentes.
4. Al personal de salud, recomendar la vacunación en la población incluida en los esquemas de vacunación y en las mujeres con lesiones intraepiteliales del cérvix con base en los factores de riesgo que presenten.
5. A las instituciones que promueven la atención y servicios de salud, que generen planes de promoción de la vacunación contra el VPH, para que las mujeres que presentan lesiones intraepiteliales del cérvix tengan conocimiento sobre la utilidad de la vacuna.
6. A las mujeres con lesiones intraepiteliales del cérvix que han sido vacunadas, que continúen realizando el cribado contra el VPH, para identificar las lesiones y recibir tratamiento de forma temprana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cancer.org. Risk factors for cervical cancer [en línea]. Atlanta, Georgia: American Cancer Society; 2020 [citado 29 Mayo 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>
2. Kombe Kombe AJ, Li B, Zahid A, Mengist HM, Bounda G-A, Zhou Y, et al. Epidemiology and burden of human papillomavirus and related diseases, molecular pathogenesis, and vaccine evaluation: *frotiers in public health* [en línea]. 2021 Ene [citado 28 Mayo 2022]; 8: 1-19. doi: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.552028>
3. AEPCC.org [en línea]. España: AEPCC; 2019 [actualizado 2019; citado 29 Mayo 2022]; Infección por el virus del papiloma humano, lesiones del tracto genital inferior: Información para pacientes; [aprox. 9 pant.]. Disponible en: <https://www.aepcc.org/infeccion-por-el-vph/>
4. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, Unger ER, Romero JR, Markowitz LE. Human papillomavirus vaccination for adults: Updated recommendations of the advisory committee on immunization practices. Atlanta, GA: CDC [en línea]. 2019 Ago [citado 25 Mayo 2022]; 68 (32); 698–02. doi: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6832a3>
5. Sendagorta-Cudós E, Burgos-Cibrián J, Rodríguez-Iglesias M. Infecciones genitales por el virus del papiloma humano. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [en línea]. 2019 Mayo [citado 30 Mayo 2022]; 37(5): 324-34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.01.010>
6. Barrios L, Becerra D, Benedetti I. Reclasificación de las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (NIC2) del cuello uterino con el marcador p16. *Ginecol Obstet Mex* [en línea]. 2021 Abr [citado 30 Mayo 2022]; 89 (4): 286-98. doi: <https://doi.org/10.24245/gom.v89i4.4887>
7. Calderón Masón DF. Diagnóstico y tratamiento de las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado del cuello uterino. *Cambios Rev Med* [en línea]. 2019 [citado 30 Mayo 2022]; 18 (1): 76-84. Disponible en: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/08/1015165/revista_cambios_enero_junio_2019_n18_1_76-84.pdf

8. Zhang S, Xu H, Zhang L, Qiao Y. Cervical cancer: Epidemiology, risk factors and screening. *Chin J Cancer Res* [en línea]. 2020 Dec [citado 23 Jul 2022]; 32 (6): 720–28. doi: <http://dx.doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2020.06.05>
9. Mateos-Lindemann ML, Pérez-Castro S, Rodríguez-Iglesias M, Perez-Garcia MT. Diagnóstico microbiológico de la infección por el virus del papiloma humano. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [en línea]. 2016 [citado 1 Jun 2022]; 35 (9): 593-02. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2016.05.008>
10. ECDC.europa.eu [en línea]. Estocolmo: European Centre for Disease Prevention and Control; 2022 [actualizado 2022; citado 1 Jun 2022]; Human papillomavirus infection: Recommended vaccinations [aprox. 1 pant-]. Disponible en: <https://bit.ly/3Lrbs3X>
11. Robinson CL, Bernstein H, Poehling K, Romero JR, Szilagyi P. Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedule for children and adolescents aged 18 years or younger - United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [en línea]. 2020 Feb [citado 12 Ago 2022]; 69 (5): 130-32. doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6905a3>
12. Gabutti G, d'Anchera E, De Motoli F, Savio M, Stefanati A. Human papilloma virus vaccination: focus on the Italian situation. *Vaccines* [en línea]. 2021 Nov [citado 25 Ago 2022] 9 (12): 1-11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines9121374>
13. Food and drug administration [en línea]. Silver Spring, MD: FDA; [actualizado 25 Oct 2019; citado 05 Ago 2022]; Human papillomavirus bivalent (types 16 and 18) vaccine, recombinant; [aprox. 28 pant-]. Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/cervarix>
14. Jentschke M, Kampers J, Becker J, Sibbertsen P, Hillemanns P. Prophylactic HPV vaccination after conization: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* [en línea]. 2020 Ago [citado 15 Ago 2022]; 38 (41): 6402–09. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.07.055>
15. Sand FL, Kjaer SK, Frederiksen K, Dehlendorff C. Risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse after conization in relation to HPV vaccination status. *Int J Cancer* [en

- línea]. 2020 Oct [citado 14 Ago 2022]; 147 (3): 641–47. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.32752>
16. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado JJ, Gómez D, et al. Human Papillomavirus and related diseases report [en línea]. Barcelona: ICO/IARC information centre on HPV and cancer (HPV Information Centre); 2021 [citado 29 Mayo 2022]. Disponible en: <https://hvpcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>
 17. Paho.org [en línea]. Washington, D.C: OPS/OMS; 2018 [actualizado 2018; citado 15 Mayo 2022]; Virus del papiloma humano (VPH); [aprox. 5 pant.]. Disponible en: <https://bit.ly/3QsTSxt>
 18. Hancock G, Hellner K, Dorrell L. Therapeutic HPV vaccines. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol [en línea]. 2018 Feb [citado 30 Mayo 2022]; 47: 59-72. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.09.008>
 19. International Agency for Research on Cancer [en línea]. Ginebra: WHO; 2021 [citado 30 Mayo 2022]; Guatemala source: Globocan 2020; [aprox. 2 pant.]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/320-guatemala-fact-sheets.pdf>
 20. Sam Colop B. SEMEPI 52-2020 Vigilancia de cáncer de cérvix Guatemala 2020 [en línea]. Guatemala: MSPAS; 2020 [citado 30 Mayo 2022]. Disponible en: <https://bit.ly/3KZ0BOu>
 21. Soto Menegazzo CE, Molina Barrera JR, Arévalo Henríquez JG, Figueroa Álvarez MA, García Colindres JH, Bringuez Aragón AB, et al. Protocolo de estudio: Evaluación de alternativas para la detección temprana de cáncer cervicouterino en Guatemala [en línea]. Guatemala: MSPAS; 2018 [citado 30 Mayo 2022]. Disponible en: <https://www.isdmguatemala.org/wp-content/uploads/2019/01/protocolo.pdf>
 22. Mateos-Lindemann ML, Pérez-Castro S, Rodríguez-Iglesias M, Perez-Garcia MT. Diagnóstico microbiológico de la infección por el virus del papiloma humano. Enferm Infecc Microbiol Clin [en línea]. 2017 [citado 1 Jun 2022]; 35(9): 593-02. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2016.05.008>

23. Centers for Disease Control and Prevention. Child & adolescent immunization schedule. [en línea]. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2022 [citado 30 Mayo 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html>
24. Canada.ca [en línea]. Estocolmo: ECDC; 2017 [actualizado Ene 2020; citado 31 Mayo 2022]; Recommended immunization schedules: Canadian Immunization Guide Public; [aprox. 12 pant.]. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services-immunization-schedules.html>
25. ----- [en línea] Estocolmo: ECDC; 2022 [actualizado 2022; citado 1 Jun 2022]; France and Germany: Comparison of recommended vaccinations [aprox. 3 pant.]. Disponible en: <https://bit.ly/3Bp7V2W>
26. Ghelardi A, Parazzini F, Martella F, Pieralli A, Bay P, Tonetti , et al. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2+. *Plumx Metrics* [en línea]. 2018 Nov [citado 1 Jun 2022]; 151(2): 229-34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.08.033>
27. Trabanino A, Avila A, Estrada C, Rivera D, Marroquin E, Paz E, et al. Conocimiento de residentes de ginecología y pediatría sobre la vacuna del virus del papiloma humano, San Benito, Petén. *Rev. Col. Méd. Cir. Guatemala*. 2022; 161(1):12-15. doi: <https://doi.org/10.36109/rmg.v161i1.444>
28. Flores M, Ramirez N, Pezzarossi N, Montufar E, Coma F, Mazariegos B. Guía de atención integral para la prevención, diagnóstico y tratamiento de lesiones precursoras de cáncer cervicouterino [en línea]. Guatemala: MSPAS; 2020 [citado 1 Jun 2022]. Disponible en: <https://osarguatemala.org/wp-content/uploads/2021/02/Guia-de-Cancer-2020.pdf>
29. Guatemala. Procuraduría de los Derechos Humanos. Informe de supervisión a las coberturas de vacunación. [en línea]. Guatemala: PDH; 2021 [citado 1 Jun 2022]. Disponible en: <https://www.pdh.org.gt/coberturas-de-vacunacion-agosto-2021/file.html>
30. Okunade Sharafadeen K. Human papillomavirus and cervical cancer. *J Obstet Gynaecol* [en línea]. 2019 Sept [citado 24 Jul 2022]; 40 (5): 602–08. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/01443615.2019.1634030>

31. Núñez-Troconie J. Epidemiología del virus del papiloma humano. Invest Clín [en línea]. 2022 [citado 23 Jul 2022]; 63 (2): 170-184. doi: <https://doi.org/10.54817/IC.v63n2a07>
32. Falcón-Córdova D, Carrero Y. Situación actual de la infección por virus del papiloma humano (VPH) asociado a lesiones cervicales en mujeres del ecuador. Revisión Sistemática. Kasmera [en línea]. 2021 Mar [citado 23 Jul 2022]; 49 (1): e49133050. doi: <https://doi.org/10.5281/zenodo.4587242>
33. Zhang S, Xu H, Zhang L, Qiao Y. Cervical cancer: epidemiology, risk factors and screening. Chin J Cancer Res [en línea]. 2020 Dic [citado 23 Jul 2022]; 32 (6): 720–28. doi: <http://dx.doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2020.06.05>
34. Kai Chan C. Aimagambetova G. Ukybassova T. Kongrtay K. Azizan A. Human papillomavirus infection and cervical cancer: Epidemiology, screening, and vaccination-review of current perspectives. Jour Oncol [en línea]. 2019 Oct [citado 18 Jul 2022]; 2019: 3257939. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/3257939>
35. Toro-Montoya Al A, Tapia-Vela LJ. Virus del papiloma humano (VPH) y cáncer. Med Lab [en línea] 2021 Abr [citado 18 Jul 2022]; 25 (2): 467-83. doi: <https://doi.org/10.36384/01232576.431>.
36. Solano Mora A, Solano Castillo A, Gamboa Ellis C. Actualización de prevención y detección de cáncer de cérvix. Rev Med Sinerg [en línea]. 2020 Mar [citado 23 Jul 2022]; 5 (3): e395. doi: <https://doi.org/10.31434/rms.v5i3.395>
37. Albert E, Laimins L. Regulation of the human papillomavirus life cycle by DNA damage repair pathways and epigenetic factors. Viruses [en línea]. 2020 Jul [citado 18 Jul 2022]; 12 (7): 744. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/v12070744>
38. Juárez-Gonzales K, Paredes-Cervantes V, Martínez-Salazar M, Gordillo-Rodríguez S, Vera-Arzave C, Martínez-Meraz M, et al. Prevalencia del virus del papiloma humano oncogénico en pacientes con lesión cervical. Rev Med Inst Mex Seguro Soc [en línea]. 2021 Jul [citado 18 Jul 2022]; 58 (3): 243-49. Disponible en: http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/2579/3970

39. Ntanasis-Stathopoulos I, Kyriazoglou A, Lontos M, Dimopoulos M, Gavriatopoulou M. Current trends in the management and prevention of human papillomavirus (HPV) infection. J BUON [en línea]. 2020 Mayo [citado 23 Jul 2022]; 25 (3): 1281-85. Disponible en: <https://www.jbuon.com/archive/25-3-1281.pdf>
40. Bordignon V, Di Domenico EG, Trento E, D'Agosto G, Cavallo I, Pontone M, et al. How human papillomavirus replication and immune evasion strategies take advantage of the host DNA damage repair machinery. Viruses [en línea]. 2017 Dic [citado 19 Jul 2022]; 9 (12): 390. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/v9120390>
41. Smola S. Immunopathogenesis of HPV-Associated cancers and prospects for immunotherapy. Viruses [en línea]. 2017 Sept [citado 19 Jul 2022]; 9 (9): 254. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/v9090254>
42. Meites E, Gee J, Unger E, Markowitz L. Human papillomavirus. En: Centers for disease control and prevention. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. [en línea]. 14a ed. Washington, D.C. Public Health Foundation; 2021 [citado 19 Jul 2022]; p. 165-76. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html>
43. Ministerio de Salud de Argentina. Informe de evaluación de tecnologías sanitarias. Test de VPH en estrategia de screening primario para detección de cáncer cervicouterino [en línea]. Argentina: Comisión Nacional de Tecnologías de Salud (CONETEC); 2021 [citado 19 Jul 2022]. No. 11. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/informe-11-test-vph-marzo-2021.pdf>
44. Bravo Crespo DI, Román Collazo CA. Métodos diagnósticos de VPH para la prevención del cáncer cérvico uterino en Ecuador. Rev Vive [en línea]. 2021 Ago [citado 20 Jul 2022]; 4 (11): 176-92. doi: <https://doi.org/10.33996/revistavive.v4i11.94>
45. Bhatla N, Singhal S. Primary HPV screening for cervical cancer. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol [en línea]. 2020 Mayo [citado 20 Jul 2022]; 65 (2020) 98-108. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.02.008>
46. Manrique-Hinojosa J, Sarria-Bardales G, Núñez-Teran MC, Arias A, Mora P, Sullcahuaman-Allende Y, et al. Human papilloma virus detection through the cobas® 4800

- system in women from Lima, Peru. *Gac Mex Oncol* [en línea]. 2021 Jun [citado 17 Ago 2022]; 20 (3): 11-16. doi: <http://dx.doi.org/10.24875/j.gamo.21000093>
47. Vitriago-Rendón AM, Aguilar-Mejía MS, Michelli-Gago PJ, Celaya Linaza J, Gutiérrez C. Evaluación de la expresión de ARNm de genes virales E2, E6 y E7 como marcadores predictivos de progresión en lesiones producidas por VPH 16. *Invest Clin* [en línea]. 2020 Abr [citado 17 Ago 2022]; 59 (4): 302-17. doi: <https://doi.org/10.22209/IC.v59n4a02>
48. di Filippo Iriarte G, Orjuela Vargas JL, Osorio Zambrano WF, Jiménez Camargo LC. Detección de ARNm de oncoproteínas E6/E7 del virus del papiloma humano en cáncer de cuello uterino. *Acta Bioquím Clín Latinoam* [en línea]. 2018 Jul [citado 17 Ago 2022]; 52 (3): 361-72. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v52n3/v52n3a12.pdf>
49. Cuberli M, Thouyaret L, Curotto M, Insaurrealde J, Arrossi S. Información básica para tomadores de muestra de test de VPH: actualización 2020. [en línea]. Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer; 2021 [citado 20 Jul 2022]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-07/2021-07-07-tomadores-vph.pdf>
50. Organización Mundial de la Salud. Cáncer cervicouterino [en línea]. Ginebra: OMS; 2022 [actualizado 20 Ene 2022; citado 20 Jul 2022]; [aprox. 8 pant.] Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>
51. World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem [en línea]. Ginebra: WHO; 2020 [actualizado 17 Nov 2020; citado 20 Jul 2022]; [aprox. 52 pant.]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1315304/retrieve>
52. Calderón Masón DF. Diagnóstico y tratamiento de las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado del cuello uterino. *Cambios rev méd* [en línea]. 2019 [citado 21 Jul 2022]; 18(1):76-4. doi: <https://doi.org/10.36015/cambios.v18.n1.2019.390>
53. De Sousa K, Colmenares E. Prevalencia de lesiones intraepiteliales cervicales de bajo y alto grado en pacientes en edad fértil Maracaibo Estado Zulia. *Rev Digit Postgrado* [en línea]. 2019 Sept [citado 21 Jul 2022]; 8 (3): 1-11 Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/04/1094822/17077-144814486379-1-sm.pdf>

54. Wright JD. Cervical intraepithelial neoplasia: Management [en línea]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 Jun [actualizado 25 Mar 2022; citado 21 Jul 2022]; [aprox. 10. pant.]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/cervical-intraepithelial-neoplasia-management#H521322>
55. Alrajjal A, Pansare V, Roy Choudhury MS, Ali Khan My, Shidham VB. Squamous intraepithelial lesions (SIL: LSIL, HSIL, ASCUS, ASC-H, LSIL-H) of Uterine Cervix and Bethesda System. Cyto Journal [en línea]. 2021 Jul [citado 26 Jul 2022]; 18 (16): 16. doi: http://dx.doi.org/10.25259/Cytojournal_24_2021
56. Sánchez Gaitan E. Tamizaje y tratamiento de las lesiones precancerosas para la prevención del cáncer cervicouterino. Rev méd sinerg [en línea]. 2019 Nov [citado 22 Jul 2022]; 4 (11) e300. doi: <https://doi.org/10.31434/rms.v4i11.300>
57. Kaliterna V. Genital human papillomavirus infections. Front Biosci [en línea]. 2018 Mar [citado 25 Jul 2022]; 23 (9): 1587–11. doi: <http://dx.doi.org/10.2741/4662>
58. Sykes PH, Simcock BJ, Innes CR, Harker D, Williman JA, Whitehead M, et al. Predicting regression of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 in women under 25 years. Am J Obstet Gynecol [en línea]. 2022 Feb [citado 26 Jul 2022]; 226 (2): P222.e1-222.e13. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2021.09.009>
59. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, Aaltonen R, Cárdenas Hernández J, Glazer Livson S, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. BMJ [en línea]. 2018 Feb [citado 26 Jul 2022]; 360: k499. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k499>
60. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. J Low Genit Tract Dis [en línea]. 2020 Abr [citado 26 Jul 2022]; 24 (2): 102–31. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/lgt.0000000000000525>
61. Ramírez Ruiz KJ, Castillo Rivas AA, Barragan Bayas SE, Carbo Yagual SA. Virus del papiloma humano y su relación con el cáncer de cérvix. Recimundo [en línea]. 2022 Abr [citado 25 Jul 2022]; 6 (2): 346-54. Disponible en: <https://bit.ly/3qrs8yQ>

62. Johnson CA, James D, Marzan A, Armaos M. Cervical cancer: An overview of pathophysiology and management. *Semin Oncol Nurs* [en línea]. 2019 Mar [citado Jul 25]; 35 (2): 166–74. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.soncn.2019.02.003>
63. Sanchez Lorenzo L. Cáncer de cérvix [en línea]. Madrid: SOEM; 2020 [citado 26 Jul 2022]; [aprox. 4. Pant.]. Disponible en: <https://bit.ly/3TVxArb>
64. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* [en línea]. 2018 Oct [citado 26 Jul 2022]; 143 (2): 22–6. doi: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12611>
65. American Cancer Society [en línea]. New York: American Cancer Society; [actualizado 19 Feb 2022; citado 26 Jul 2022]; Estadificación del cáncer; [aprox. 9 pant.]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/estadificaciondelcancer.html>
66. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) staging of cancer of the cervix uteri (2018) [en línea]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [citado 26 Jul 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ONC%2F119447>
67. Perado Peláez JG, Hernandez Pacheco I, Uvalcaba Ledezma JC, Ceruelos Hernandez MCA. VPH: Generalidades, prevención y vacunación. *JONNPR* [en línea]. 2021 Feb [citado 5 Ago 2022]; 6 (2): 224–63. doi: <https://doi.org/10.19230/jonnpr.3767>
68. Wang R, Pan W, Jin L, Huang W, Li Y, Wu D, et al. Human papillomavirus vaccine against cervical cancer: Opportunity and challenge. *Cancer Letters* [en línea]. 2020 Feb [citado 5 Ago 2022]; 471: (2020) 88–02. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2019.11.039>
69. Mendes de Oliveira C, Fregnani JH, Lina Villa L. HPV vaccine: Updates and highlights. *Acta Cytol* [en línea]. 2019 Mar [citado 5 Ago 2022]; 63 (2): 159–68. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000497617>

70. Galdos Kajjatt O. Vacunas contra el virus papiloma humano. Rev peru ginecol obstet [en línea]. 2018 Jul [citado 5 Ago 2022]; 64 (3): 437–43. doi: <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i2109>
71. Food and Drug Administration [en línea]. Silver Spring, MD: FDA; [actualizado 25 Oct 2019; citado 05 Ago 2022]; Human Papillomavirus Bivalent (Types 16 and 18) Vaccine, Recombinant; [aprox. 28 pant.]. Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/cervarix>
72. ----- [en línea]. Silver Spring, MD: FDA; [actualizado 24 Oct 2019; citado 05 Ago 2022]; Human Papillomavirus Quadrivalent (Types 6, 11, 16, 18) Vaccine, Recombinant; [aprox. 28 pant.]. Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/gardasil>
73. ----- [en línea]. Silver Spring, MD: FDA; [actualizado 21 Ago 2020; citado 05 Ago 2022]; Human Papillomavirus 9-valent Vaccine, Recombinant; [aprox. 25 pant.]. Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/gardasil-9>
74. Martín Peinador Y, Lupiani Castellanos MP, Jiménez Alés R. Infección por virus del Papiloma Humano (VPH). vacunas profilácticas. Indicaciones [en línea]. Madrid: Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria; 2019 [citado 5 Ago 2022]. Disponible en: https://www.aepap.org/sites/default/files/documentovph_def_abril_2019.pdf
75. Kamolratanakul S, Pitisuttithum P. Human papillomavirus vaccine efficacy and effectiveness against cancer. vaccines [en línea]. 2021 Nov [citado 5 Ago 2022]; 9 (12): 1413. doi: <https://doi.org/10.3390/vaccines9121413>
76. Pinto LA, Dillner J, Beddows S, Unger ER. Immunogenicity of HPV prophylactic vaccines: Serology assays and their use in HPV vaccine evaluation and development. Vaccine [en línea]. 2018 Ago [citado 5 Ago 2022]; 36 (32): 4792–799. doi: <https://doi.org/10.1016%2Fj.vaccine.2017.11.089>
77. Athanasiou A, Bowden S, Paraskevaidi M, Fotopoulou C, Martin P, Paraskevaidis E, et al. HPV vaccination and cancer prevention. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol [en línea].

- 2020 Mayo [citado 05 Ago 2022]; 65: 109–24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.02.009>
78. Comité Asesor de Vacunas. Virus del papiloma humano [en línea]. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2022 [citado 27 Jul 2022]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-42>
79. Shimabukuro TT, Su JR, Marquez PL, Mba-Jonas A, Arana JE, Cano MV. Safety of the 9-valent human papillomavirus vaccine. Pediatrics [en línea]. 2019 Dic [citado 27 Jul 2022]; 144 (6): e20191791. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-1791>
80. Centers for Disease Control and Prevention [en línea]. Atlanta, GA: CDC; [actualizado 16 Nov 2021; citado 27 Jul 2022]; HPV (Human Papillomavirus); [aprox. 3 pant.]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/parents/diseases/hpv.html>
81. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. WHO [en línea]. 2017 [citado 3 Ago 2022]; 19 (92): 241-68. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255353/WER9219.pdf?sequence=1>
82. Gee J, Sukumaran L, Weintraub E. Risk of Guillain-Barré Syndrome following quadrivalent human papillomavirus vaccine in the vaccine safety datalink. Vaccine. [en línea]. 2017 Oct [citado 28 Jul 2022]; 35 (43): 5756-58. doi: <https://doi.org/10.1016%2Fj.vaccine.2017.09.009>
83. Ramsay M. Human papillomavirus (HPV). En: UK Health security agency immunisation against infectious disease [en línea]. Reino Unido: Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI); 2022 [citado 3 Ago 2022]; p. 1-20 Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/human-papillomavirus-hpv-the-green-book-chapter-18a>
84. Centro for Disease Control and Prevention [en línea]. Atlanta, GA: CDC; [actualizado 16 Nov 2021; citado 27 Jul 2022]; HPV Vaccination Recommendations; [aprox. 3 pant.]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/hcp/recommendations.html>

85. Zhu FC, Hu SY, Hong Y, Hu YM, Zhang X, Zhang YJ, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of the AS04-HPV-16/18 vaccine in Chinese women aged 18-25 years: End-of-study results from a phase II/III, randomised, controlled trial. *Cancer Med* [en línea]. 2019 Jul [citado 27 Jul 2022]; 8 (14): 6195-11. doi: <https://doi.org/10.1002%2Fcam4.2399>
86. Kjaer SK, Nygard M, Sundström K, Dillner J, Tryggvadottir L, Munk C, et al. Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four nordic countries. *EClinicalMedicine* [en línea]. 2020 Jun [citado 28 Jul 2022]; 23: (2020) 100401. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100401>
87. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Vacuna del virus del papiloma humano: seguridad y eficacia [en línea]. Argentina: ANMAT; 2017 [citado 28 Jul 2022] Reporte No.: IURETS 0016_20171128_ANMAT. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/ets/vacuna_hpv_12-12-17.pdf
88. Drolet M, Benard E, Pérez N, Brisson M, Ali H, Boily MC, et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* [en línea]. 2019 Jun [citado 28 Jul 2022]; 394 (10197): 497-09 doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30298-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30298-3)
89. Cox JT, Palefsky JM. Human papillomavirus vaccination [en línea]. Waltham, MA: UpToDate; Jun 2022 [actualizado 17 Dic 2021; citado 11 Ago 2022]; [aprox. 40 pant.]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/human-papillomavirus-vaccination>
90. Freedman M, Kroger A, Hunter P, Ault KA. Recommended adult immunization schedule, United States, 2020. *Ann Intern Med* [en línea]. 2020 Mar [citado 11 Ago 2022]; 172 (5): 337-47. doi: <https://doi.org/10.7326/m20-0046>
91. Robinson CL, Bernstein H, Poehling K, Romero JR, Szilagyi P. Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedule for children and adolescents aged 18 years or younger - United States, 2020. *MMWR* [en línea]. 2020 Feb [citado 12 Ago 2022]; 69 (5): 130-32. doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6905a3>

92. Instituto Nacional del Cáncer [en línea]. Bethesda, MD: NIH; 2019 [citado 11 Ago 2022]; Vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH); [aprox. 9 pant.]. Disponible en: <https://bit.ly/3RR3bZm>
93. Di Donato V, Caruso G, Petrillo M, Kontopantelis E, Palaia I, Perniola G, et al. Adjuvant HPV vaccination to prevent recurrent cervical dysplasia after surgical treatment: A meta-analysis. *Vaccines* [en línea]. 2021 Abr [citado 13 Ago 2022]; 9 (5): 410. doi: <https://doi.org/10.3390/vaccines9050410>
94. Karimi-Zarchi M, Allahqoli L, Nehmati A, Mehdizadeh Kashi A, Taghipour-Zahir S, Alkatout I. Can the prophylactic quadrivalent HPV vaccine be used as a therapeutic agent in women with CIN? A randomized trial. *BMC Public Health* [en línea]. 2020 Feb [citado 12 Ago 2022]; 20 (274): 1-7. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-020-8371-z>
95. Del Pino M, Martí C, Torras I, Henere C, Munmany M, Marimon L, et al. HPV vaccination as adjuvant to conization in women with cervical intraepithelial neoplasia: A study under real-life conditions. *Vaccines* [en línea]. 2020 Mayo [citado 14 Ago 2022]; 8 (2): 245. doi: <https://doi.org/10.3390/vaccines8020245>
96. Jentschke M, Kampers J, Becker J, Sibbertsen P, Hillemanns P. Prophylactic HPV vaccination after conization: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* [en línea]. 2020 Ago [citado 15 Ago 2022]; 38 (41): 6402–09. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.07.055>
97. Sand FL, Kjaer SK, Frederiksen K, Dehlendorff C. Risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse after conization in relation to HPV vaccination status. *Int J Cancer* [en línea]. 2020 Oct [citado 14 Ago 2022]; 147 (3): 641–47. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.32752>
98. Boyles GP, Baek J, Pandit R, Cosgrove CM, Bixel KL. An investigation into human papillomavirus (HPV) vaccination for patients undergoing surgery for high-grade cervical or vulvar dysplasia. *Gynecol Oncol Rep* [en línea]. 2022 Jun [citado 15 Ago 2022]; 41: 101001. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gore.2022.101001>

99. Pieralli A, Bianchi C, Auzzi N, Fallani MG, Bussani C, Fambrini M, et al. Indication of prophylactic vaccines as a tool for secondary prevention in HPV-linked disease. *Arch Gynecol Obstet* [en línea]. 2018 Dic [citado 13 Ago 2022]; 298: 1205–10. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-018-4926-y>
100. Petrillo M, Dessole M, Tinacci E, Saderi L, Muresu N, Capobianco G, et al. Efficacy of HPV vaccination in women receiving LEEP for cervical dysplasia: A single institution's experience. *Vaccines* [en línea]. 2020 Ene [citado 15 Ago 2022]; 8 (1): 45. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines8010045>
101. Gamboa Dennis RA. Discusión en torno a la vacunación profiláctica contra el virus del papiloma humano. *Rev Bioética Derecho* [en línea]. 2019 [citado 24 Ago 2022]; 45: 111-125. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1886-58872019000100009
102. Tsang SH, Sampson JN, Schussler J, Porras C, Wagner S, Boland J, et al. Durability of cross-protection by different schedules of the bivalent HPV vaccine: The CVT trial. *JNCI Natl Cancer Inst* [en línea]. 2020 Oct [citado 25 Ago 2022] 112 (10): 1030–37. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa010>

APÉNDICES

Apéndice A. Matriz de términos utilizados

Tabla No 1. Matriz de términos utilizados

DeCS	MeSH	Calificadores	Conceptos relacionados	Operadores lógicos
“utilidad”	“ <i>utility</i> ”	Virus del	“vacunación”	AND
“Virus del papiloma humano VPH”	“ <i>HPV Human Papillomavirus</i> ”	papiloma humano, lesiones escamosas intraepiteliales del	“papanicolau” “prevención”	“ <i>utility</i> ” AND “ <i>HPV vaccines</i> ”
“vacuna contra el VPH”	“ <i>HPV vaccine</i> ”	cérvix, mujer, vacuna contra el VPH, beneficios.		“ <i>HPV Human Papillomavirus</i> ” AND “ <i>HPV vaccines</i> ”
“vacunas contra el VPH”	“ <i>women</i> ”			“ <i>HPV Human Papillomavirus</i> ” AND “ <i>women</i> ”
“mujeres”	“ <i>Papillomavirus infections</i> ”			“ <i>HPV Human Papillomavirus</i> ” AND “ <i>women</i> ”
“infección por VPH”	“ <i>Squamous intraepithelial lesions of the cervix</i> ”			“ <i>HPV Human Papillomavirus</i> ” AND “ <i>squamous intraepithelial lesions of the cervix</i> ”
“lesiones escamosas intraepiteliales del cérvix”	“ <i>prophylaxis</i> ”			“ <i>HPV Human Papillomavirus</i> ” AND “ <i>papillomavirus infections</i> ”
“lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino”				NOT
“profilaxis”				“ <i>Squamous intraepithelial lesions of the cervix</i> ” NOT “ <i>Uterine Cervical Neoplasms</i> ”

Fuente: elaboración propia

Apéndice B. Estadificación según FIGO

**TABLA NO. 2 ESTADIFICACIÓN FIGO DEL CÁNCER CERVICOUTERINO 2018
MODIFICADO**

ESTADIO 0	Cáncer <i>in situ</i>
ESTADIO I	El cáncer está estrictamente confinado al cuello uterino.
IA	Carcinoma invasivo y puede diagnosticarse por microscopia, con una profundidad máxima de invasión de < 5 mm
IA1	Invasión estromal ≤ 3 mm de profundidad.
IA2	Invasión estromal > 3 mm y ≤ 5 mm de profundidad.
IB	Carcinoma invasivo con profundidad > 5 mm, pero lesión limitada al cuello uterino.
IB1	Carcinoma invasivo > 5 mm de profundidad estromal y < 2 cm en su diámetro mayor.
IB2	Carcinoma invasivo > 2 cm, pero < 4 cm de su diámetro mayor.
IB3	Carcinoma invasivo > 4 cm de su diámetro mayor.
ESTADIO II	El carcinoma invade más allá de útero, pero no se ha extendido al tercio inferior de la vagina, ni a la pared pélvica.
IIA	Invasión limitada a los dos tercios superiores de la vagina, pero sin compromiso parametrial.
IIA1	Carcinoma invasivo ≤ 4 cm de su diámetro mayor.
IIA2	Carcinoma invasivo > 4 cm de su diámetro mayor.
IIB	Invasión del parametrio pero no a la pared pélvica
ESTADIO III	El carcinoma involucra el tercio inferior de la vagina y/o se extiende a la pared pélvica y/o hidronefrosis y/o afecta los ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos.
IIIA	Involucra el tercio inferior de la vagina, sin extensión a pared pélvica.
IIIB	Extensión a pared pélvica y/o hidronefrosis o insuficiencia renal
IIIC	Compromiso de los ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos según el tamaño y la extensión del tumor
IIIC1	Metástasis de ganglios linfáticos pélvicos
IIIC2	Metástasis de los ganglios linfáticos paraaórticos
ESTADIO IV	El carcinoma se extiende más allá de la pelvis verdadera y ha afectado la mucosa de la vejiga o del recto, se necesita realizar biopsia.
IVA	Diseminación a órganos pélvicos adyacentes
IVB	Diseminación a órganos distantes

Fuente: Elaboración propia, con base en información de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO).³⁴⁻³⁶

Apéndice C. Estudios Clínicos más importantes sobre la efectividad del VPH

TABLA NO. 3 RESUMEN DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS MAS IMPORTANTES SOBRE LA EFECTIVIDAD DEL VPH

NOMBRE DEL ESTUDIO	Diseño	Tipo de vacuna y dosis	Grupo Control	Población de estudio y duración	Países incluidos	Resultados
<i>FUTURE I</i>	Estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, de casos y controles.	Vacuna cuadrivalente, 3 dosis.	Placebo	5,455 mujeres entre 16-24 años. Enero 2002 – marzo 2003	16 países	<ul style="list-style-type: none"> Efectividad del 100% contra condilomas en mujeres sin VPH, de 70% para condilomas vaginales y del 78% para condilomas vaginales en la población general Reducción de VIN II y III y de VaIN II y III, con efectividad de 100% en población sin VPH.

FUTURE II	Estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, de casos y controles.	Vacuna cuadrivalente, 3 dosis.	Placebo	12,167 mujeres entre 15-26 años. Junio 2002 – mayo 2003	13 países	<ul style="list-style-type: none"> Efectividad superior al 90% para lesiones precursoras de cáncer de cuello uterino. Prevención de NIC III en un 94%.
PATRICIA	Estudio fase III, aleatorio, doble ciego, de casos y controles.	Vacuna bivalente, 3 dosis.	Vacuna de Hepatitis A	18,644 mujeres entre 15-25 años. Mayo 2004 – junio 2005	14 países	<ul style="list-style-type: none"> Efectividad superior al 90% para lesiones precursoras de cáncer de cuello uterino.
COSTA RICA HPB 16/18 VACCINE TRIAL (GUANACASTE STUDY)	Ensayo clínico, aleatorizado, simple ciego, de casos y controles.	Vacuna bivalente, 3 dosis.	Vacuna de Hepatitis A	7,466 mujeres entre 18-25 años. Junio 2004 – diciembre 2005	Costa Rica	<ul style="list-style-type: none"> Efectividad superior al 90% para lesiones precursoras de cáncer de cuello uterino.
BR OAD SPECTRUM HPB	Estudio en fase IIb/III, aleatorizado	Vacuna nonavalente, 3 dosis.	Vacuna cuadrivalente	14,215 mujeres entre 16-26	18 países	<ul style="list-style-type: none"> No existe diferencia en la

**VACCINE
STUDY**

o, doble
ciego, de
casos y
controles.

e contra años.
VPH Septiembre
2007 –
diciembre
2009

efectivi-
dad
entre
contra
los
genotip-
os 6,
11, 16 y
18 entre
la
vacuna
tetra-
valente y
nona-
valente.
• Efe-
ctividad
mayor
al 90%
para
lesione-
s VIN II
y III y
para
VaIN II
y III.

Fuente: Elaboración propia, con base en la información generada por: Mendes de Oliveira C, Fregnani JH, Lina Villa L.⁶⁹