

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

**ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD
MEDICINA Y CIRUGÍA**

ANÁLISIS DE LA EFICACIA DE LOS PROGRAMAS DE VACUNACIÓN
CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN EL CONTEXTO DE
LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE CÉRVIX Y LA PROMOCIÓN DE
LA SALUD SEXUAL DE LA POBLACIÓN DE MUJERES ENTRE 18 Y 35
AÑOS EN COSTA RICA.

MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE
LICENCIATURA EN MEDICINA Y CIRUGÍA

AUTORES:

GABRIEL FAJARDO CHACÓN.

TUTOR:

DR. HERNÁN BOLAÑOS RODRÍGUEZ

Sede Aranjuez, marzo 2022

I. Resumen

El siguiente trabajo de investigación se realiza con el objetivo principal de analizar la eficacia actual de los programas de vacunación contra el virus del papiloma aplicado a nivel nacional en el contexto de la prevención del cáncer de cérvix y mostrar la promoción e información de la salud sexual de la población de mujeres entre 18 y 35 años.

El virus del papiloma humano es una de las más infecciones sexuales más comunes; es asociado a diversas enfermedades entre ellas el cáncer cervical y cáncer anal. Sus características inmunológicas peculiares permitir que persista en algunos pacientes y cause mayor malignidad. También se asocia a la patogenia de las verrugas genitales y de la papilomatosis laríngea recurrente (1, 3, 5, 8,12).

Justificación: El virus del papiloma humano es altamente prevalente en la población mundial y es el acusante de gran morbilidad y mortalidad. La infección por el VPH se asocia a neoplasias intraepiteliales cervicales, cáncer de cérvix, ano, pene, vagina, de vulva y laringe. Además de verrugas anogenitales y papilomatosis respiratoria recurrente. Se estima que el 100% de las mujeres sexualmente activas han estado en contacto con este virus al menos una vez. Se puede decir que la mayor parte del cáncer de cérvix, contienen el ADN del VPH esto ya que existen más de 100 tipos de VPH, los mismos se encuentran divididos, de acuerdo con la relación que tengan con la generación de lesiones benignas o malignas, en dos grupos: bajo y alto riesgo respectivamente. El VPH tipo 16 es responsable de alrededor del 50% de los casos de cáncer de cérvix, mientras que el VPH de tipo 18 causa cerca del 10-15% de los casos. Durante los últimos años se ha realizado numerosas investigaciones sobre los beneficios de los programas de vacunación contra el VPH; sin embargo, desde su aprobación por FDA en el año 2006 se ha mostrado poco avance pese a las políticas de vacunación por lo que se ha evolucionado a medida que se autorizaron vacunas adicionales contra el VPH y se dispuso de nuevos datos.

Objetivo:

Analizar la eficacia actual de los programas de vacunación contra el virus del papiloma en el contexto de la prevención del cáncer de cérvix y la promoción de la salud sexual de la población de mujeres entre 18 y 35 años.

Exponer el programa de vacunación contra el virus del papiloma humano en Costa Rica establecido en el plan estratégico institucional (PEI) de la CCSS del 2019-2022 en el eje de promoción de la salud y prevención de la enfermedad.

Metodología:

Se realiza una revisión bibliográfica acerca basado en la evidencia existente sobre la eficacia de los programas de vacunación en países en los que el sistema de vacunación haya impactado disminuyendo la incidencia de cáncer de cérvix en la población meta y en Costa Rica establecido en el plan estratégico institucional contra el virus de papiloma humano en las lesiones premalignas de cérvix y del cáncer de cérvix, desde un punto de vista descriptivo. Se utilizaron a un total de 36 artículos, entre el año 2004 y el 2022, en los idiomas inglés y español. Estos se eligieron por ser artículos con mayor nivel de evidencia y recientes; además, fueron seleccionados de acuerdo con su contenido y el objetivo de la investigación.

Resultados Respecto a los resultados de la descripción de los programas de vacunación de países en los que el sistema de vacunación haya impactado la población meta. El cáncer de cérvix es una enfermedad de alto impacto en Costa Rica, hay un aumento en la incidencia en grupos socioeconómicos más bajos debido a un menor cumplimiento con las campañas de detección precoz.

Los programas de vacunación según la FDA y la Agencia Europea de Medicamento se describen se aplican 3 tipos diferentes de vacunas contra el virus; la bivalente, la tetravalente y la nonavalente, las cuales según las guías se recomiendan aplicar a niños y, niñas de 11 a 12 años, sin embargo, también se pueden aplicar desde los 9 años hasta los 26 años, de edad

en un esquema de 2 dosis si es antes de los 15 años o 3 dosis si es después de esta edad. Durante sus años de aplicación no se ha visto que haya asociación con efectos adversos gravemente considerables, por lo que son seguras y bien toleradas.

Conclusión Se concluye que la aplicación de los esquemas de dos dosis sólo en mujeres, cuando su duración perdure por lo menos durante 10 años, logran reducir en un 13% la probabilidad de cáncer asociado a la infección por VPH y entre un 54-60% de las lesiones anogenitales, por otra parte, al aplicarse esquemas de tres dosis solo en mujeres se consigue una reducción del 13-15%. También se demostró que la incidencia de cánceres asociado a VPH disminuyo en la población vacunada con tres dosis, mientras que si se aplican esquemas de dos dosis en hombres y mujeres se consigue una protección adicional del 3% en cánceres y del 9% en verrugas anogenitales.

Palabras clave: virus, cérvix, vacunación, vacuna, lesiones, salud sexual.

Abstract

Summary

The following research work is carried out with the main objective of analyzing the current effectiveness of vaccination programs against papillomavirus applied at the national level in the context of cervical cancer prevention and showing the promotion and information of sexual health. of the population of women between 18 and 35 years old.

The human papilloma virus is one of the most common sexual infections; It is associated with various diseases including cervical cancer and anal cancer. Its peculiar immunological characteristics allow it to persist in some patients and cause further malignancy. It is also associated with the pathogenesis of genital warts and recurrent laryngeal papillomatosis (1, 3, 5, 8,12).

Justification: The human papilloma virus is highly prevalent in the world population and is responsible for great morbidity and mortality. HPV infection is associated with cervical intraepithelial neoplasia, cancer of the cervix, anus, penis, vagina, vulva, and larynx. In addition to anogenital warts and recurrent respiratory papillomatosis. It is estimated that 100% of sexually active women have been in contact with this virus at least once.

It can be said that most cervical cancer contains HPV DNA, since there are more than 100 types of HPV, they are divided according to the relationship they have with the generation of benign or malignant lesions. into two groups: low and high risk, respectively. HPV type 16 is responsible for about 50% of cervical cancer cases, while HPV type 18 causes about 10-15% of cases.

In recent years, numerous investigations have been carried out on the benefits of HPV vaccination programs; However, since its approval by the FDA in 2006, little progress has been shown despite the vaccination policy, so it has evolved as additional HPV vaccines were authorized and new data became available.

Objective: To analyze the current efficacy of vaccination programs against papillomavirus in the context of cervical cancer prevention and promotion of sexual health in the population of women between 18 and 35 years of age.

Expose the vaccination program against the human papillomavirus in Costa Rica established in the institutional strategic plan (PEI) of the CCSS for 2019-2022 in the axis of health promotion and disease prevention

Methodology: A bibliographic review is carried out based on the existing evidence on the effectiveness of vaccination programs in countries in which the vaccination system has had an impact in reducing the incidence of cervical cancer in the target population and in Costa Rica established in the institutional strategic plan against human papillomavirus in premalignant lesions of the cervix and cervical cancer, from a descriptive point of view. A total of 36 articles were used, between 2004 and 2022, in the English and Spanish languages. These were chosen because they are articles with a higher level of evidence and recent; In addition, they were selected according to their content and the objective of the research.

Results Regarding the results of the description of the vaccination programs of countries in which the vaccination system has impacted the target population. Cervical cancer is a high-impact disease in Costa Rica, there is an increased incidence in lower socioeconomic groups due to lower compliance with early detection campaigns.

Vaccination programs according to the FDA and the European Medicines Agency describe 3 different types of vaccines against the virus; the bivalent, the tetravalent and the nonavalent, which according to the guidelines are recommended to apply to boys and girls from 11 to 12 years old, however, they can also be applied from 9 years to 26 years of age in a 2-dose scheme if it is before the age of 15 or 3 doses if it is after this age. During their years of application, no association with seriously considerable adverse effects has been seen, so they are safe and well tolerated.

Conclusion It is concluded that the application of two-dose regimens only in women, when their duration lasts for at least 10 years, manage to reduce the probability of cancer associated with HPV infection by 13% and between 54-60% of anogenital lesions, on the other hand, when applying three-dose schemes only in women, a reduction of 13-15% is achieved.

It was also shown that the incidence of cancers associated with HPV decreased in the population vaccinated with three doses, while if two-dose schemes are applied in men and women, an additional protection of 3% is achieved in cancers and 9% in anogenital warts.

Keywords: virus, cervix, vaccination, vaccine, injuries, sexual health.

II. Agradecimientos

A nuestros padres por su apoyo incondicional durante todos estos años.

Al Dr. Hernán Bolaños, tutor del trabajo, por su asesoramiento y disposición a lo largo de todo el trabajo de investigación.

Al Lic. Melvin Díaz, profesor del taller de graduación por sus enseñanzas y observaciones durante todo el proceso.

A la Lic. Sharon Calvo por su colaboración y recomendaciones durante el desarrollo del taller.

A los jurados, quienes con cada una de sus recomendaciones en la Investigación permitieron mejorar y concluir exitosamente la investigación.

III. Dedicatoria

Al Todo poderoso, de quien todo procede.

Agradecemos infinitamente a nuestras familias por su apoyo incondicional durante todos estos años.

A todas las personas, que de una u otra forma nos apoyaron durante todo este proceso.

CONTENIDO

I. Resumen	1
II. Agradecimientos	7
III. Dedicatoria.....	8
Lista de tablas	12
Lista de siglas	14
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	16
1.1 INTRODUCCIÓN.....	17
1.2 OBJETIVOS	19
1.2.1 Objetivo general:	19
1.2. 2 Objetivos específicos:.....	19
1.3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
Proyecciones	21
1.4 JUSTIFICACIÓN	22
1.5. ANTECEDENTES	23
Antecedentes históricos.	23
Antecedentes internacionales.	24
Antecedentes nacionales.....	25
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	27
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	28
2.1 Virus del Papiloma Humano.....	28
2.2 Serotipos de vph	29
2.2.1 Serotipos Relacionados con cáncer de cérvix.....	30
2.3 Epidemiología.....	31
2.4 Historia natural de la infección.....	32
2.5 Factores De Riesgo	34
2.6. Manifiestaciones clínicas.....	36
2.7 Diagnostico de VPH	37
2.8 Tratamiento de las lesiones intraepiteliales cervicales	38
2.8.1 Métodos escisionales y destructivos.....	38

2.8.2. Tratamientos actuales para lesiones condilomatosas asociadas a la infección de VPH	40
2.8.3. Tratamientos realizados por el médico:.....	41
2.8.4. Tratamientos aplicados por el paciente:	41
2.8.5. Métodos destructivos físicos realizados por el médico.	42
2.8.6. El tratamiento durante el embarazo	44
2.9. Seguimiento postratamiento de lesiones.....	44
2.10. Estrategias preventivas frente al VPH.....	45
2.10. 1 Prevención primaria.....	46
2.10.2. Prevención secundaria	47
2.11. Vacunas frente al VPH	48
2.12 Tipos de vacunas frente al VPH	49
2.12.1 Gardasil.....	50
2.12.2 Gardasil 9.....	51
2.12.3 Cervarix	53
2.13 Eficacia y efectividad de los programas de vacunacion	55
2.13.1 Eficacia	55
2.31.2 Efectividad.....	56
2.14. Esquemas de vacunación	58
2.15. Inmunogenicidad y seguridad.....	59
2.15.1. Inmunología.....	59
2.15.2. Respuesta inmune al VPH durante la infección natural	60
2.15.3. Respuestas inmunitarias inducidas por la vacunación contra el VPH.....	61
2.15.4 Seguridad.	63
2.16. Respuesta sistémica molecular del VPH	65
2.17 Biología molecular de las infecciones por VPH.....	66
2.18. Oncogénesis viral	67
2.19 Promoción de la salud sexual	67
Desinformación del VPH principal falla de la promociónde la salud sexual del VPH.	¡Error! Marcador no definido.
2.19.1 Información para la salud sexual	70
2.19.2. Temas y actividades promocionales	70
2.19.3. Apoyo familiar escaso	71

2.19.4. Participación de las instituciones.....	72
2.19.5. Participación de las autoridades escolares.....	72
2.20 Cáncer de cuello uterino: prevalencia y mortalidad	72
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO	73
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO	74
3.1 Tipo de estudio	74
3.2 Fuentes de información	74
3.3 Criterios de búsqueda	85
3.3.1 Criterios de exclusión e inclusión.....	87
3.4 Análisis de la información.....	87
3.4.1 Clasificación por subtemas.....	88
3.4.2 Clasificación según nivel de evidencia.....	88
3.5 Consideraciones éticas.....	89
CAPÍTULO IV RESULTADOS	90
4.1. Resultados	91
CAPÍTULO V – CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	97
5.1. Conclusiones.....	98
5.2 Recomendaciones.	101
5.3 Recomendaciones para futuras investigaciones	104
BIBLIOGRAFÍA	105
Anexos	111
Anexo 1. Clasificación de reacciones adversas.	112
Anexo 2. Acontecimientos pos comercialización de la vacuna.....	113
Anexo 3. Ilustración de vacuna gardasil 9.....	114
Anexo 4. Ilustración de vacuna cervarix	115
Anexo 5. Ilustración de vacuna gardasil.....	116
Anexo: 6 Imagen de esquema de vacunación en menores de edad en Costa Rica.....	117
Anexo: 7 Clasificación de los genotipos del VPH según su capacidad oncogénica. .	118
Anexo 8: Clasificación epidemiológica según el riesgo oncogénico.	119
Anexo 9: Introducción de la vacuna contra el VPH en Latinoamérica	120
Anexo 10: imagen con distribución de América latina y el Caribe.....	121
Anexo: 11 Neoplasias relacionadas causalmente con la infección persistente por VPH oncogénicos en la mujer.	122

Anexo: 12 Vacunas autorizadas por Asociación Europea De Medicamentos y FDA contra VPH.	123
--	-----

Lista de tablas

Tabla 1. Fuentes de información	72
Tabla 2. Criterios de búsqueda utilizados, según objetivo	82
Tabla 3. Criterios de exclusión e inclusión para la selección de artículos	83
Tabla 4. Clasificación de artículos según nivel de evidencia	84
Tabla 5. Clasificación de reacciones adversas.....	108
Tabla 6. Acontecimientos post comercialización de la vacuna	109
Tabla 8. Clasificación de los genotipos del VPH según su	
Capacidad Oncogénica	114
Tabla 9. Clasificación epidemiológica según el riesgo oncogénico	115
Tabla 10. Neoplasias relacionadas causalmente con la infección persistente	
por VPH.....	118
Tabla 11. Vacunas autorizadas	119

Lista de siglas

ACIP:	Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización
ACOG:	Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos
AEP:	Asociación Española de Pediatría
AIN:	Neoplasia intraepitelial anal
ADN:	Ácido desoxirribonucleico
ARN:	Ácido ribonucleico
CCSS:	Caja Costarricense de Seguro Social
CCU:	Cáncer de Cuello Uterino
CDC	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades
CHMP:	Comité de Medicamentos de Uso Humano
CIN:	Neoplasias intraepiteliales cervicales
ELISA:	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
EUA:	Estados Unidos de América
HSH:	Hombres que tienen Sexo con Hombres
ITS:	Infección de Transmisión Sexual
NIC:	Neoplasias Intraepitelial Cervical
OMS:	Organización mundial de la salud
PCR:	Proteína C Reactiva
PEI:	Plan estratégico internacional

VPH:	Virus de Papiloma Humano
VIH:	Virus de insuficiencia Humana
VIN:	Neoplasia intraepitelial bulbar
VLP:	Partículas similares al virus

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1 INTRODUCCIÓN

El cáncer cervical es el tercer cáncer más frecuente en mujeres alrededor del mundo¹. A través de la historia es una de las lesiones más observadas en las mujeres. A pesar de las ventajas de los programas de prevención secundaria como los tamizajes con citologías cervicales, todavía sigue siendo una de las causas más común de cáncer entre en la población femenina, cada año se observa en el mundo que se presenta alrededor de 500 000 casos nuevos y casi 274 000 mujeres pierden la vida por su causa, aproximadamente el 85 % de ellas en países tercermundistas en una población pobre ².

La infección por VPH es la infección de transmisión sexual (ITS) más frecuente a nivel mundial, con más de la mitad de los adultos sexualmente activos infectados durante algún momento de su vida. Con la aprobación de las vacunas contra el VPH, se cuenta con un arma de prevención primaria en la lucha contra el cáncer cervical, las verrugas genitales y el cáncer anal, que ha demostrado ser segura efectiva y altamente inmunogénica⁵.

En Estados Unidos, por ejemplo, alrededor de 75% de los individuos de 15 a 50 años se encontrarán infectados con VPH genital durante su vida; 60% presentarán una infección transitoria; 10% tendrán infección persistente, 4% con cambios citológicos leves y un 1% con lesión clínica.³ El VPH es la causa necesaria pero no suficiente para que se desarrolle el cáncer cervical¹.

Se puede decir entonces que la mayor parte del cáncer de cérvix, contienen el ADN del VPH. Existen más de 100 tipos de VPH, estos se encuentran divididos, de acuerdo con la relación que tengan con la generación de lesiones benignas o malignas, en dos grupos: bajo y alto riesgo respectivamente. El VPH tipo 16 es responsable de alrededor del 50% de los casos de cáncer de cérvix, mientras que el VPH de tipo 18 causa cerca del 10-15% de los casos³.

Existen factores de riesgo bien conocidos para la infección con VPH como, por ejemplo: múltiples parejas sexuales, una nueva pareja sexual y edad temprana al comienzo

de relaciones sexuales⁴. La infección cervical con VPH afecta hasta un 80% de la población femenina, sin embargo, un 90% de estas van a desaparecer de manera espontánea en un lapso aproximado de dos años.

El desarrollo de planes de vacunación popular se ha llevado a cabo en múltiples países desarrollados, sin embargo, estos no son comunes en países en subdesarrollo donde el alto costo de la vacuna representa un obstáculo significativo. Este hecho ha desalentado la extensión de la vacuna a los grupos que también se beneficiarían. Recientemente, la evidencia sugiere no inferioridad en cuanto a respuesta inmune en esquemas de solamente dos dosis comparadas con los esquemas de 3 dosis; incluso indica que una dosis resulta en un aumento de anticuerpos mayor que al presentado después de la infección natural por el VPH ^{6,7}.

Actualmente se presentan tres alternativas de vacunación aprobadas por la FDA: vacuna bivalente contra los serotipos 16 y 18 (Cervarix de GlaxoSmithKline), vacuna tetravalente contra los serotipos 6, 11, 16 y 18 y la vacuna nonavalente que confiere protección tanto para los serotipos anteriores, pero además incluye cinco serotipos oncogénicos; 31, 33, 45, 52 y 58 (Gardasil y Gardasil 9, ambas de Merk & Co). No obstante, esta última necesita de más estudios a largo plazo para valorar la eficacia e impacto, por lo que en esta revisión no será tomada en cuenta^{8,9}.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo general:

Analizar la eficacia actual de los programas de vacunación contra el virus del papiloma en el contexto de la prevención del cáncer de cérvix y la promoción de la salud sexual de la población de mujeres entre 18 y 35 años.

1.2. 2. Objetivos específicos:

- a. Describir los programas de vacunación de países en los que el sistema de vacunación haya impactado la población meta.
- b. Exponer el programa de vacunación contra el virus del papiloma humano en Costa Rica establecido en el plan estratégico institucional (PEI) de la CCSS del 2019-2022 en el eje de promoción de la salud y prevención de la enfermedad.
- c. Valorar la incidencia actual de los programas de vacunación contra el virus del papiloma humano en la prevención del cáncer de cérvix en a nivel internacional y nacional
- d. Evaluar los efectos de protección y perjudiciales del programa de vacunación aplicado a nivel internacional y nacional contra el virus de papiloma humano en las lesiones premalignas de cérvix y la infección por virus de papiloma humano en mujeres entre 18 y 35 años, de edad.

1.3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El virus del papiloma humano es altamente prevalente en la población mundial y es el acusante de gran morbilidad y mortalidad. La infección por el VPH se asocia a neoplasias intraepiteliales cervicales (CIN) cáncer de cérvix (CCU), ano, pene, vagina, de vulva, cabeza y cuello. Además de verrugas anogenitales y papilomatosis respiratoria recurrente. Se estima que el 100% de las mujeres sexualmente activas han estado en contacto con este virus¹⁰.

El CCU ocupa el segundo lugar en cuanto a frecuencia de tumores en mujeres en todo el mundo y es una causa importante de mortalidad en esta población¹¹. Se ha visto una incidencia considerable en habitantes de América Central, América del Sur, el Caribe y África, siendo este último el continente más afectado en términos de mortalidad¹¹.

El aumento en la incidencia de casos de cáncer de cérvix es preocupante desde la perspectiva de salud pública, ya que es un tumor totalmente prevenible mediante un enfoque integral que complementa el uso de la vacuna (prevención primaria) que permitirá reducir significativamente el CC y con el tamizaje para detección temprana de lesiones (prevención secundaria). Permitirá reducir significativamente incidencia de cáncer de cérvix en las próximas décadas.

Dado lo anterior, se plantea la siguiente pregunta de investigación **¿cuál es la eficacia de los programas de vacunación contra el VPH en el contexto de la prevención del cáncer de cérvix y la promoción de la salud sexual de la población.**

Proyecciones

- Proporcionar un documento actualizado del tema que pueda servir como posible referencia en el abordaje para programas de vacunación a nivel regional o rural.
- Concientizar al personal de salud y a la población en general de la importancia que tiene la salud preventiva, en este caso el cumplimiento de esquema de vacunas y facilitar la información de forma integral y oportuna.
- Ofrecer información que permita la identificación del prospecto de cada una de las vacunas disponibles en el mercado y fomentar la concientización de la promoción de la salud sexual en edades tempranas.

1.4 JUSTIFICACIÓN

Durante los últimos años se ha realizado numerosas investigaciones sobre los beneficios de los programas de vacunación contra el VPH, desde su aprobación por FDA en el año 2006. Desde entonces la política de vacunación ha evolucionado a medida que se autorizaron vacunas adicionales contra el VPH y se dispuso de nuevos datos.

El objetivo principal del programa de vacunación es la prevención contra el cáncer asociado al VPH. Estudios recientes muestran gran cantidad de datos disponibles sobre la seguridad y eficacia, así como monitoreo y revisiones por parte de comités de expertos. El perfil de seguridad de las vacunas contra el VPH ha sido establecido a partir ensayos previos a licencia, así como evaluación posterior a la misma. A continuación, se mencionan algunos de estos estudios.

1.5. ANTECEDENTES

Antecedentes históricos.

La primera constatación de que el cáncer de cuello de útero tenía un posible origen infeccioso fue la observación, en 1842, de que el cáncer de cuello de útero se presentaba en mujeres casadas en Florencia, pero era excepcional entre las monjas de los monasterios de la ciudad. Analizando retrospectivamente, este patrón de comportamiento ya reflejaba la existencia de un agente transmisible por vía sexual¹¹.

Es más, durante algún tiempo, el virus del Herpes simple tipo 2 e incluso *Chlamydia trachomatis* fueron propuestos como posibles agentes causales del carcinoma de cuello de útero. A partir de la década de los 70 se hizo patente la estrecha relación entre la infección por el virus del papiloma humano (VPH) y las lesiones escamosas intraepiteliales e invasivas cervicales, relación principalmente basada en datos epidemiológicos¹¹.

A partir de finales de los 80 y sobre todo en la década de los 90, la causalidad se fundamentó no sólo desde un punto de vista epidemiológico, sino sobre sólidas bases biológicas. El conocimiento de que un virus de transmisión sexual es el agente causal del cáncer de cuello de útero ha proporcionado una nueva dimensión clínico, epidemiológica y social a dicha patología¹².

En el año 2008 se le concedió el premio Nobel en Medicina al Dr. Harald Zur Hausen por sus investigaciones relacionadas con el mecanismo de la carcinogénesis producida por el VPH, los factores que predisponen la persistencia viral y la transformación celular¹².

Antecedentes internacionales.

Lei et al.,¹³ Mencionan que en un estudio realizado en Suecia con niñas y mujeres de 10 a 30 años efectuado desde 2006 hasta 2017 demostró que el uso generalizado de la vacuna contra el VPH disminuye la incidencia del cáncer de cuello uterino, en especial cuando las mujeres que se vacunan son más jóvenes.

También se observó una reducción del 88% en el riesgo de desarrollar CCU en mujeres jóvenes inmunizadas antes de los 17 años y del 53% en las inmunizaciones entre los 17 y los 30 años, en comparación con las no vacunas. El CCU se diagnosticó en 19 mujeres vacunas y en 538 mujeres no vacunas durante el período de estudio.¹³

Como antecedente internacional, en España según Castellsauea et al.,¹⁴ destacan el impacto epidemiológico, sanitario y económico de la vacuna tetravalente (6 y 11, 16, 18) en las enfermedades asociadas al virus del papiloma humano. Los beneficios clínicos observados en los primeros años después de la implementación de los programas de vacunación estarían asociados a la prevención de las verrugas genitales asociadas a los tipos 6 y 11 del VPH.

Tino et al.¹⁵ Señalan que recientemente se han realizado estudios que demuestran que las vacunas bivalente y tetravalente son capaces de inducir inmunidad cruzada contra otros serotipos no vacunales específicamente contra los serotipos de VPH 31 y 45 aunque también se ha demostrado cobertura contra VPH 33, 35, 52.

Respecto a la inmunogenicidad en ese estudio de seguimiento a 10 años se demostró que el perfil cinético de las vacunas producía títulos de anticuerpos contra VPH 16 y 18 con un pico de respuesta y tasas de seroconversión cercanas al 100% un mes después de la última dosis, posteriormente una disminución entre 18 y 24 meses para finalmente alcanzar una meseta en cuanto a títulos de anticuerpos que se extendía hasta 120 meses; dicha meseta era significativamente más alta en aquellos pacientes que se vacunaron antes de los 15 años de edad.¹⁵

Pacientes que participaron en los estudios de vacunación contra el VPH y se encontraban embarazadas demostraron que la vacuna no se relaciona con anomalías congénitas ni resultados adversos durante o después del embarazo; sin embargo, se contraindica la aplicación de la vacuna en esta población y si por algún motivo la vacunación se inicia y la paciente queda embarazada, se recomienda esperar hasta el período postparto para continuar con las dosis faltantes¹⁵

Según Barnabas et al., 16 en su ensayo denominado KEN- SHE en Kenia en el 2018 y 2019 en cual se incluyeron a 2. 275 mujeres al azar sexualmente activas de 15 a 20 años que no habían recibido vacuna contra el VPH el estudio demostrado que una sola dosis de la vacuna contra el VPH tiene una eficacia cercana al 90%.

Los autores concluyen que la vacuna de dosis única de nonavalente o bivalente fue muy eficaz a los 8 meses para vacunación contra el VPH. La eficacia fue la misma que la de las de dosis múltiples y que este ensayo podría ayudar a la Organización Mundial de la Salud (OMS) para alcanzar un 90% de niñas vacunadas a los 15 años para el 2030 ya que una vacuna de dosis única simplificaría la logística y disminuiría los costos.¹⁶

Antecedentes nacionales

Como antecedente en Costa Rica, se encuentra un ensayo clínico aleatorizado de fase III Durante el 2011 proporciono datos de que una dosis de la vacuna contra el VPH podría proporcionar una protección duradera contra la infección por VPH. En el trabajo concluyó que: una sola dosis de la vacuna bivalente con nombre comercial Cervarix (protege contra subtipos 16 y 18) desarrollo una respuesta inmunológica eficaz y duradera con tres dosis de la vacuna.¹⁷

Los niveles de anticuerpos contra VPH 16 y VPH 18 en las mujeres tratadas con una dosis se mantuvieron constantes durante al menos siete años, aunque más bajos que los niveles provocados por tres dosis, fueron 9 veces más altos que los niveles provocados por

la infección natural. Lo que sugiere que la protección observada proporcionada por una sola dosis podría ser duradera¹⁷.

Otro ensayo en Costa Rica mostro resultados a largo plazo de la eficacia de la vacuna bivalente para prevenir la neoplasia intraepitelial cervical durante más de una década desde la vacunación inicial. El estudio aleatorizado doble ciego se empezó a realizar en el 2004 se incluyeron 7466 mujeres entre 18 a 25 años, de edad de dos comunidades costarricenses recibieron la vacuna bivalente (Cervarix) o una vacuna contra la hepatitis. Al cabo de años los investigadores ofrecieron la vacuna contra el VPH a las mujeres del grupo de control¹⁷.

Los autores señalan que este estudio ofrece nuevas vías para estudiar no solamente la eficacia de la vacuna sino el impacto de la vacunación en una población bien definida.

Si bien existen vacunas profilácticas contra el virus del papiloma (VPH) con una alta eficacia demostrada. Aun se siguen diagnosticando neoplasias intraepiteliales (NIC) en las mujeres sobre todo en aquellas que no han sido vacunas. Por esta razón se han realizado ensayos clínicos con nuevas vacunas terapéuticas frente a las lesiones cervicales grado II Y III causadas por subtipos oncogénicos del VPH.

Por su parte Harper et al.,¹⁸ señalan la eficacia y seguridad de la vacuna terapéutica Tipakinogen Sovacivec en un ensayo clínico de fase II aleatorizado, doble ciego donde se incluyeron 129 mujeres que habían tenido neoplasias intraepiteliales (CIN2/3) al azar a la vacuna y 63 a placebo. La resolución completa fue significativamente mayor en el grupo de la vacuna que el placebo. El aclaramiento del ADN viral fue mayor en el grupo de la vacuna en comparación con el placebo.

Los autores concluyen que las vacunas terapéuticas inmunológicas contra el VPH ofrecen potencial no quirúrgico para las mujeres con pre - cánceres de cuello de útero. Señalan que todos los tipos de VPH respondieron en algún grado a la vacuna. El objetivo principal del estudio fue evaluar la eficacia del ST para lograr una resolución histológica completa.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Virus del Papiloma Humano

El virus de papiloma humano es la infección de transmisión sexual (ITS) más frecuente, ocasiona lesiones benignas (condilomas anogenitales) como lesiones premalignas y diferentes cánceres²⁰. Es un virus de tipo ADN doble cadena perteneciente a la familia Papillomaviridae.

En general se adquiere por vía sexual pero también se puede contraer verticalmente de madre a hijo, por contacto con la mucosa cervical durante el parto, por vía transplacentaria y menos frecuentemente por transmisión horizontal durante la infancia.

El VPH pertenece a la familia Papillomaviridae, y son virus que generalmente infectan la piel y las mucosas. El género Papillomaviridae con potencial carcinogénico en el tracto genital son los alfa papilomas virus.

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) tiene una estrecha relación con el desarrollo de cáncer de cuello uterino. La vacunación es una estrategia preventiva en la reducción de la morbilidad por cáncer de cuello uterino, es allí donde toma relevancia la investigación al proporcionar información de cómo prevenir estas lesiones en estudio de los conocimientos y actitudes sobre la vacuna del Papiloma Virus Humano. Se ha demostrado que las vacunas basadas en partículas similares al virus del VPH inducen una excelente protección contra la infección con los tipos de VPH.²¹

2.2 Serotipos de VPH

Existen más de 100 diferentes tipos de VPH, que infectan diferentes superficies epiteliales, algunos infectan la piel y otros las mucosas. Más de 40 tipos de VPH pueden infectar superficies mucosas, como el epitelio orofaríngeo y el anogenital. Los tipos de VPH se encuentran divididos en subtipos de alto y bajo riesgo. Los subtipos de alto riesgo se consideran oncogénicos y los subtipos de bajo riesgo se consideran no oncogénicos²¹.

Estos mismos genotipos son los causantes también de la papilomatosis respiratoria recurrente (PRR). Esta es una enfermedad infrecuente, pero, sin embargo, la recurrencia de papilomas en vías respiratorias puede conducir a la muerte en los niños y adolescentes que la padecen.

Los genotipos del VPH se clasifican en genotipos de "alto riesgo oncogénico" (VPHAR) que comprenden los genotipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59, "probable/posible alto riesgo oncogénico" (VPH-PAR) (68, 26, 53, 64, 65, 66, 67, 69, 70, 73, 82)" y "bajo riesgo, no oncogénicos" (VPH-BR) siendo los más frecuentes entre estos últimos, el VPH6 y el VPH11³⁶.

Los VPH son virus presentan dentro de sus características morfológicas un tamaño muy pequeño, de aproximadamente 50-55 nanómetros de diámetro, sin envoltura y con una cápside icosaédrica formada por 72 capsómeros³⁶. Su genoma está constituido por ADN circular, de doble cadena, covalentemente cerrado, de un tamaño de 7500-8000 pares de bases.

2.2.1 Serotipos Relacionados con cáncer de cérvix

El virus se detecta en más del 97% de las CIN y carcinomas invasivos, principalmente los genotipos 16, 18, 31 y 45; la infección por el VPH tiene el mayor riesgo relativo para desarrollar lesiones premalignas, comparado con otros posibles factores de riesgo asociados³⁶.

La progresión de las lesiones está relacionada con el tipo de VPH 16, 18, 31 y 45 presente en la lesión; el desarrollo de un CIN de grado 3 (CIN3) está muy relacionado con la existencia anterior a dos años de una infección cervical crónica por VPH16 o VPH18; y existe asociación entre VPH y carcinomas de vulva, vagina, pene, ano y, en menor frecuencia, carcinomas de la cavidad oral, laringe, esófago y tracto respiratorio³⁶.

Las proteínas E1 y E2 están implicadas en la replicación vírica, formando un complejo esencial como activador transcripcional del genoma vírico. Las proteínas E6 y E7 juegan un papel central en la transformación maligna. Estas dos proteínas se unen a factores celulares con diferente afinidad según el genotipo vírico, que permite distinguir entre proteínas con alta capacidad oncogénica (VPH-AR) de otras con escaso o nulo poder transformante (VPH-BR)¹⁹.

Dentro del género Alfa-papillomavirus, hay cinco especies integradas totalmente por VPH de bajo riesgo y otros tipos indeterminados (especies 1, 3, 4, 8 y 10). Sin embargo, un VPH que es sin duda de bajo riesgo por sus características oncogénicas, el VPH 70, se encuentra dentro de una especie donde predominan los VPH de alto riesgo, la especie 7. Por lo tanto, las características filogenéticas no pueden predecir si un virus es de alto o bajo riesgo, debe existir una asociación del virus con el desarrollo de la enfermedad¹⁹.

2.3 Epidemiología

La infección por el VPH es considerada la ITS más común. Se estima que más de un 80% de las personas sexualmente activas contraerán la infección por VPH alguna vez en la vida. La máxima incidencia de dicha infección ocurre dentro de la primera década después del inicio sexual, generalmente entre las edades de 15 a 25 años estando íntimamente relacionada con el número de parejas y contactos sexuales²¹.

La infección es generalmente transitoria, consiguiéndose un aclaramiento habitualmente en menos de un año. Sin embargo, en pacientes con el sistema inmune deteriorado (pacientes con infección por el VIH o trasplantados) se ha descrito una mayor dificultad para la eliminación del virus, siendo así la infección más persistente (mediana de infección de 2 años). La infección es escasamente inmunógeno, por lo que la infección por un determinado genotipo no protege de las causadas por otros genotipos o incluso de reinfecciones ante la reexposición al virus²¹.

Esto conlleva que, en casos de múltiples contactos sexuales, puede existir un solapamiento entre aclaramientos y reinfecciones, condicionando una cronificación de la infección. Los principales grupos de riesgo para la infección por VPH son personas inmunodeprimidas y personas con un mayor número de contactos y parejas sexuales²¹.

En hombres que tienen sexo con hombres (HSH) se ha estimado una prevalencia de la infección por VPH a nivel anogenital del 63,9% (37,2% para los de alto riesgo), mientras que en HSH con infección por VIH es del 92,6% (73,5% para los de alto riesgo)⁹. A nivel oral, la prevalencia de la infección en HSH es del 17,3% (9,2% para alto riesgo) y en HSH con infección por VIH del 27,8% (11,1% para alto riesgo)²¹.

En la mayoría de los países industrializados la prevalencia de las infecciones por VPH en mujeres adultas jóvenes es tan alta como del 40 al 80% y la probabilidad de infectarse a lo largo de la vida de un 80-90%. La mayoría de estas infecciones desaparecen espontáneamente

sin mostrar ningún signo o síntoma clínicos. Las nuevas infecciones que aparecen a cualquier edad son benignas a menos que persista el virus.

2.4 Historia natural de la infección.

La historia natural de la infección por el VPH y los primeros pasos de la carcinogénesis cervical son bien conocidos por estudios prospectivos. El CCU es la etapa final poco frecuente de una infección en el cérvix no resuelta por el VPH, en la que persiste el ADN del VPH en muestras cervicales. Esta persistencia (más de dos años) en el cérvix es el evento necesario para el desarrollo de CCU¹¹.

La fracción de portadores persistentes de VPH en la edad media se estima en un rango del 4 al 10% y estas mujeres son el verdadero grupo de alto riesgo para el CCU y probablemente para cualquier otro tipo de cáncer relacionado con el VPH. Los factores endógenos y exógenos subyacentes que impulsan el proceso de persistencia de la infección aún no están claros.¹⁹

No obstante, se ha documentado que la infección comienza con la llegada del VPH a la capa basal a través de micro traumas que comprometen la barrera epitelial. El genoma del VPH se mantiene en un número bajo de copias en las células basales del huésped infectadas. Tras la diferenciación de las células epiteliales, el virus se replica a un alto número de copias y expresa los genes de la cápside (L1 y L2), lo que resulta en la producción de nuevos viriones de progenie que se liberan desde la superficie epitelial¹⁷.

La mayoría de las infecciones son transitorias y se eliminarán en una media de 8 meses, sin embargo, se puede hacer persistente cuando la infección se prolonga durante más de 2 años. Para la persistencia, el VPH necesita infectar células basales que muestran características similares a las células madre que aún son capaces de proliferar. Este fenómeno es mucho menos común en los tipos de bajo riesgo de VPH¹⁷.

Las zonas de transición epitelial, como el endo/ectocervix y las uniones anorrectales, son regiones más susceptibles a la carcinogénesis por los tipos de VPH de alto riesgo. Los genotipos de alto riesgo son más propensos a activar la proliferación celular en capas basales y diferenciadas que promueven la transición de una infección productiva a una infección, que no puede completar el ciclo replicativo viral, pero puede activar varias vías esenciales para la transformación epitelial. El aumento de la capacidad oncogénica de los genotipos de alto riesgo, y particularmente del tipo VPH 16, reside en la actividad de las onco-proteínas E6 y E7¹².

Aunque la actividad E6 y E7 está presente en los tipos de alto y bajo riesgo, su papel en los tipos de bajo riesgo se limita a aumentar la capacidad y la producción viral y es en gran medida insuficiente para desencadenar el desarrollo de lesiones preneoplásicas y cáncer¹⁶. Los genotipos de VPH de alto riesgo han desarrollado varios mecanismos para evitar la respuesta inmune del huésped, que es importante para la persistencia viral y la progresión a enfermedades neoplásicas asociadas al VPH. Una de las primeras estrategias para evitar la detección es mantener un perfil muy bajo¹⁹.

El ciclo del VPH es exclusivamente intraepitelial y no lítico, por lo que evita la señal proinflamatoria asociada. Como resultado, el reclutamiento de células presentadoras de antígenos, como las células de Langerhans, y la liberación de citoquinas que median la respuesta inmune están ausentes o son muy bajas después de la infección por VPH. Otros mecanismos de la evasión inmunológica del VPH incluyen la regulación de la señalización del interferón, la inhibición de las células de Langerhans por la actividad de E6 y E7, la inhibición de las moléculas de adherencia, como la CDH1, y la modulación de las vías de señalización intracelular²¹.

El papiloma virus parece requerir al menos una micro abrasión de la continuidad epitelial, para lograr la infección de las células basales epiteliales, la unión inicial del VPH se da a la membrana basal expuesta, donde se encuentra posteriormente con células que migran para recubrir la lesión²¹.

La zona de transformación del epitelio cervical es especialmente susceptible a la progresión carcinogénica, al igual que lo es la zona de transición anal, pero no parece ser especialmente susceptible a la infección. Una vez infectadas las células basales, y establecida la replicación autonómica del virus dentro del núcleo celular, el ciclo de vida del virus progresa de manera sinérgica junto con la diferenciación celular²¹.

Los genes virales tempranos E6 y E7, necesarios en el proceso de transformación maligna se presentan tanto en las capas profundas como en las superficiales del epitelio escamoso estratificado. Si se da la integración del genoma viral al de la célula hospedera, se produce un paso importante en el tumor génesis ya que se favorece la disrupción de los genes E1/E2 que cumplen una función regulatoria, lo que produce una sobreproducción de las proteínas E6 y E7²¹.

Por su parte las proteínas tardías del VPH L1 y L2 responsables de la formación de la cápside viral, se producen y ensamblan en los viriones altamente inmunogénicos en la capa más superficial del epitelio, lejos del sitio principal de vigilancia inmunológica en la submucosa²¹. Al infectar primero la primera capa del epitelio cervical y al carecer de fase viré-mica el VPH se aísla de las células inmunológicas circulantes durante el período de establecimiento de la infección.

Su método de replicación no-lítico limita la respuesta innata inmune que ocurriría de manera normal ante la muerte celular, junto con el hecho de que las proteínas virales no se expresan en altos niveles hasta las capas más superficiales del epitelio. Todo esto resulta en una respuesta inmune adaptativa retrasada y favorecimiento de la infección viral²¹.

2.5 Factores de Riesgo

Se identifica el fumado como factor de riesgo ya que se ha demostrado que las mujeres que fuman tienen casi el doble de probabilidades de padecer cáncer de cuello uterino en comparación con las no fumadoras. Se han detectado subproductos del tabaco en la

mucosidad cervical de mujeres fumadoras, en las pruebas citológicas. Además, fumar hace que el sistema inmunitario sea menos eficaz en combatir las infecciones con VPH¹.

Otro factor de riesgo son los antecedentes sexuales. Muy probablemente el riesgo se vea afectado cuando hay un aumento de las posibilidades de exposición al VPH. Como por ejemplo ser sexualmente activo a una edad temprana (especialmente los menores de 18 años), tener muchas parejas sexuales, o tener una pareja que se considera de alto riesgo (alguien con infección por VPH o que tiene muchas parejas sexuales)¹.

Muchas mujeres con bajos ingresos no tienen acceso fácil a servicios adecuados de atención a la salud, incluyendo la detección del cáncer de cuello uterino con pruebas de Papanicolaou o de detección del VPH. Esto significa que es posible que no se hagan las pruebas de detección ni reciban tratamiento para pre - cánceres de cuello uterino¹⁷.

Además, tienen un riesgo más alto de cáncer de cuello uterino son aquellas que reciben medicamentos para suprimir la respuesta inmune, como aquellas mujeres que reciben tratamiento para una enfermedad autoinmune (en la cual el sistema inmunitario identifica a los propios tejidos del cuerpo como extraños, atacándolos como haría en el caso de un germen) o aquéllas que han tenido un trasplante de órgano¹⁷.

El riesgo adenocarcinoma de células claras relacionado con dietilestilbestrol es mayor en mujeres cuyas madres tomaron el medicamento durante las primeras 16 semanas de embarazo. La edad promedio de las mujeres diagnosticadas con adenocarcinoma de células claras relacionado con el dietilestilbestrol es 19 años. El adenocarcinoma es más común en la vagina que en el cuello uterino⁴.

2.6. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la infección genital por el VPH son variables desde estados asintomáticos con resolución espontánea hasta la presentación de procesos cancerígenos. Dentro de las manifestaciones clínicas comunes destacan los condilomas acuminados, también llamados popularmente como verrugas genitales o anogenitales.

Son lesiones proliferativas benignas, generalmente múltiples, de color rosado o blanco-grisáceo, a veces pigmentadas, en cuya superficie se aprecian proyecciones filiformes o papilomatosas. Por lo general son lesiones exofíticas, sésiles o pediculadas, pero también presentarse de forma aplanadas⁴.

La localización más común en las lesiones por VPH son la región anogenital, las cuales corresponden a las zonas de mayor traumatismo durante el acto sexual. Pueden aparecer también en pubis, regiones inguinales, perineales y perianales e incluso se han llegado a observar en el canal anal, meato uretral, vagina, cérvix y cavidad oral. Los condilomas perianales son especialmente comunes en “Hombres que tienen Sexo con Hombres” (HSH)⁴.

El tamaño de las lesiones suele ser variable, desde pocos milímetros hasta varios centímetros. Su evolución es impredecible, tiene que crecer rápidamente hasta llegar a dimensiones considerables o en el mejor de los casos puede estabilizarse y reducirse espontáneamente hasta desaparecer por completo. Datos de estudios aleatorizados controlados con placebo indican que en las lesiones no tratadas la remisión espontánea ocurre hasta en un 10-20% a los 3-4 meses⁴.

Normalmente estas lesiones son asintomáticas, no obstante, si son de gran tamaño y numerosas cantidades pueden causar prurito ocasional, exudación e incluso ocasionalmente sangrado. Su importancia reside en gran parte en que favorecen la transmisión del VPH y de otras infecciones (incluyendo la infección por VIH)⁴.

Dentro del amplio espectro de manifestaciones del VPH las lesiones proliferativas malignas, consideradas precursores directos de gran cantidad de carcinomas escamosos. Se localizan principalmente en cuello de útero y ano, no obstante, también pueden localizarse en vulva, pene, periné y cavidad oral⁴.

Debido a la localización estas lesiones no son visibles habitualmente a simple vista, sino que requieren el uso de microscopios y tinciones específicas por ejemplo con la aplicación de ácido acético y Lugol, realizadas por clínicos experimentados para su diagnóstico. Dichas lesiones son totalmente asintomáticas. Afectan particularmente a mujeres adultas entre 30 y 50 años, de edad ⁴.

Cabe destacar que existen otras manifestaciones de la infección por VPH extra genitales cuyo mecanismo de transmisión no es por contacto sexual. Las verrugas cutáneas, que incluyen las verrugas vulgares, plantares y planas, son unas de las lesiones más frecuentes ⁴.

Son lesiones epiteliales benignas, cuyas características incluyen ser circunscritas y pequeñas, estas pueden asentar en cualquier parte de la superficie cutánea, aunque predominan en las manos, en las plantas de los pies o en la cara y cuello. Afectan con más frecuencia a niños pequeños y adultos jóvenes, y se transmiten por contacto directo⁴.

2.7 Diagnóstico de VPH

La citología o tinción de Papanicolau, marcador subrogado de infección por el VPH, existen en el mercado innumerables pruebas directas para la detección de la presencia del virus en muestras cervicales. La mayoría se basan en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a tiempo real, amplificación de señal o detección de la presencia del ARN mensajero de los oncogenes E6 y E7⁴.

Sin embargo, la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado únicamente 4 pruebas para su utilización en el cribado del CCU y en la práctica clínica. Casi todas están

automatizadas, son muy reproducibles y tienen una elevada sensibilidad para detectar la presencia del virus en mujeres con lesiones premalignas⁴.

2.8 Tratamiento de las lesiones intraepiteliales cervicales

2.8.1 Métodos es cisionales y destructivos

Desde la descripción del tratamiento de las neoplasias intraepiteliales cervicales (CIN) mediante el asa de diatermia, ésta se ha convertido en pocos años en la técnica de elección para el tratamiento de neoplasias cervicales, ya que reúne en sí misma las ventajas de la inocuidad comparable a la de las técnicas destructivas locales, así como la de permitir el estudio histológico del tejido¹⁰.

Toda lesión de alto grado diagnosticada por biopsia debe ser tratada para evitar su progresión. Sin embargo, no hay un acuerdo total sobre cuál es la mejor conducta, observación o tratamiento, en las mujeres jóvenes con diagnóstico histológico de neoplasia intraepitelial cervical de grado 1 (CIN1). Existen distintos tipos de tratamiento, que se dividen en dos grupos¹⁰.

- Destructivos: producen una destrucción física de la lesión, por tanto, no se puede obtener tejido para posterior estudio histológico. Dentro de este grupo se encuentran la termo coagulación, electrocoagulación, criocoagulación y vaporización con láser de CO2.
- Es cisionales: extirpan la lesión y se puede obtener muestra para estudio histológico, por tanto, permite descartar la presencia de micro invasión o invasión cervical. Dentro de este grupo se encuentran la conización y la histerectomía¹⁰.

Hay algunas razones que justifican elegir uno u otro tipo de tratamiento, destructivo o escisional, en un caso concreto. En general, en las mujeres con diagnóstico histológico de una lesión de alto grado (CIN 2/3) se aconseja un tratamiento escisional, preferentemente mediante asa de diatermia, para descartar así una eventual micro invasión inesperada, presente en el 1% de los casos¹⁰.

Por otra parte, el riesgo de enfermedad persistente se relaciona con el tamaño de la lesión y no con su grado, por ello las lesiones que afectan más de dos cuadrantes del exocérnix deben ser tratadas mediante conización y realizar un seguimiento adecuado. Asimismo, la histerectomía no está, en absoluto, justificada como tratamiento primario de las lesiones intraepiteliales. Sólo se indicaría cuando hay patología asociada, en general miomas o prolapso uterino. Una indicación poco frecuente en la postmenopausia es la atrofia vaginal con útero pequeño, en la cual puede ser dificultoso realizar una conización, descartado a ser posible un eventual carcinoma invasor mediante legrado¹¹.

La conización con asa de diatermia se considera uno de los métodos escisionales más utilizado actualmente en la práctica clínica. Consiste en la exéresis de toda la zona de transformación cervical (zona límite entre el epitelio escamoso y columnar), incluyendo la lesión. Se considera un método seguro y eficaz.

La escisión con asa de diatermia se utiliza desde 1984 para la toma de biopsias con fines diagnósticos, pero no fue hasta 1989 cuando se propuso la técnica con finalidad terapéutica al incorporar asas de mayor tamaño que permiten la exéresis de toda la zona de transformación (LLETZ, large loop excision of the transformation zone)¹¹.

Un estudio reciente, compara la efectividad de la conización en lesiones cervicales mediante escisión quirúrgica con dos procedimientos, asa de Trucone y asa de diatermia, si bien ambas son efectivas, se observaron diferencias significativas a favor del asa de Trucone, en cuanto a menor tiempo quirúrgico, menor afectación de los bordes y menor frecuencia de recidivas. Conociendo la historia natural de las lesiones intraepiteliales, las opciones a realizar dependerán del tipo de lesión¹¹.

CIN 1: la mayoría de estas lesiones regresan espontáneamente, por ello el tratamiento recomendado es la observación y seguimiento. Deben cumplirse los siguientes requisitos: edad inferior a 40 años, citología concordante, colposcopia satisfactoria con cambios menores, ausencia de inmunosupresión, no sospecha de lesión glandular y garantía de seguimiento. El control de los pacientes se realiza mediante monitorización de citología cada

seis meses y detección de VPH anual, para detectar la presencia o no de infección persistente. Los casos persistentes requieren un seguimiento individualizado¹¹.

CIN 2/3: se realiza un tratamiento escisional. Solamente aquellos casos que reúnan los siguientes requisitos deben ser candidatos a un tratamiento destructivo: citología, colposcopia y biopsias concordantes, lesión totalmente visible, estudio endocervical negativo, invasión y alteraciones glandulares no sospechadas y garantía de seguimiento. El seguimiento de los pacientes se realiza siempre mediante estudio cito-colposcópico, además se realiza la detección de VPH a los 6 meses postratamiento como marcador predictor de recidiva¹¹.

2.8.2. Tratamientos actuales para lesiones con dilo matosas asociadas a la infección de VPH

El manejo contemporáneo de las lesiones depende de la extensión del cuadro clínico del paciente, del tiempo de evolución, de la forma clínica, del estado inmunológico del paciente y del deseo por parte del paciente de someterse a tratamiento, el objetivo principal del tratamiento es remover las lesiones clínicas presentes²⁴.

Los conocimientos actuales permiten evidenciar que con los tratamientos disponibles se disminuye posiblemente la capacidad del agente patógeno para invadir el organismo y provocar una infección, pero no hay certeza de su erradicación. La existencia de múltiples modalidades terapéuticas refleja la ausencia de un tratamiento antiviral eficaz y definitivo²⁴.

Cualquiera de estos métodos debería cambiarse por otra opción terapéutica de no haber modificaciones a las 3 a 6 sesiones de haber comenzado a utilizarse o si sus efectos locales fueran bastante agresivos ocasionando algún tipo de quemadura importante o despegamientos ampollares, poniendo en riesgo la continuidad del tratamiento por parte del enfermo. Asimismo, se pueden emplear métodos combinados en las presentaciones clínicas más severas²⁴.

La gama de opciones terapéuticas incluye aquellas que se realizan en consultorio médico, también las opciones que se le pueden brindar al paciente para que aplique el tratamiento en casa, debido a su fácil manejo y aquellos tratamientos invasivos en casos más severos, generalmente debido a la extensión de la lesión que requieren la realización de este en un quirófano²⁴.

2.8.3. Tratamientos realizados por el médico:

Una de las opciones más utilizadas es el uso de Podofilina al 25- 50% en tintura de Benjuí. Su efecto radica en su poder citotóxico. Puede producir irritación local y ulceración. La aplicación debe realizarse semanalmente. Se necesitan varias sesiones. Se debe higienizar a las 4 horas posteriores de su aplicación y se encuentra completamente contraindicado en el embarazo⁴.

Otra opción es el uso de Tricloroacético al 50%, 70%, 90%. Produce destrucción de la queratina. Puede producir irritación local y ulceración. Debe aplicarse de manera semanal, puntual sobre las lesiones. Se puede utilizar durante el período de embarazo. Evitar el uso en zona muy cercana a orificio anal por la posibilidad de cicatrización retráctil²⁴.

Además de las dos opciones previamente mencionadas se cuenta con Interferón: se han utilizado sus variaciones como interferón (IFN)-alfa, beta y gamma los cuales se consideran debido a los buenos resultados como monoterapia o en combinación con otros tratamientos tradicionales tales como crioterapia, cirugía. Se pueden utilizar en forma intra lesional, sistémica o regional. Restringen su uso sus efectos adversos⁴.

2.8.4. Tratamientos aplicados por el paciente:

La utilización de Podofilotoxina al 0,5% en solución o gel, ambas con opción de aplicación sencilla. Derivado de la podofilina con menor riesgo de toxicidad. Su mecanismo más importante es que produce irritación local. Se debe aplicar dos veces por día durante tres

días, seguido por 4-7 días sin tratamiento. Este ciclo puede ser repetido, si es necesario, hasta cuatro veces. No se utiliza en la embarazada⁴.

Dentro de las opciones de más seguras de tratamiento en casa está el Imiquimod al 5% y al 3,75% en crema. Es un Inmunomodulador con efecto antiviral y antitumoral. Puede producir eritema, erosión, excoriación, descamación y edema, la recomendación del prospecto indica que al 5% se coloca una vez por día durante 6 a 10 horas, 3 veces por semana por 16 semanas al 3,75% se usa en forma diaria. Si bien se utiliza en niños, no se conoce su seguridad en menores de 18 años ni en embarazadas⁴.

Otro tratamiento es el 5-fluoruracilo al 5% en crema es de fácil aplicación. Sin embargo, es un antimetabolito con efecto quimioterapéutico, por lo que es poco tolerado. En muchas ocasiones puede producir ardor, dolor, edema, ulceraciones locales. Se aplica 1 a 2 veces por semana, durante 4 a 8 horas por 3 a 8 semanas.

El 5-fluoruracilo: se ha utilizado en forma tópica en especial en aquellas verrugas ubicadas en las mucosas del conducto anal y la genitourinaria. Los mejores resultados se obtuvieron en los condilomas ubicados en el meato urinario. En algunas ocasiones 2 o más métodos podrán alternarse o combinarse para un mejor resultado terapéutico⁴.

2.8.5. Métodos destructivos físicos realizados por el médico.

Criocirugía en la mayoría de las ocasiones puede producir síntomas como eritema, ardor, edema, ampollas y dolor. La aplicación se debe realizar semanal o quincenal, según extensión, severidad de las lesiones y tolerancia del paciente⁴.

Extirpación quirúrgica, afeitado, electrocoagulación, radiofrecuencia o láser CO2. Puede producir cicatrices hipertróficas y dolor. Una única sesión puede ser efectiva, pero requieren anestesia local o general. A nivel perianal, se evaluarán los diferentes métodos de acuerdo con la extensión y compromiso de los diferentes epitelios de la zona⁴.

Ácido Tricloroacético. Se debe aplicar en forma puntual sobre las lesiones. Se utiliza al 50-70-90% semanal. Podofilino 25-50% se aplica directamente sobre las verrugas. Su efecto irritante afecta también la mucosa anal circundante, por lo que el enfermo deberá efectuar una ducha perineal abundante luego de 30 a 60 minutos de efectuada la topicación para minimizar estos fenómenos indeseables. Los resultados son limitados, se ha reportado hasta un 70% de recaída⁴.

Imiquimod: en general ofrece buenos resultados. El 5-fluoruracilo se ha utilizado en forma tópica como crema al 5%, en especial en aquellas verrugas ubicadas en las mucosas del conducto anal⁴.

Crioterapia con nitrógeno líquido: Técnica (Espray) aerosol con Nitrógeno Líquido: 1 a 3 ciclos con tiempos de congelación de 5-15 segundos. Lesiones de HPV genito-anal malignas:(Criterio Oncológico) Técnica de Spray con Nitrógeno Líquido: 1 a 3 ciclos de congelación de 1 minuto o más y de descongelación de 3 minutos.

La electrocoagulación con la obtención de una porción de material para estudio histopatológico es el patrón oro en el tratamiento de los condilomas acuminados. Sus desventajas principales son, por supuesto, el dolor ulterior y la necesidad de efectuarlo con algún método anestésico, generalmente regional⁴.

No obstante, la afectación del anodermo no involucrado por la enfermedad es nula o casi nula. El objetivo de este método es el de producir una quemadura de primero y/o segundo grado (superficial) sobre el condiloma, además de la resección de un fragmento de estos. Si la quemadura no es más profunda de lo necesario, el dolor postoperatorio puede manejarse con medicamentos como AINES⁴.

El paciente debe efectuar baños de asiento y concurrir al control semanalmente. Una de las complicaciones que puede sobrevenir es la estenosis anal, particularmente en aquellos casos en que el área tratada es muy extensa. La eliminación completa de los condilomas se logra en una sola sesión en más del 80% de los casos, y la recidiva de estos es menor al 30%.

El desarrollo de los equipos quirúrgicos con láser no se ha difundido debido a los elevados costos y a que no se han demostrado ventajas en relación con la cirugía convencional con tijeras y/o electrobisturí²⁴.

La recaída de los condilomas parece deberse a persistencia del virus (ADN viral) luego del tratamiento, por esta razón es que en algunos casos se ha intentado añadir al tratamiento realizado algún método adyuvante de tipo inmunológico, como la inyección local de interferón o la aplicación tópica de imiquimod al 5%²⁴.

2.8.6. El tratamiento durante el embarazo

Embarazo causa de forma fisiológica inmunodepresión y la vaso-congestión vulvar producto al aumento de la presión por peso que se ejerce sobre el sitio lo cual favorece el crecimiento de los condilomas. Solo si el tamaño de estos dificulta el parto por vía baja se deberá recurrir a la cesárea. Las modalidades terapéuticas que pueden indicarse son el ácido tricloroacético, criocirugía, cirugía y laserterapia siempre bajo indicación médica y brindando la información completa de cada medicamento aplicado y cada opción terapéutica²⁴.

2.9. Seguimiento postratamiento de lesiones

Aunque los porcentajes de éxito de los tratamientos actuales son superiores al 95%, el seguimiento postratamiento es necesario. Las mujeres tratadas por cualquier lesión intraepitelial cervical (CIN) presentan un riesgo de desarrollar un cáncer invasor 5 veces mayor que el de la población general, y éste puede aparecer en un período de 10 a 20 años posterior del tratamiento²³.

El riesgo de recurrencia es mayor durante los dos primeros años postratamiento, si bien este riesgo se incrementa en las dos siguientes décadas. Se han propuesto diferentes protocolos de seguimiento postratamiento, si bien en la mayoría de ellos se recomienda hacer

citología y colposcopia cada 6 meses, y determinación de VPH a los 6-12 meses. En caso de dos citologías consecutivas negativas, el paciente puede volver al cribado normal²³.

La sensibilidad del test de VPH para detectar lesión persistente o recurrente alcanza el 90% a los 6 meses postratamiento y se mantiene así hasta los 24 meses. Los pacientes con persistencia de VPH (especialmente el VPH 16) después de la conización tienen un riesgo del 40% de CIN 2+ en los dos años siguientes. Diferentes factores se han asociado a un mayor riesgo de persistencia o recurrencia de la infección postratamiento, entre los que destacan: tamaño de la lesión, estado inmunológico, edad del paciente, persistencia de infección por VPH y afectación de los márgenes quirúrgicos²³.

La afectación de los márgenes quirúrgicos no es sinónimo de enfermedad residual, ya que en muchos casos pueden ser consecuencia de la respuesta inflamatoria de la herida o por el efecto de la temperatura durante el procedimiento escisional del asa de diatermia. La conducta ante márgenes afectos es el seguimiento mediante controles citológicos y test de VPH. En caso de persistencia o recidiva está indicada una segunda conización²³.

2.10. Estrategias preventivas frente al VPH

Según Arouca²² la intervención disciplinaria en la salud se divide en dos períodos: prepatogénico y período patogénico. El período prepatogénico comprende la prevención primaria y la promoción de la salud que son las medidas profilácticas que se toman para prevenir la enfermedad, así como la disminución de factores de riesgo.

En este sentido, el rol del profesional en salud es promover los programas de vacunación en adolescentes. En cuanto al periodo patogénico la prevención secundaria se realiza la detección de la enfermedad mediante tamizajes como lo es la citología vaginal y un diagnóstico precoz. En la prevención terciaria se brinda manejo de la enfermedad y rehabilitación

Tejeda et al.²³ mencionan que se requiere seguir detectando las lesiones precursoras de cáncer de cérvix en aquellas mujeres que han recibido la vacuna de igual forma, ya que existen muchos serotipos oncogénicos del VPH y aunque los principales responsables de producir cáncer de cérvix son el genotipo 16 y 18 contra los que protege la vacuna no se debe descartar la posibilidad de contraer los otros serotipos oncogénicos.

Por su parte también señalan la importancia de seguir con los tamizajes de cáncer de cérvix como la toma de las citologías en mujeres que no han sido vacunadas o en las que ya se vacunaron, pero ya estaban infectadas con el virus, ya que la vacuna es una medida profiláctica y no una medida terapéutica. Quiere decir que si ya existen lesiones por el virus la vacuna no tiene ningún efecto sobre las mismas²³.

2.10. 1. Prevención primaria

El cáncer es una enfermedad multifactorial debida al efecto combinado de factores genéticos y factores externos (estilos de vida y ambientales). El tabaco es la principal causa de cáncer y de muerte por cáncer. La exposición a carcinógenos ocupacionales, la contaminación atmosférica, los agentes infecciosos, aspectos de la vida sexual y reproductiva y el nivel socioeconómico. Las desigualdades socioeconómicas influyen, sin duda, adicionalmente se ha demostrado que el control dietético, el control del peso y la actividad física, puede prevenir un tercio de los cánceres más comunes.

Las intervenciones primarias dirigidas a la reducción de los factores de riesgo disminuyen consecutivamente también el riesgo de enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades asociadas a estos mismos factores de riesgo, lo cual incrementa la importancia de la atención primaria ya que es el nivel asistencial mejor ubicado para recomendar intervenciones de prevención primaria del cáncer¹⁶.

Las mediaciones sobre el estilo de vida se pueden examinar en las recomendaciones del grupo de profesionales de atención primaria, se debe además gestionar la consulta de forma

integral para que estas intervenciones se puedan realizar de manera eficiente dentro del contexto de una práctica clínica.

Además de la promoción de la salud física como prevención primaria en el caso del cáncer de cérvix se ha demostrado que el tamizaje con Papanicolaou para la detección temprana juega un papel importante en mujeres que se realizan de forma periódica y según recomendación del especialista¹⁶.

La citología mediante la técnica de Papanicolaou la cual es fundamental en el tamizaje contribuye de forma determinante en la reducción de la morbilidad y mortalidad por cáncer de cuello uterino en más de un 75% en poblaciones donde esta se utiliza de forma sistemática y continua.

En mujeres entre los 21-29 años, de edad, se recomienda la citología cada 3 años, las pruebas de VPH no deben realizarse en este grupo etario. Las mujeres de 30 años y mayores deben someterse a detección con citología y pruebas concurrentes de VPH cada 5 años, o citología sola cada 3 años. En cuanto a la discontinuidad de la detección se debe detener en mujeres mayores de 65 años con resultados negativos consecutivos en los últimos 10 años¹⁶.

2.10.2. Prevención secundaria

El objetivo del tamizaje es detectar el cáncer antes de que se manifieste clínicamente, con la capacidad de poder ofrecer un tratamiento precoz y aportar beneficios a las personas en términos de reducción de la mortalidad y aumento de la calidad de vida. Sin embargo, el cribado no tiene factores de riesgos, principalmente falsos positivos y exposición a pruebas adicionales innecesarias, falsos negativos (falsa seguridad), sobre diagnóstico y sobre tratamiento de lesiones indolentes³⁶. La decisión informada del paciente sobre la realización de un cribado debe incluir información sobre los beneficios y los riesgos así sean escasos.

Los valores y preferencias personales son clave a la hora de tomar una decisión. Asimismo, el coste de los cribados no debería ser una carga onerosa para el sistema de salud. El sobrediagnóstico es un término reciente, como el diagnóstico de una condición/enfermedad que nunca causaría síntomas en la vida de la persona. La enfermedad se detecta correctamente, pero el diagnóstico es irrelevante³⁴.

El sobrediagnóstico del cáncer es consecuencia de la no progresión tumoral o bien de la mortalidad competitiva debida a otras causas (el paciente muere a consecuencia de otra enfermedad antes de que el cáncer haya causado síntomas)³⁶.

Las indicaciones para realiza la colposcopia son: Anormalidades en el frotis citológico cervical o en la prueba de VPH, Cuello uterino anormal en sentido clínico o con apariencia sospechosa, Hemorragia intermenstrual o poscoital sin explicación, Neoplasia vulvar o vaginal, Antecedentes de exposición al dietilbestrol (DES) dentro del útero. Es necesario realizar una biopsia en las áreas de anormalidad³⁶.

2 .11. Vacunas frente al VPH

Las vacunas del VPH al igual que las demás vacunas, actúan como protectores contra infecciones virales, estimulando al organismo a fabricar anticuerpos que en encuentros futuros con VPH se puedan unir al virus e impedir que las células se infecten²³.

Las vacunas VLP están compuestas únicamente por la proteína L1, un componente principal de la cápside viral del VPH. Estas vacunas provocan inmunidad tanto celular como humoral después de completar el regimiento de vacunas, pero no se han identificado correlatos de protección a largo plazo²².

La vacuna nonavalente administrada desde los 9 - 13 años que ayuda a proteger a mujeres y hombres contra las afecciones genitales y los cánceres ocasionados por 9 tipos de Virus del Papiloma Humano (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58), siendo estos los causantes en

su mayoría del 90% de los casos de cáncer contenidos en la vacuna y el desarrollo de lesiones precancerosas²².

La vacuna tetravalente contra el VPH 4 actúa previniendo la infección por parte de cuatro tipos de VPH los tipos 16 y 18 y los tipos 6 y 11. Protege contra la infección, el desarrollo de lesiones precancerosas de cérvix, vulva, vagina y ano. La VPH4 no tiene efecto terapéutico en la enfermedad establecida por VPH, lo que significa que no trata condiciones o enfermedad previa relacionadas con la infección por VPH. Se ha demostrado que la vacuna también provee protección cruzada contra la infección y enfermedad causada por los subtipos 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH, los cuales no se incluyen dentro de la vacuna²¹.

El intervalo mínimo entre la dosis 1 y 2 es de al menos un mes y de 3 meses. Es no infecciosa y no oncogénica, y no contiene Thimerosal, mercurio ni ADN viral. Al parecer el mecanismo de acción de la vacuna es mediado por la producción de altos títulos de anticuerpos neutralizantes que pueden ser trasudados en la secreción cervical y se encuentran presentes en los sitios de micro lesión necesarios para la infección inicial²¹.

La diferencia entre la vacuna nonavalente, radica en que además de los 4 tipos de VPH incluidos en la vacuna tetravalente, contiene VLP de VPH31, 33, 45, 52 y 58, responsables de un porcentaje adicional de casos de cáncer de cuello uterino.²³

Las vacunas han demostrado también su eficacia en la prevención de otras lesiones preneoplásicas del tracto genital femenino, y la vacuna tetravalente de las verrugas genitales y del cáncer de ano en ambos sexos. Además, es muy probable que estas vacunas tengan un efecto protector frente al resto de lesiones neoplásicas asociadas a VPH²⁴.

2.12 Tipos de vacunas frente al VPH

La vacunación profiláctica frente a la infección por VPH, al evitar la infección persistente constituye la mejor estrategia preventiva frente a las neoplasias y verrugas anogenitales²⁰. Las vacunas frente a VPH actualmente disponibles están compuestas por

partículas similares al virus (VLP) obtenidas por recombinación genética. Las VLP conforman una estructura similar a la cápside del virus que induce el desarrollo de anticuerpos neutralizantes protectores frente al virus auténtico.

Son tres las vacunas profilácticas registradas y autorizadas por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y (FDA); son la vacuna bivalente Cervarix® (VPH-2), la vacuna tetravalente Gardasil® (VPH-4) y por último la vacuna nonavalente Gardasil® (VPH-9). La diferencia fundamental entre las 3 vacunas son las partículas similares al virus que contienen²⁰.

2.12.1 Gardasil

La vacuna está indicada para proteger las enfermedades causadas por los PVH tipos 6, 11, 16 y 18. Gardasil no se emplea para el manejo de enfermedades relacionadas con el VPH, ésta no tendrá ningún resultado en personas que ya adquirieron una infección permanente o enfermedades asociadas a cualquiera de los tipos del PVH de la vacuna; Aun así, en individuos que ya adquirieron uno o más de los tipos del PVH²⁶.

Gardasil puede preservar todavía ante otras enfermedades asociadas a los otros tipos del PVH de la vacuna. Gardasil estimula la producción de anticuerpos específicos y se ha demostrado en estudios clínicos que previene enfermedades concernientes con PVH 6, 11, 16 y 18 en mujeres de 16-45 años, de edad y en hombres de 16-26 años, de edad, esta vacuna también estimula a que se dé la producción de anticuerpos específicos en niños/niñas y adolescentes de 9 a 15 años de edad²⁶.

La indicación para vacuna Gardasil está indicada desde los 9 hasta los 13 años con el fin de evitar posibles lesiones cérvico uterinos y vulvovaginales, también ayuda a prever el cáncer de 23 cérvix vinculados con los genotipos 6,11, 16 y 18 del Papiloma Virus Humano.

La efectividad según estudios de la vacuna Gardasil en más de 21,000 niñas y mujeres a nivel mundial, no se registraron muertes a causa de ésta y ningún efecto adverso grave, el

efecto adverso más común fue un dolor en la zona donde fue aplicada la vacuna. La Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) ha establecido que esta vacuna es indiscutiblemente eficaz para las mujeres y niñas de 9 a 26 años de edad²⁶.

Gardasil evade la infección por dos de los tipos oncogénicos más relevantes del Papiloma Virus Humano (PVH), tipos 16 y 18 aproximadamente el 70% de los casos de cáncer de cérvix está ligado con estos dos tipos del PVH, esta vacuna también resguarda contra dos tipos del PVH que no son causantes de cáncer tipos 6 y 11, pero sí son causantes de aproximadamente 90% de las verrugas genitales²⁶.

2.12.2. Gardasil 9

Está indicada para niños/as y adolescentes a partir de los 9 años, de edad y en adultos, se recomienda administrar para proteger frente a infecciones y patologías causadas por los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 del Papiloma Virus Humano (PVH), estas enfermedades implican lesiones precancerosas y cánceres de los genitales femeninos (cuello de útero, vulva y vagina); lesiones u heridas precancerosas y cánceres del ano y, verrugas genitales en hombres y mujeres²⁷.

Gardasil 9 ha sido investigada en varones y féminas de 9 a 26 años de edad, está directamente recomendada en su prevención de estas afecciones u patologías, esta vacuna no está indicada para el tratamiento de las enfermedades vinculados con el PVH; Gardasil 9 no presenta ningún resultado positivo en personas que ya tienen una infección recurrente o enfermedad que se asocie a cualquiera de los tipos del PVH de la vacuna; a pesar de ello, en individuos que ya están infectados con uno o más de los prototipos del PVH, pueden proteger o defender todavía aun frente a las enfermedades asociadas a los otros tipos del PVH de la vacuna.²⁷.

Cuando una persona es vacunada con Gardasil 9, el sistema inmunológico estimula e incentiva a producir anticuerpos contra los 9 tipos de PVH que contiene esta vacuna, para colaborar en la protección contra enfermedades producidas por estos virus²⁷.

La indicación para Vacuna nonavalente administrada desde los 9 - 13 años que ayuda a proteger a féminas y varones contra las afecciones genitales y los cánceres ocasionados por 9 tipos de Virus del Papiloma Humano (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58), siendo estos los causantes en su mayoría del 90% de los casos de cáncer²⁷.

Su efectividad fue analizada en 6 ensayos clínicos de Fase II y III, aleatorizados, controlados con placebo de esta forma estudiando a un total de 28.413 personas (20.541 niñas y mujeres de 16 a 26 años, 4.055 niños y hombres de 16 a 26 años, 3.817 mujeres de 24 a 45 años)²⁸.

La vacuna Gardasil 9 resultó poderosamente eficiente en la reducción y disminución de la incidencia de Neoplasias Intraepitelial Cervical (NIC) (en cualquiera de sus grados incluyendo NIC 2/3); Adenocarcinoma in situ (AIS); verrugas genitales; Neoplasia Vulvar Intraepitelial (VIN) 2/3; y VIN 2/3 en relación con los tipos de VPH (6, 11, 16, o 18) de las vacunas en niñas y mujeres que fueron Proteína C Reactiva (PCR) negativos y seronegativos al inicio de la investigación²⁸.

La vacuna Gardasil 9 fue valiosa y eficiente para el acortamiento de la ocurrencia y repercusión de verrugas genitales en relación con los tipos de VPH 6 y 11 en niños y hombres que fueron PCR negativos y seronegativos al inicio del análisis en investigación²⁸.

No se pudo mostrar la efectividad y actividad frente a Neoplasia Intraepitelial Pene/perineal/perianal (PIN) de grados 1,2 y 3 o cáncer de pene/perineal/perianal puesto a que el número de casos eran escaso de manera que estaba limitada para lograr una significativa estadística, también la vacuna Gardasil 9 resultó altamente eficaz en disminuir la incidencia de la Neoplasia Intraepitelial Anal (AIN) grados 2 y 3 relacionadas con los tipos 6, 11, 16 y 18 de PVH de la vacuna de hombres y niños que fueron PCR negativos y seronegativos al inicio del estudio²⁸.

Adicionalmente Gardasil 9 se aprobó por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) que demostró los beneficios de Gardasil 9 son mayores que sus riesgos y

recomendó autorizar su uso en la Estados Unidos de América. El CHMP consideró que Gardasil 9 ofrece una protección mayor contra el cáncer que su precursor Gardasil, ya que protege frente a cinco nuevos tipos adicionales del VPH (31, 33, 45, 52 y 58)²⁸.

Si bien son menos comunes que los tipos 16 y 18, se consideran también tipos del VPH de alto riesgo. Por ende, se espera que Gardasil 9 pueda prevenir la mayor parte de las lesiones premalignas y cánceres de cuello de útero, vagina y vulva, así como las verrugas genitales asociadas con el VPH. Respecto a los efectos secundarios, aunque una gran proporción de pacientes sufren reacciones en el lugar de la inyección, estas son solo ligeramente más numerosas que las de Gardasil²⁸.

Finalmente, dentro de las medidas se han adoptado para garantizar un uso seguro y eficaz de Gardasil 9. Se ha elaborado un plan de gestión de riesgos para garantizar que Gardasil 9 se administra de una forma lo más segura posible²⁸. Basándose en este plan, se ha incluido en el Resumen de las Características del Producto y el prospecto de Gardasil 9 la información sobre seguridad que incluye las precauciones pertinentes que deben tomar los profesionales sanitarios y los pacientes.

2.12.3 Cervarix

Es la vacuna que está indicada para la protección de las personas a partir de los 9 años de vida frente a las enfermedades originadas por la infección por los Virus del Papiloma Humano (VPH) estas enfermedades incluyen: cáncer de cuello uterino y cáncer anal, lesiones precancerosas de cuello y anales²⁹.

Los tipos del Papiloma Virus Humano-incluidos en la vacuna (tipos 16 y 18) son causantes de aproximadamente el 70% de los cánceres de cérvix, 90% de cánceres anales, el 70% de las lesiones precancerosas de la vulva y de la vagina están enlazadas con PVH y 78% de las lesiones precancerosas de ano enlazadas también al PVH, otros tipos del VPH consiguen originar incluso cánceres anogenitales, Cervarix no tiene protección frente a todos los tipos del VPH²⁹.

Cuando se administra a un individuo Cervarix, el sistema inmunitario desarrolla anticuerpos ante los PVH tipos 16 y 18, en los estudios de experimentación clínicos Cervarix demostró que previene de enfermedades asociadas al PVH en las féminas empezando de los 15 años de vida, Cervarix también impulsa la producción de anticuerpos en individuos de 9 a 14 años, de edad.²⁹ La Indicación para Vacuna aplicada desde los 9 – 13 años con el fin de evitar lesiones cervicales premalignas asociadas con el genotipo 16 y 18 del Papiloma Virus Humano²⁷.

Efectividad antes de su aprobación, la seguridad del uso de Cervarix fue ensayada y debidamente acreditada en más de 24,000 niñas y mujeres en muchos países del mundo. No se reportaron ni produjeron casos de defunciones que estuvieran relacionados con la vacuna, los efectos adversos más frecuentes fue de irritación, inflamación y enrojecimiento en la zona de aplicación, otras incidencias más reportadas fueron cefalea, cansancio, irritación estomacal y dolor muscular después de la aplicación de vacuna; la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) ha concretado que esta vacuna es certera y fehaciente con garantía y eficacia para féminas entre 10 y 25 años de edad ²⁰.

Cervarix también tiene protección contra la infección por el VPH tipo 16 y 18, mas no contra ningún otro tipo del VPH. Para lograr una mejor efectividad, deben aplicarse alguna de las vacunas disponibles y aptas contra el PVH antes de que la fémina de por iniciado su vida sexual²⁰.

Cervarix cuenta con varias presentaciones en tres de ellas: Cervarix suspensión inyectable en jeringa precargada, Cervarix suspensión inyectable en vial, Cervarix suspensión inyectable en envase multidosis, esta última presentación se utiliza específicamente en campañas de vacunación²⁷.

Esta vacuna no está recomendada para su uso en niños menores de 9 años, de edad debido a que los datos de seguridad e inmunogenicidad son limitados en este grupo de edad. Es importante que la segunda dosis de la vacuna se administra antes de que transcurran cinco

meses desde la administración de la primera dosis, se debe administrar siempre una tercera dosis²⁷.

En caso de requerir flexibilidad en el esquema de vacunación, la segunda dosis se puede administrar entre 1 mes y 2,5 meses después de la primera dosis y la tercera dosis entre 5 y 12 meses después de la primera dosis²⁷. No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo. Se recomienda que los sujetos que recibieron una primera dosis de Cervarix completen el ciclo de vacunación con Cervarix y no con otro tipo de vacuna para que cumpla el esquema de seguridad.

2.13 Eficacia y efectividad de los programas de vacunación

2.13.1 Eficacia

Diversos ensayos clínicos, con un seguimiento de hasta 8 años, se ha logrado corroborar para las vacunas bivalente y tetravalente, y a pesar de sus diferencias en la inmunogenicidad, una eficacia similar superior al 95% para la prevención de las lesiones preneoplásicas de alto grado y adenocarcinoma in situ y en la prevención de lesiones preneoplásicas vulvovaginales debidas a los VPH oncogénicos 16 y 18 en mujeres mayores de 15 a 25 años (vacuna bivalente) y de 16 a 26 años(vacuna tetravalente)³¹.

La vacuna tetravalente presentó en mujeres una eficacia del 99% para la prevención de verrugas genitales. En varones, esta vacuna demostró globalmente una eficacia del 90% en la reducción de verrugas genitales y del 75% en la prevención de lesiones anales preneoplásicas de alto grado debidas a los genotipos de VPH que contiene la vacuna³¹.

Estos datos han permitido extrapolar la eficacia para lesiones preneoplásicas y cáncer de ano en ambos sexos. Se ha demostrado para las vacunas bivalente y tetravalente, la presencia de diferentes grados de protección cruzada para otros tipos de VPH oncogénicos no incluidos en los preparados, que puede aumentar la efectividad global de la vacunación³¹.

Eficacia protectora frente a lesiones por genotipo VPH 31 del 56% con vacuna tetravalente y del 88% con vacuna bivalente. Eficacia protectora frente a lesiones por genotipos VPH 33 y VPH 45 del 68% y 82% respectivamente con la vacuna bivalente. Para la vacuna nonavalente la eficacia frente a los genotipos que comparte con la tetravalente se extrapola de la no inferioridad inmunológica entre la nueva vacuna y su antecesora en la que se realizaron los respectivos estudios de eficacia³¹.

Para los cinco genotipos completados donde se realizó un estudio de eficacia que incluyó aproximadamente 14.000 mujeres aleatorizadas para recibir la vacuna tetravalente o la nonavalente, seguidas durante una media de 40 meses. Las mujeres vacunadas con la nonavalente presentaron una eficacia > 97% en la reducción de lesiones causadas por los VPH 31, 33, 45, 52 y 58. La eficacia clínica en niñas y adolescentes de 9 a 14 y 15 años se infiere para las tres vacunas en base a la no inferioridad inmunológica en relación con las cohortes de mujeres mayores de 15 y 16 años en las que se ha comprobado la eficacia protectora³¹.

2.31.2 Efectividad

Después de la entrada de la vacunación sistemática en preadolescentes, adolescentes y mujeres jóvenes, se han documentado ya los primeros datos de efectividad. A partir del año 2007 de un programa de vacunación sistemática realizado en jóvenes de 12-13 años de edad (con vacunación de rescate en adolescentes y mujeres jóvenes de hasta 26 años hasta el año 2009) se observó ya desde 2011 (cobertura vacunal 70%) una reducción global del 85% la prevalencia de verrugas genitales en poblaciones vacunadas con vacuna tetravalente (mujeres < 30 años), y con una reducción muy significativa, debida a la inmunidad de grupo, de la tasa de verrugas genitales en varones no vacunados menores de 30 años³¹.

Globalmente la efectividad de la vacuna tetravalente frente a verrugas genitales puede estimarse entre el 45-85%. Se ha documentado una reducción de la tasa de infección por VPH oncogénicos en mujeres vacunadas en países con coberturas vacunales de más del 50%, con

una reducción de un 68% de la prevalencia de infección por VPH 16 y 18 en adolescentes y jóvenes de 13 a 19 años en el período post vacunal comparado con el período prevacunal.

Adicionalmente se ha observado un efecto de protección indirecta en mujeres de 20 a 39 años y en hombres menores de 20 años, gracias a la inmunidad de grupo. Globalmente la efectividad estimada en la reducción de la tasa de infección ha resultado entre el 62 y el 82%³¹.

Por ejemplo, en Escocia, después de la inducción en 2008 de un programa de vacunación sistemática con vacuna bivalente en niñas de 12-13 años se observó, después de siete años de seguimiento, un impacto significativo en la reducción de la prevalencia de infección por VPH 16 y 18 del 89%. Además, se constató la existencia de protección cruzada con una reducción de la prevalencia de infección por VPH 31, 33 y 45 entre el 79% y el 93% según el genotipo³¹.

En países como Inglaterra, Holanda, Japón también se han obtenido resultados similares con la vacuna bivalente que corroboran los datos obtenidos. En Australia se ha documentado el impacto del programa de inmunización iniciado en 2007 con la reducción global de lesiones preneoplásicas de alto grado de hasta un 50% en la población que fue tributaria de vacunación, e incluso un moderado descenso también en cohortes de mujeres no vacunadas, posiblemente por la inmunidad de grupo generada por la menor circulación de los genotipos vacunales³¹.

En Canadá y otros países con programas de seguimiento bien estandarizados, se han comunicado también datos similares que corroboran la reducción de lesiones preneoplásicas de alto grado en sus cohortes objeto de vacunación, incluso con coberturas vacunales menores al 50%. Son necesarios más años de seguimiento para la verificación de la reducción esperada de lesiones preneoplásicas asociadas a VPH y al menos una o dos décadas más para poder valorar los primeros datos sobre el impacto en la reducción de la incidencia de cáncer invasor³¹.

2.14. Esquemas de vacunación

Según las recomendaciones que brindan los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG)³⁴. El grupo de edad objetivo para la aplicación de la vacuna es de 11 a 12 años en niñas y, niños, sin embargo, también puede aplicarse desde los 9 años hasta los 26 años, de edad, en ambos sexos, ya que estas son más efectivas cuando se aplican a una edad temprana, siendo su efectividad mayor antes del inicio de la vida sexual.

La Asociación Española de Pediatría (AEP) ³⁴ recomienda en sus esquemas de vacunación contra el VPH que se aplique tanto en mujeres como en hombres preferiblemente en la adolescencia a los 12 años, antes del inicio de las relaciones sexuales ya que es donde se ha demostrado que tiene mayor eficacia.

Un estudio realizado en Inglaterra publicado en la revista Lancet durante año 2021, revela que si se aplica la vacuna en edades de 12 a 13 años reduce el riesgo de cáncer cervicouterino hasta un 87% mientras que si aumenta el rango de edad esta disminuye su eficacia. No obstante, la efectividad de la vacuna se ve limitada después de los 26 años. La principal limitante que se tiene para extender la protección después de esa edad es por alta prevalencia de la infección por del VPH³⁴.

Cabe mencionar que la APE no hace discriminación de género. En sus indicaciones actuales recomiendan vacunar también a la población masculina en el mismo rango de edad, ya que la vacuna no solo protege contra el cáncer de cérvix y vagina sino también contra verrugas genitales (causadas por serotipos 11 y 6), cáncer anal y cáncer orofaríngeo en que se ha visto un aumento en la incidencia en varones³⁴.

2.15. Inmunogenicidad y seguridad.

2.15.1. Inmunología

Las 3 vacunas que se han desarrollado contra el virus del papiloma humano tienen como principal componente una subunidad proteica de la cápside del virus la L1, estas vacunas se formulan a partir de partículas similares a las L1 o partículas similares al virus generando una estructura semejante a la cápside viral que le permite conservar su capacidad antigénica e inducir la respuesta del sistema inmune para producir anticuerpos neutralizantes contra el virus³⁵.

Respecto a la inmunogenicidad un estudio de seguimiento a 10 años se demostró que el perfil cinético de las vacunas producía títulos de anticuerpos contra VPH 16 y 18 con un pico de respuesta y tasas de seroconversión cercanas al 100% un mes después de la última dosis, posteriormente una disminución entre 18 y 24 meses para finalmente alcanzar una meseta en cuanto a títulos de anticuerpos que se extendía hasta 120 meses; dicha meseta era significativamente más alta en aquellos pacientes que se vacunaron antes de los 15 años de edad³⁵.

Además se han realizado estudios de inmunogenicidad en niñas y adolescentes de 9 a 14 años y en varones de 10 a 18 años de edad con la vacuna bivalente y en niñas, niños y adolescentes de ambos sexos de 9 a 15 años de edad con la tetravalente, con tasas de cero conversión del 100% para los genotipos incluidos en ambas vacunas y con titulaciones más de 2 veces superiores a las obtenidas en las mujeres de 15 a 25 años y de 16 a 26 años respectivamente, en las que se ha comprobado la eficacia clínica³¹.

Con la vacuna nonavalente se han realizado estudios de inmunogenicidad en niñas, niños, adolescentes de ambos sexos, mujeres y hombres de 9 a 26 años. En todos los grupos de edad entre el 99 y el 100% de los vacunados presentaron tasas de cero - conversión para los 9 genotipos contenidos en la vacuna al mes de la última dosis. Como ya ocurría con la vacuna tetravalente los niños y, niñas de 9 a 15 años presentaron titulaciones de anticuerpos

superiores a las obtenidas en mujeres de 16 a 26 años, en las que se ha comprobado la eficacia clínica³³.

En los estudios se demuestra la no inferioridad inmunológica en relación con la vacuna tetravalente con pauta de 3 dosis en niñas, adolescentes y mujeres de 9 a 26 años, de edad para los genotipos que comparten ambas vacunas (VPH 6, 11, 16 y 18). Estos datos permiten inferir la eficacia de la tetravalente a la nonavalente para estos genotipos. En varones entre 16 y 26 años, tanto las tasas de cero - conversión como la titulación de anticuerpos fueron similares a las obtenidas para todos los genotipos en las mujeres del mismo rango de edad vacunadas con la nonavalente. Con esta vacuna no se han realizado estudios en hombres o mujeres mayores de 26 años³³.

Con las tres vacunas se han realizado estudios de inmunogenicidad con dos dosis (pauta 0-6-12 meses) en niñas de 9 a 14 años (vacuna bivalente y nonavalente) y de 9 a 13 años (vacuna tetravalente), con respuesta no inferior a la obtenida en mujeres de 15 a 25 años (bivalente) y de 16 a 26 años (tetra y nonavalente) con pauta de 3 dosis³³.

2.15.2. Respuesta inmune al VPH durante la infección natural

La respuesta inmunitaria a la infección natural por el VPH es débil y muy lento (hasta 18 meses), como señales importantes para la inducción de las respuestas inmunitarias están ausentes, debido a la capacidad del virus para evadir la respuesta inmune⁴. La replicación del VPH es exclusivamente intraepitelial, y hay una exposición mínima o nula de proteínas virales en células infectadas, impidiendo la activación del sistema inmunológico. Además, la infección por VPH no se transmite por la sangre y no induce muerte celular, lo que resulta en respuestas inflamatorias muy débiles⁶.

La mayoría de las personas que se infectan con el VPH no presentar cualquier síntoma clínico, y la mayoría de las infecciones por VPH se eliminan por la respuesta del huésped en unos pocos meses, con el 90% de infectados casos aclarados dentro de 2 años. Aquellas

mujeres que desarrollan benigno lesiones cervicales por lo general acoplan un estadio tardío, pero exitoso mediado por células respuesta inmunitaria, que hace que la lesión retroceda⁶.

El papel de la inmunidad mediada por células en la eliminación de la infección por VPH es evidente en personas inmunodeprimidas (es decir, personas infectadas por el VIH), que tienen múltiples intermitencias de la infección por VPH, mayores episodios de verrugas genitales y un mayor riesgo de progresión de enfermedad subclínica a clínica. Los anticuerpos séricos neutralizantes contra la proteína de la cápside L1 se generan en aproximadamente 50-70% de las personas infectadas⁶.

A pesar del nivel de anticuerpos generados incluso en los títulos máximos es bajo, lo que refleja la capacidad del virus para causar una infección intraepitelial exclusiva. La importancia a largo plazo de la inmunidad inducida por una infección natural es aún incierta, con algunos estudios clínicos que sugieren que los anticuerpos⁶.

2.15.3. Respuestas inmunitarias inducidas por la vacunación contra el VPH

Actualmente existen tres vacunas contra el VPH autorizadas Gardasil, una vacuna tetravalente con adyuvante Alum que protege contra cuatro genotipos (HPV 6, 11, 16 y 18) y Cervarix, una vacuna bivalente con el novedoso adyuvante AS04 (compuesto por una sal de aluminio y mono fosforil lípido A) que activa la inmunidad innata y protege contra la infección por VPH 16 y 18⁶.

Una nueva vacuna nonavalente contra el VPH de última generación, Gardasil 9 que contiene cinco tipos adicionales de VPH causantes de cáncer (VPH 31, 33, 45, 52 y 58) además de los cuatro tipos de Gardasil, fue aprobado recientemente por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA) y Canadá Health. Esta vacuna puede potencialmente prevenir el 90% del cáncer de cuello uterino⁶.

Dentro de un estudio aleatorizado, internacional, doble ciego, se informó una eficacia de la vacuna superior al 96 % contra el pre - cáncer de cuello uterino, vulva y vagina y el cáncer

causado por los VPH 31, 33, 45, 52 y 58 en una población de eficacia por protocolo de mujeres de 16 a 26 años⁶.

Además, también se informaron respuestas de anticuerpos similares contra los tipos de vacunas comunes en mujeres vacunadas con Gardasil 9, 1 mes después de la tercera dosis. Debido a la reciente autorización y a los limitados estudios de dosis reducidas de Gardasil 9, esta revisión se centrará en los datos de Cervarix y Gardasil. La inmunización contra HPV se logra mediante un ciclo de tres dosis de vacuna, administradas por vía intramuscular a los 0, 2 y 6⁶.

La administración de la vacuna por vía intramuscular ayuda a circunnavegar las estrategias del virus de evasión intra - epitelial del sistema inmunitario. Las vacunas profilácticas son vacunas basadas en partículas similares a virus, que no contienen el genoma viral, por lo que las partículas no contienen ADN y no son infecciosas⁶.

Los estudios han demostrado que la administración de Gardasil a mujeres de 15 a 26 años tuvo una efectividad del 96 al 100 % en la prevención de la neoplasia intraepitelial cervical de grado 1 a 3 relacionada con el VPH 16 y el VPH 18, adenocarcinoma in situ, carcinoma cervical invasivo, neoplasia intraepitelial vulvar neoplasia, cáncer de vulva y cáncer de vagina⁶.

La duración más larga de la respuesta de anticuerpos inducida por la vacunación contra el VPH es de 9,4 y 8 años, respectivamente. Comúnmente, la seroconversión ocurre en 99 a 100% de los vacunados.

2.15.4 Seguridad.

En cuanto a la seguridad Eto et al.,³⁵ señalan que Las vacunas que se producen a partir de partículas similares al virus, como la vacuna contra el VPH, son incapaces de producir infección o cáncer ya que se componen únicamente de material proteico y no contiene ADN viral.

Todas las vacunas contra el VPH fueron probadas en miles de personas alrededor del mundo antes de ser aprobadas. Además, las vacunas siguen siendo monitoreadas constantemente por seguridad. Hasta el momento, en todos los estudios que se han realizado, no se ha reportado que haya habido alguna muerte vinculada con cualquiera de las vacunas contra el VPH³³.

Los efectos secundarios comunes y leves incluyen dolor de cabeza, fiebre, náuseas y mareos. Algunas veces puede que haya dolor y enrojecimiento en el lugar donde se aplica la inyección. Como suele ser el caso con cualquier medicamento o inyección, puede que haya reacciones alérgicas posteriores³³.

Cualquier persona que sea alérgica en gran medida (alergias graves que ponen la vida en riesgo) a cualquiera de las sustancias contenidas en la vacuna contra el VPH deberá evitar la vacuna (incluyendo alergias graves a la levadura). Puede que algunas personas se desmayen al recibir cualquier vacuna, incluyendo las vacunas contra el VPH. Este desfallecimiento tras recibir la inyección es más común en adolescentes que entre niños o adultos. Con el fin de evitar que la gente sufra alguna lesión debido al desmayo, se recomienda un periodo de reposo de 15 minutos tras recibir cualquier vacuna para personas de cualquier edad³³.

Diferentes meta-análisis de todos los ensayos clínicos de las vacunas contra el VPH muestran, con más de 30.000 personas (mujeres y hombres) con la vacuna bivalente, más de 29.000 personas (mujeres y hombres) con la tetravalente y cerca de 23.000 personas de ambos sexos con la nonavalente, muestran un excelente perfil de seguridad de estas vacunas³³. Pero los datos más potentes para confirmar el adecuado perfil beneficio riesgo de

estas vacunas nos los ofrece el seguimiento post comercialización, con cerca de 100 millones de dosis administradas de las vacunas bivalente y tetravalente.

El Global Advisory Committee on Vaccine Safety de la Organización Mundial de la Salud, revisó todos los datos existentes de los programas de farmacovigilancia a nivel mundial y confirmó sus conclusiones de 2009 y 2014, corroborando el adecuado perfil de seguridad de estas vacunas, considerándolas como extremadamente seguras, y constatando que los efectos adversos más frecuentes de las mismas son la reactogenicidad local y el dolor muscular generalizado, generalmente leves y bien tolerados³³.

Se ha descartado la relación causal de las vacunas frente a VPH con dos patologías extremadamente infrecuentes como son el síndrome de dolor regional complejo y el síndrome de taquicardia postural ortostática que fueron motivo de especial evaluación en 2015 ante la comunicación de una posible asociación temporal con la vacunación³¹.

No se ha constatado un incremento de enfermedades crónicas de nueva aparición, ni de enfermedades autoinmunes, ni de enfermedades neurológicas, ni de mortalidad asociados a la vacunación frente a VPH. Además de la reactogenicidad local y el dolor muscular generalizado, otros efectos adversos que se presentan en algunos pacientes son cefalea, y en ocasiones fiebre, habitualmente tolerables. Se han comunicado algunas reacciones alérgicas en pacientes sensibilizados a alguno de los componentes de las vacunas³¹.

Concretamente en adolescentes y jóvenes, se observa un incremento de síncope posterior a la administración de estas vacunas y que se consideran debidos a reacciones vagas relacionadas con la inyección intramuscular, que son más frecuentes en este grupo de edad. Para ambas vacunas se han comunicado datos de seguridad en relación con la administración accidental de la vacuna en mujeres embarazadas, sin evidencia de incremento de efectos adversos en la mujer, abortos, partos prematuros ni efectos teratogénicos en el feto. Tanto la OMS, Agencia Europea de Medicamentos y FDA, mantienen sus programas de farmacovigilancia para continuar garantizando la seguridad de estas vacunas³¹.

2.16. Respuesta sistémica molecular del VPH

Caracterización de la célula B de memoria específica del VPH y respuestas sistémicas de anticuerpos en mujeres que reciben una vacuna contra VPH 16 sin adyuvante se adapta el protocolo ELISPOT de células B de memoria caracterizado estandarizado y aceptado para medir la frecuencia relativa de las células B de memoria²².

El ensayo se basa en la detección de células B de memoria que se han diferenciado en células plasmáticas posterior a la estimulación con tres estímulos policlonales. Este protocolo ELISPOT de células B de memoria difiere del anterior lo ideal es realizar tres aplicaciones de ELISPOT en el campo del VPH ya que incorpora el uso de tres estímulos policlonales en lugar de un único estímulo y citoquinas²².

Después de la estimulación, el número de Las células B de memoria específicas de antígeno y las células B de memoria totales se enumeran en un ELISPOT ensayo y la relación entre el número de puntos específicos de antígeno y el número total de Las manchas de células B de memoria generalmente se informan como un porcentaje²².

ELISA de anticuerpos específicos del VPH Se detectaron anticuerpos IgG anti-VPH 16 mediante un ensayo inmuno absorbente ligado a enzimas (ELISA), como se describió previamente Placas de micro titulación de fondo plano de poliestireno se recubrieron con 100 µl de VPH 16 a una concentración de 2,7 µg de proteína por ml. Los platos estaban se incubaron a 4 °C y se lavaron con un tampón de solución salina que contenía interpolación 20.

Después bloqueando las placas con leche desnatada al 4% y, interpolación 20 al 0,2% (volumen/volumen) en solución salina tamponada con fosfato, las placas se lavaron de nuevo. Luego 100 µl de suero dos veces diluido en serie (diluido en tampón de bloqueo) se añadió a cada pocillo. Todas las muestras fueron analizadas por duplicado²².

2.17 Biología molecular de las infecciones por VPH

Pero lo clave, desde el punto de vista de la oncogénesis viral, es que el DNA viral permanece episomal (no integrado al DNA celular) en los papilomas, mientras que en los carcinomas aparece integrado. Por lo tanto, la prueba molecular para demostrar el inicio de un proceso maligno es la integración del DNA viral, el cual se manifiesta en la ausencia de producción vírica o viriones, y la expresión abundante de las proteínas virales E6 y E7¹².

Detección de VPH por PCR. Hoy en día, a través de las técnicas de biología molecular, se conoce el genoma del VPH en forma completa y las secuencias de todos los genotipos, datos con los cuales se han logrado desarrollar primeros partidores de consenso. Así entonces, existen partidores para la secuencia del virus, la cual codifica para la proteína que permite la infección del VPH a las células de la mucosa las que no determina la diferenciación del tipo de virus al que se encuentre expuesto en ese momento¹⁸.

Tipificación de VPH por PCR. Existen varias maneras de conocer el genotipo viral, ya sea a través de la secuenciación de ADN, por reacción de hibridación de ácidos nucleicos, o por la digestión con endonucleasas de restricción de la muestra amplificada, método más sencillo que los anteriores. Hay dos endonucleasas de restricción, que cortan específicamente el DNA de los diferentes VPH en distintas regiones. Tras agregar las nucleasas, se generan fragmentos de ADN los que posteriormente se separan por electroforesis¹⁸.

Integración genómica del VPH. Cada vez que el virus infecta la célula y se integra al genoma, en sitios conocidos como “sitios frágiles”, lo hace siempre en la misma región del DNA viral, que es en la ruptura del gen E2; lo que significa además que los genes E6 y E7 se mantienen íntegros y para permitir su lectura durante la integración. Se entiende entonces que el gen E2 es el director de orquesta que permite la replicación del virus, pero no producción de viriones; no obstante, se mantienen regiones que regulan la expresión de las proteínas del VPH episomal consta sólo de 9.000 pares de bases, las cuales aumentan al estar integrado al DNA celular²³.

2.18. Oncogénesis viral

La mayoría de los procesos oncogénicos humanos se rigen por un conjunto diferenciado de principios genéticos y bioquímicos, en los que la alteración de un número limitado de vías celulares sería suficiente para inducir la transformación maligna. Las células que presentan un fenotipo maligno “adquieren capacidades” que permiten un crecimiento descontrolado sin inhibición, evasión de la apoptosis, immortalización, estimulación independiente y angiogénesis¹⁸.

El principal protagonismo del VPH en el cáncer de cuello uterino ha sido firmemente establecido tanto desde el punto de vista biológico como epidemiológico. El VPH es un virus altamente epitelio tropo, solo puede causar infecciones productivas en los epitelios estratificados de la piel, tracto anogenital y la cavidad oral¹⁸.

Posee un ciclo de vida que se encuentra ligado a la diferenciación de la célula epitelial infectada. La infección viral se inicia en las células del estrato basal, a las que accede a través de una leve abrasión o micro trauma, generalmente a nivel del introito vaginal. No ha sido aún identificado el receptor específico que permite la unión inicial de virus a las células, aunque existen evidencias que sugieren que tanto la familia de las integrinas alfa.

Recientes trabajos sugieren que la internalización de los viriones es un proceso lento y que ocurre mediante la endocitosis de vesículas recubiertas. Producto de la creación de estas vesículas de endocitosis se va a desarrollar el des encapsulamiento del virus y la posterior liberación del ADN viral, proceso donde interviene la proteína menor de la cápside viral¹⁸.

2.19 Promoción de la salud sexual

A nivel mundial las infecciones de transmisión sexual representan un grave problema de salud pública, que interfiere en la sexualidad no sólo dentro de los grupos de población con prácticas de riesgo, sino también en quienes llegan a exponerse al contagio inadvertido con parejas ya infectadas a través de contactos sexuales sin protección³⁶.

Particularmente, el VPH representa de manera significativa la integridad de la población en general. Se calcula que alrededor de 20 millones de personas en el mundo se encuentran infectadas de VPH y el 50% de la población sexualmente activa, en algún momento de sus vidas tendrán contacto con el virus. En México, se calcula que del 2000 a 2012 hubo un aumento del 26% en la incidencia y prevalencia del virus³⁶.

Durante la adolescencia, el cuidado y mejoramiento de la salud sexual ha sido una de las metas en los gobiernos y los organismos de salud, puesto que la forma en cómo viven su sexualidad delimita prácticas y comportamientos que irán definiendo su identidad sexual. De manera general, los adolescentes son considerados como un grupo saludable que ha superado las principales causas de enfermedad y muerte de la infancia, además que aún no enfrentan los problemas de salud de la adultez³⁶.

Los problemas de salud durante la adolescencia están relacionados al estilo de vida, por lo cual la mayoría pueden prevenirse de manera acertada. A pesar de ser variados los riesgos y peligros que pueden ocurrir durante la adolescencia en relación con la actuación de la sexualidad, han sido el embarazo adolescente y el contagio de enfermedades de transmisión sexual las principales líneas de investigación e ideación de políticas de promoción de salud sexual para los adolescentes³⁶.

Se ha demostrado altos índices de prevalencia de VPH que presentes en los adolescentes. Un estudio realizado con mujeres latinoamericanas indicó que la prevalencia de VPH era mayor en edades de 15 a 19 años. Otro estudio encontró en mujeres españolas mayor prevalencia en el grupo de 18 a 25 años ³⁶. El VPH es la infección de transmisión sexual de mayor incidencia en los Estados Unidos, además de ser los jóvenes de 15 a 24 años los mayormente afectados ²⁵.

La pubertad y la falta de asistencia a los servicios de salud hacen difícil obtener datos epidemiológicos del virus del papiloma humano en adolescentes latinoamericanos. No

obstante, en México se reportaron un total de 53.309 casos de VPH en jóvenes de 15 a 25 años entre los años 2000 y 2012 ³⁶.

Con el fin de prevenir el VPH, las políticas públicas de salud en diferentes países latinoamericanos como, por ejemplo, México y Costa Rica, han optado por la aplicación de la vacuna a niñas de entre 9 y 11 años únicamente. A pesar de estas condiciones y de que el inicio de la vida sexual en los adolescentes es cada vez más común a edades tempranas, además de los cambios significativos que ha habido en las conductas, las actitudes y los valores hacia la sexualidad, no se han tomado las medidas suficientes para promover una salud sexual segura y protegida³⁶.

Los programas de salud sexual han carecido de un abordaje integral que contemple aspectos como la visión promocional de la salud sexual, el apoyo de una cultura preventiva, la perspectiva de género y la promoción de los derechos sexuales, lo que hace necesario intervenciones desde una perspectiva integral; es decir, que contemplen las características biológicas, psicológicas y sociales propias de la adolescencia y la sexualidad³⁴.

No obstante, pese a que se ha mostrado la importancia de ejercer una correcta promoción de la salud sexual, ya que en la actualidad la demanda de una educación sexual más integral es evidente y necesaria; la implementación de intervenciones desde la Promoción de la salud sexual y la participación de personas cercanas a la problemática se muestran como una oportunidad³⁴.

Además de contar con el potencial de llevar a cabo estrategias que busquen la promoción de una salud sexual libre, responsable y placentera con las medidas apropiadas para el riesgo del VPH³⁶. El presente estudio tiene como intención una investigación centrada en explorar la percepción que tienen los adolescentes sobre la salud sexual y el VPH, la cual dio pauta a plantear posteriormente el diseño e implementación de un proyecto para la promoción de la salud sexual, con la participación de los miembros de la comunidad.

A la hora de realizar un abordaje interdisciplinario para impartir conocimiento de salud sexual se debe tomar en cuenta; las autoridades y profesores, los adolescentes que muestran inquietudes y desinformación relacionadas a la salud sexual, ya que se han presentado embarazos no planeados como consecuencia del ejercicio de conductas sexuales desprotegidas, lo que representa también un riesgo para contraer alguna infecciones de transmisión sexual como lo es el virus de papiloma humano y aumentar el riesgo de lesiones premalignas y malignas a mediano y largo plazo³².

La gran mayoría de los jóvenes entre 18 y 35 años desconocen información básica sobre el VPH; ante el desconocimiento de lo qué es y cómo puede ser transmitido, los adolescentes no toman ningún tipo de medidas preventivas, por lo tanto, ponen en riesgo su salud sexual. Los hombres son considerados como grupo de riesgo, ya que se perciben como los responsables de transmitir el virus a otras personas, principalmente a las mujeres debido a actos de infidelidad³⁶.

2.19.1 Información para la salud sexual

Recibir información adecuada para la prevención de riesgos es otro de los recursos que el adolescente considera relevantes. Refieren que aquellas personas que poseen más información en materia de salud sexual se muestran mejor capacitadas para tomar decisiones importantes para el cuidado y mantenimiento de una salud sexual sana. Sin embargo, los adolescentes afirman que los temas abordados durante las conversaciones y discusiones de salud sexual son frecuentemente repetidos, por lo que no aportan nada nuevo a la información que ya poseen³⁶.

2.19.2. Temas y actividades promocionales

Dentro de los temas prioritarios los jóvenes consideraron: derechos sexuales, violencia, VPH, erotismo, delitos sexuales, entre otros. Refirieron que para que la información en salud sexual realmente sea comprendida, es necesario incluir actividades que sean dinámicas, por

ejemplo: una obra de teatro, un buzón de preguntas, un rally y utilizar las redes sociales con el fin de que la información llegue a más adolescentes³⁶.

2.19.3. Apoyo familiar escaso

Los adolescentes se muestran desconfiados o avergonzados de tratar temas de salud sexual con la familia, por lo tanto, en escasas o nulas ocasiones se acercan para pedir apoyo o aclarar algún tipo de interrogante referente a la sexualidad, ya que suelen ser interpretadas por los padres como intenciones de iniciar una vida sexual³⁶.

La promoción de la salud implica la participación de los distintos niveles y miembros de una comunidad, es necesario señalar que mientras los beneficiarios no asuman una participación e intencional, será difícil desarrollar los conocimientos, las actitudes y las habilidades fundamentales para el mejoramiento o mayor control de sus condiciones de salud sexual. Es importante que los adolescentes sean apoyados por los miembros adultos y busquen un trabajo en conjunto, ya que son los adultos quienes están a cargo de las instancias encargadas de favorecer un desarrollo sano e integral en los adolescentes³⁶.

Es preocupante que el cuidado de la salud sexual parezca poco atractivo para los adolescentes, y en particular, la percepción sobre los riesgos sexuales y el VPH. La participación de los adolescentes será difícil en la medida de que no haya un acuerdo sobre el abordaje de la promoción de la salud sexual y el rol de los jóvenes, además de contar con suficiente evidencia y soporte de la efectividad de estos programas³⁶.

Es urgente la delimitación del concepto de promoción de la salud sexual para comprender mejor el papel de los adolescentes en estos programas y de qué manera se puede apostar por una participación genuina. En este sentido, tal vez el adolescente no haya mostrado una participación escasa, si no que desde la promoción de la salud no queda claro el nivel de participación adecuado para los adolescentes³⁶.

2.19.4. Participación de las instituciones

La participación de las instituciones es descrita con base en la facilitación de apoyos y la asignación de una población para trabajar; sin embargo, los participantes concuerdan en que es necesario un mayor acercamiento e involucramiento hacia las problemáticas de la comunidad adolescente, particularmente en lo que a salud sexual se refiere. Recomiendan una mejor organización entre los distintos sectores de la población y un mayor acercamiento entre instituciones y beneficiarios.

2.19.5. Participación de las autoridades escolares

En el caso de los directivos del plantel, los participantes consideran que su colaboración se vio reflejada en la organización de espacios, fechas y materiales; aunque se señala una falta de interés durante la intervención, lo cual es justificado por el cumplimiento de las demás fechas y obligaciones, tanto académicas como administrativas³⁶.

2.20 Cáncer de cuello uterino: prevalencia y mortalidad

El cáncer de cuello de útero es el segundo cáncer más frecuente entre las mujeres de todo el mundo, con estimaciones de 530.000 nuevos casos y 275.000 fallecimientos en el año 2008 (Ferlay y col., 2008). Más del 85% de los casos se produce en países en vías de desarrollo, principalmente en Asia, África y Sudamérica, donde el cáncer de cuello de útero representa el 13% de los cánceres femeninos, con un riesgo acumulado antes de los 65 años, de edad del 1,5%³⁶.

En los países desarrollados el cáncer de cuello de útero sólo representa el 3% de los nuevos casos de cáncer, con un riesgo acumulado (0-74 años) del 0,8%. Las tasas de incidencia más altas se observan en África subsahariana, América Latina y Sudeste asiático³⁶.

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

3.1 Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo de revisión bibliográfica basado en la evidencia existente sobre la eficacia de los programas de vacunación en países en los que el sistema de vacunación haya impactado disminuyendo la incidencia de cáncer de cérvix en la población meta y en Costa Rica establecido en el plan estratégico institucional contra el virus de papiloma humano en las lesiones premalignas de cérvix y del cáncer de cérvix.

3.2 Fuentes de información

Para la elaboración de este trabajo de investigación, se realizó una revisión extensa de diferentes fuentes bibliográficas en español e inglés, principalmente de artículos científicos encontrados en internet, la gran mayoría estudios en diversas poblaciones, los cuales fueron tomadas de bases de datos de revistas, Pub Med, The New England Journal of Medicine, así como libros de texto basados en el virus del papiloma humano, su relación con lesiones malignas de cérvix y como contribuye la vacunación preventiva.

Tabla 1. Detalle de artículos utilizados como fuentes de información.

No	Documento de consulta	Título	Autores	Año de Publicación	Datos para Realizar la Referencia	Relación con el tema de Investigación	País de Origen de Publicación
1	Cáncer Micro environment	Location and density of immune cells in precursor lesions and cervical cancer	Bedoya A, Jaramillo R, Baena A, Castaño J, Olaya N, Zea A, Herrero R, Sánchez G.	2013	Cáncer y lesiones cervicales	Se identifica las lesiones cervicales y los precursores inmunológicos involucrados	EUA
2	American journal of preventive medicine.	Pre - cáncer es en una población con baja vacunación	Shing J, Marie R, Griffin M, Chang R, Beeghly A, Slaughter J, Mitchell E, Casco P.	2021	Vacunación como prevención	Importancia de vacunación como método de prevención y promoción de la salud	EUA
3	The lancet	Clinician's guide to human papilloma virus immunology	Einstein M, Schiller J, Viscidi R, Strickler H, Coursaget P, Tan T, Halsey N, Jenkins D.	2009	Inmunología del virus de papiloma humano	Evidencia clínica de la correlación de virus de papiloma humano y lesiones epiteliales	EUA
4	Revista médica Elsevier	HPV vaccine efficacy in preventing persistent cervical HPV infection	La Torre G, Waure C, Chiaradia G, Mannocci A, Ricciardi W.	2007	Eficacia y efectividad de la vacunación contra el virus de papiloma humano	Reporta eficacia y prevención de las lesiones causadas por virus de papiloma humano	EUA
5	National library of medicine	Interventions to increase	Barnard M, Cole AC, Ward L,	2019	Información y promoción de la salud sexual	Intervención en la promoción	EUA

		uptake of the human papilloma virus vaccine in unvaccinated college students	Gravlee E, Cole ML, Compretta C		respecto al virus de papiloma humano	de la salud sexual en adolescentes.	
6	Revista médica Elsevier Vaccine	Reduced dose human papilloma virus vaccination: An update of the current state-of-the-art.	Toha Z, Licciardi P, Fong J, Garlande S, Tabrizi S, Russell F, Mulholland E	2015	Disminución de lesiones cervicales y cumplimiento de esquema de vacunación	Menciona la disminución de prevalencia de lesiones cervicales posterior a cumplimiento de esquema de vacunación	EUA
7	Natl Cancer Inst	Proof of principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a biva-lent HPV16/18	Kreimer A, Rodríguez A, Hildesheim A, Herrero R, Porras C, Schiffman M	2011	Prevalencia de virus 16 y 18 en lesiones cervicales	Evaluación de la efectividad de vacunación y prevalencia del virus en lesiones cervicales.	EUA
8	The American College of Obstetricians and Gynecologists	Human Papilloma virus Vaccination	Committee on Adolescent Health Care Immunization Expert Work Group	2015	Prospecto de vacunas	Información de prospecto de vacunas contra el virus de papiloma humano	EUA
9	The American College of Obstetricians and Gynecologists	Cervical cancer vaccination indications, efficacy, and side effects.	Bayas J, Costas L, Muñoz A	2008	Muestra efectividad e indicaciones de vacunación	Indicación de vacunación para prevención del virus de papiloma humano	EUA

10	World Health organization	Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, mayo 2017 recommendations	Wendland E. Kops N, Bessel M, Comerlato J, Kalume A, Moreno F.	2020	Vacunación y tratamiento contra el virus de papiloma humano.	Recomendaciones terapéuticas y de prevención	Brasil
11	Harrison, tratado de medicina interna 19 edición	Ten Years of Human Papilloma virus Vaccination in the United States	Harrison, tratado de medicina interna 19 edición	2016	Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento.	Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento del virus de papiloma humano	EUA
12	Revista médica Elsevier.	Ten Years of Human Papilloma virus Vaccination in the United States.	Markowitz L. Gee J, Chesson H, Stokley S.	2017	Seguimiento de opciones terapéuticas y de prevención	Documentación de casos y control de opciones terapéuticas y de prevención	EUA
13	The new england journal of medicine	HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer.	Lei J, Ploner A, Elfström M, Wang J, Roth A, Fang F, "et al".	2020	Vacunación, seguimiento, control y tratamiento contra el virus de papiloma humano.	Recomendaciones terapéuticas y de prevención	Reino Unido
14	Progresos de Obstetricia y Ginecología	Impacto de la vacuna tetravalente frente al virus del papiloma humano (VPH) tipos 6, 11, 16 y 18 en las	Castellsagué X, San Martín M, Cortés J, González A. Remy V.	2008	Indicación de vacunación para prevención	Alcance y demostración de la efectividad de vacunación y prevalencia del virus en lesiones cervicales.	España

		enfermedades asociadas al VPH en España					
15	Human Vaccines & Immunotherapeutics	A ten-year study of immunogenicity and safety of the AS04-HPV-16/18 vaccine in adolescent girls aged 10-14 years	Schwarz F, Huang L, Valencia A, Panzer F, Chiu C, Decreux A.	2019	Vacunación oportuna y tratamiento contra el virus de papiloma humano.	Seguimiento por 10 años de la efectividad de vacunación y prevalencia del virus en lesiones cervicales.	EUA
16	assets.researchsquare.com	Efficacy of single-dose HPV vaccination among young African women	Barnabas E, Brown M, Onono E, Bukusi B. Njoroge R. Winer et al	2021	Programas de vacunación y tratamiento contra el virus de papiloma humano.	Eficacia de vacunación y prevalencia del virus.	Kenia
17	Revista médica Elsevier.	Evidence for single-dose protection by the bivalent HPV vaccine—Review of the Costa Rica HPV vaccine trial and future research studies	Kreimer A. Herrero R. Sampson J. Porras C. Lowy D. Schiller J, et al.,	2017	Vacunación y tratamiento contra el virus de papiloma humano.	Evidencia de la efectividad de vacunación y prevalencia del virus en lesiones cervicales.	Costa Rica
18	Agencia Costarricense de	Eficacia de la vacuna	Porras C, Tsang S, Herrero R.,	2020	Eficacia de vacunación en diferentes	Indicación de vacunación	Costa Rica

	Investigaciones Biomédicas, Fundación	bivalente contra el VPH contra el pre - cáncer asociado al VPH 16/18: resultados de seguimiento a largo plazo del Ensayo de Vacunas de Costa Rica	Guillén D. Darragh T. Stoler M. et al.,		presentaciones para la prevención del virus de papiloma humano.	para prevención del virus de papiloma humano	
19	Revista médica Elsevier. Gynecologic Oncology	The efficacy and safety of Tipapkinogen Sovacivec therapeutic HPV vaccine in cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3	Harper D, Nieminen P, Donders G, Einstein M, Garcia F, Huh W, et al.	2019	Eficacia de vacunación y prevalencia del virus en lesiones cervicales.	Control epidemiológico de la eficacia de vacunación y prevalencia del virus en lesiones cervicales.	EUA
20	Revista médica Elsevier. Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica	Infecciones genitales por el virus del papiloma humano.	Sendagorta E. Burgos J, Rodríguez M.	2019	Evidencias clínicas del virus de papiloma humano.	Demostración de las lesiones cervicales y los precursores inmunológicos involucrados	España
21	Revista Médica De	Virus Del Papiloma	Vargas S, Estrada C.	2012	Inmunidad de las vacunas contra el	Indicación de	Costa Rica

	Costa Rica Y Centroamérica	E Indicaciones De La Vacuna Tetravalente.			virus de papiloma humano.	vacunación para prevención del virus de papiloma humano	
22	National Institutes of Health. Vaccine	Characterization of the HPV-specific memory B cell and systemic antibody responses in women receiving an unadjuvanted HPV16 L1 VLP vaccine	Dauner J, Pan Y, Hildesheim A, Harro C, Pinto L.	2010	Inmunidad y lesiones del virus de papiloma humano.	Descripción de procesos inmunidad, genética y lesiones del virus de papiloma humano.	EUA
24	Revista de Formación Continuada de la Sociedad Española de Medicina de la Adolescencia	La vacunación frente al virus del papiloma humano. 2019; Adolescencia y vacunas	Marés J.	2019	La vacunación frente al virus del papiloma humano.	Educación sexual y concientización de infecciones de transmisión sexual en adolescencia	España
23	SEIMC, Procedimientos en Microbiología Clínica.	Diagnóstico microbiológico de la infección por el virus del papiloma humano.	Mateos M, Pérez M, Rodríguez M.	2016	Diagnóstico clínico y microbiológico de virus de papiloma humano.	Herramienta diagnóstica para valoración de las lesiones microbiológicas del virus de papiloma humano.	España

25	Agencia Europea de Medicamentos	Gardasil, suspensión inyectable	Agencia Europea de Medicamentos	2018	Prospecto de fármaco de la vacuna Gardasil	Información de prospecto de vacunas contra el virus de papiloma humano	España
26	Sociedad Americana de Cáncer.	Vacunas contra el Papiloma Virus Humano	Sociedad Americana de Cáncer.	2018	Prospecto clínico y fármaco	Información de prospecto de vacunas contra el virus de papiloma humano	EUA
27	Asociación Española de Pediatría.	Virus del Papiloma Humano.	Comité Asesor de Vacunas.	2018	Indicación de vacunación y programas.	Indicación de vacunación para prevención del virus de papiloma humano	
28	Agencia Europea de Medicamentos	Vacuna contra el virus de papiloma humano Gardasil 9 vacuna nonavalente contra el virus del papiloma humano (recombinante, adsorbida)	Agencia Europea de Medicamentos	2018	Prospecto clínico y fármaco de Gardasil 9	Información de prospecto de vacunas contra el virus de papiloma humano	España
29	Agencia Europea de Medicamentos	Cervarix, suspensión inyectable.	Agencia Europea de Medicamentos	2018	Prospecto clínico y fármaco de cervarix	vacunación para prevención del virus de papiloma humano	

30	Medicamentos de vanguardia	Vacuna contra el virus de papiloma humano	Carretero M.	2006	Prospecto clínico y farmacéutico de cervarix y Gardasil	Información de prospecto de vacunas contra el virus de papiloma humano	España
31	Vacunación frente al virus del papiloma humano y adolescencia	La vacunación frente al virus del papiloma humano	Mares J.	2015	Comportamiento de lesiones en pacientes jóvenes	Historia natural de la enfermedad, en lesiones pre-malignas asociadas a virus de papiloma humano	Colombia
32	Agencia Europea de Medicamentos.	Gardasil, suspensión inyectable.	Agencia Europea de Medicamentos.	2018	Prospecto clínico y farmacéutico de Gardasil	Información de prospecto de vacunas contra el virus de papiloma humano	España
33	Sociedad Americana de Cáncer	Vacunas contra el Papiloma Virus Humano	Sociedad Americana de Cáncer	2018	Prospecto clínico y farmacéutico de Gardasil 9	Información de prospecto de vacunas contra el virus de papiloma humano	Colombia
34	Asociación Española de Pediatría.	Virus del Papiloma Humano.	Comité Asesor de Vacunas	2018	Programas de vacunación contra el virus de papiloma humano	Datos estadísticos y de evidencia en programas de vacunación contra el virus de papiloma humano	España

35	Pub Medi	Design Chimeric Virus-Like Particle-based. Vaccines for Human Papilloma virus and HIV	Eto Y, Saubi N, Ferrer P, Joseph J.	2019	Vacunación contra el virus de papiloma humano	Diseño químico y molecular de la vacuna contra el virus de papiloma humano	EUA
36	Hacia la Promoción de la Salud, Volumen 21.	Promoción de la salud sexual ante el riesgo del virus del papiloma Humano en adolescentes	Palacios O, Méndez S, Galarza D.	2016	Promoción de la salud sexual	Promoción de la salud sexual como prevención de enfermedades de transmisión sexual	Mexico

Fuente: Elaboración propia para efectos del presente trabajo de investigación, 2022.

3.3 Criterios de búsqueda

En la tabla 1 se observan los criterios de búsqueda utilizados, tales como motores de búsqueda, período de estudio e idioma, según cada objetivo del estudio.

Tabla 2. Criterios de búsqueda utilizados, según objetivo

Objetivo	Descriptores	Motores de búsqueda	Período de estudio	Idioma
Describir los programas de vacunación de países en los que el sistema de vacunación haya impactado la población neta.	Programas de vacunación.	Google Académico Scielo PubMed Redalyc Elsevier.	2016-2021	Español/ inglés
	Impacto en la población	Google Académico Scielo PubMed Redalyc Elsevier.	2016-2021	Español/ inglés
Describir el programa de vacunación contra el virus del papiloma humano en Costa Rica establecido en el plan estratégico institucional (PEI) CCSS de la 2019-2022 en el eje de promoción de la salud	Vacunación contra el virus del papiloma humano en Costa Rica	Google Académico Scielo PubMed Redalyc	2016-2020	Español/ inglés
	Promoción de la salud y prevención de la enfermedad.	Google Académico Scielo PubMed Redalyc	2016-2020	Español/ inglés

y prevención de la enfermedad.				
Evaluar los efectos de protección y perjudiciales del programa de vacunación aplicado a nivel internacional y nacional contra el virus de papiloma humano en las lesiones premalignas de cérvix y la infección por virus de papiloma humano en mujeres entre 18 y 35 años, de edad.	Efectos de protección	Google Académico Scielo PubMed Redalyc	2016-2021	Español/ inglés
	Programa sobre las vacunas de virus de papiloma humano.	Google Académico Scielo PubMed Redalyc	2016-2021	Español/ inglés
	Programa de prevención lesiones premalignas de cérvix y la infección.	Google Académico Scielo PubMed Redalyc	2016-2021	Español/ inglés
Evaluar la incidencia del cáncer de cérvix en los programas de vacunación contra el virus del papiloma humano a nivel internacional	cáncer de cérvix	Google Académico Scielo PubMed Redalyc	2016-2021	Español/ inglés

Fuente: Elaboración propia para efectos del presente trabajo de investigación, 2022.

3.3.1 Criterios de exclusión e inclusión

En la tabla 2 se mencionan los criterios de inclusión y exclusión utilizados para la selección de los artículos.

Tabla 3. Criterios de exclusión e inclusión para la selección de artículos

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Artículos sobre vacunas contra el VPH.	Artículos sobre tratamiento de cáncer de cérvix.
Artículos sobre cáncer de cérvix.	Artículos sobre lesiones generales de cérvix.
Artículos sobre VPH y sus serotipos.	Artículos sobre prevención secundaria del VPH.

Fuente: Elaboración propia para efectos del presente trabajo de investigación, 2022.

3.4 Análisis de la información

En la búsqueda de información, se obtuvieron 986 artículos, entre el año 2004 y el 2022, en los idiomas inglés y español. Sin embargo, al aplicar los criterios de inclusión y exclusión mediante revisión del título y abstracto, se redujo el número de artículos a 644.

Se excluyeron aquellos que no cumplían con el objetivo del tema al ser artículos que abordaban otro tipo de población, artículos que mencionaban tratamientos actuales contra el cáncer de cérvix, así como también aquellos que, dentro de su contenido, no mencionaban datos relevantes del tema, así reducir el número a un total de 36. Estos se utilizaron por ser artículos con mayor nivel de evidencia y recientes; además, fueron seleccionados de acuerdo con su contenido y el objetivo de la investigación.

Las fuentes de información recabadas se clasificaron de la siguiente manera

3.4.1 Clasificación por subtemas

- Programas de vacunación de países en los que el sistema de vacunación haya impactado la población neta
- Programa de vacunación contra el virus del papiloma humano en Costa Rica establecido en el plan estratégico institucional (PEI) CCSS de la 2019-2022 en el eje de promoción de la salud y prevención de la enfermedad.
- Los efectos de protección y perjudiciales del programa de vacunación aplicado a nivel internacional y nacional contra el virus de papiloma humano en las lesiones premalignas de cérvix y la infección por virus de papiloma humano en mujeres entre 18 y 35 años, de edad.
- La incidencia del cáncer de cérvix en los programas de vacunación contra el virus del papiloma humano a nivel internacional.

3. 4.2 Clasificación según nivel de evidencia

Entre la información recopilada hay 36 artículos, todos relacionados con la vacunación contra VPH y cáncer de cérvix. En el Anexo 1 se detallan los artículos que fueron revisados para dar sustento al estudio; se especifica el título, autor, revista y año en que fue publicado, y en la Tabla 5, se observa la cantidad de artículos utilizados según tipo de estudio y nivel de evidencia.

Tabla 4. Clasificación de artículos según nivel de evidencia

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Cantidad según tipo de estudio	Cantidad según nivel de evidencia	%
2	Revisión sistémica de estudios de cohortes	4	5	14
	Estudio cohorte prospectivo	1		
3	Revisión sistemática de estudios observacionales	6	6	17
4	Estudios transversales	4	8	23
	Estudios de enfoque mixto	1		
	Estudio analítico y ecológico	1		
	Estudio cuasi experimental	1		
	Epidemiológico transversal y cualitativo	2		
5	Revisión bibliográfica	12	16	46
	Estudio de caso individual	3		
	Estudio geoespacial	1		
TOTAL		35	35	100%

Fuente: Elaboración propia para efectos del presente trabajo de investigación, 2022.

3.5 Consideraciones éticas

La investigación cumple con todos los principios éticos y de anti - plagio de la Universidad Internacional de las Américas; además, todos los artículos incluidos cumplen con los estándares éticos internacionales. Por otra parte, esta investigación se adhiere a la normativa Vancouver.

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

4.1. Resultados

Dentro de los resultados que se destacan en esta investigación, destaca que el virus del papiloma humano es una de las infecciones de transmisión sexual más comunes en la región de Latinoamérica y Costa Rica, se encuentra asociado con varias enfermedades desde cáncer cervical y anal, hasta verrugas genitales. Sus particularidades inmunológicas le permiten subsistir en algunos pacientes y causar enfermedades malignas³¹

Respecto a los resultados de la descripción de los programas de vacunación de países en los que el sistema de vacunación haya impactado la población meta. El cáncer de cérvix es una enfermedad de alto impacto en Costa Rica, hay un aumento en la incidencia en grupos socioeconómicos más bajos debido a un menor cumplimiento con las campañas de detección precoz.

Los programas de vacunación según la FDA y la Agencia Europea de Medicamento se describen se aplican 3 tipos diferentes de vacunas contra el virus; la bivalente, la tetravalente y la nonavalente, las cuales según las guías se recomiendan aplicar a niños y, niñas de 11 a 12 años, sin embargo, también se pueden aplicar desde los 9 años hasta los 26 años, de edad en un esquema de 2 dosis si es antes de los 15 años o 3 dosis si es después de esta edad. Durante sus años de aplicación no se ha visto que haya asociación con efectos adversos gravemente considerables, por lo que son seguras y bien toleradas.

En cuanto a los resultados donde se exponen el programa de vacunación contra el virus del papiloma humano en Costa Rica establecido en el plan estratégico institucional (PEI) CCSS de la 2019-2022 en el eje de promoción de la salud y prevención de la enfermedad.

Vacunación sistemática de todas las mujeres preadolescentes o adolescentes entre 9 y 14 años, independientemente de su actividad sexual (calidad de la evidencia A, recomendación fuerte a favor). Recomendación de vacunación para todas las mujeres hasta

los 26 años, independientemente de su actividad sexual (calidad de la evidencia A, recomendación fuerte a favor).

Valoración individualizada de vacunación a mujeres de más de 26 años (calidad de la evidencia B, recomendación débil a favor). Recomendación de vacunación a mujeres después del tratamiento de lesiones intraepiteliales de cuello de útero, vagina y vulva o de verrugas genitales (calidad de la evidencia B, recomendación fuerte a favor).

Respecto de promoción de la salud se destaca que el cribado citológico y/o virológico no es una condición previa para la decisión de vacunar. No obstante, debe garantizarse que la mujer está siguiendo adecuadamente su protocolo de cribado (recomendación nivel A) ¹⁸. La vacunación de mujeres hasta 26 años, con máxima prioridad en el grupo etario de 9 a 14 años, combinada con un cribado rediseñado es altamente eficiente en cualquier escenario epidemiológico y debe ser considerada una estrategia prioritaria de prevención oncológica.

Además, se describe el impacto de las sesiones educativas sobre la cantidad de vacunas administradas se analizó a través de una prueba de muestra pareada. Esto debido que hubo diferencia significativa en la cantidad total de vacunas administradas en todas las clínicas donde se realizó el estudio durante 6 meses después de las sesiones educativas²¹.

Como resultado al realizar una valoración de la incidencia actual de los programas de vacunación contra el virus del papiloma humano en la prevención del cáncer de cérvix en a nivel internacional y nacional.

La falta de diferencias significativas entre las condiciones de intervención y de control puede indicar que la simple participación en un estudio relacionado con la vacunación contra el VPH afecta la aceptación y, por lo tanto, las condiciones de control pueden haber tenido una mayor aceptación de lo que habría ocurrido naturalmente²⁰. La manipulación de mensajes para aumentar la amenaza percibida, la adaptación de mensajes educativos y las cartas de recordatorio se utilizaron en estudios que encontraron que menos del 10 % de los participantes recibieron la vacuna contra el VPH.

El cribado citológico y/o virológico no es una condición previa para la decisión de vacunar. No obstante, debe garantizarse que la mujer está siguiendo adecuadamente su protocolo de cribado (recomendación nivel A) ¹⁸. La vacunación de mujeres hasta 26 años, con máxima prioridad en el grupo etario de 9 a 14 años, combinada con un cribado rediseñado es altamente eficiente en cualquier escenario epidemiológico y debe ser considerada una estrategia prioritaria de prevención oncológica.

De su alta cobertura dependerá decisivamente que puedan conseguirse a medio plazo disminuciones de la incidencia, la morbilidad y la mortalidad provocadas por las enfermedades relacionadas con el VPH.

De acuerdo con la evaluación de los efectos de protección y perjudiciales del programa de vacunación aplicado a nivel internacional y nacional contra el virus de papiloma humano en las lesiones premalignas de cérvix y la infección por virus de papiloma humano en mujeres entre 18 y 35 años, de edad.

Es importante destacar que todos menos uno de los estudios tuvo un efecto de tratamiento no significativo. Las diferencias en las características de la muestra, las exposiciones de los grupos de control y otras variables educativas y de acceso a la atención médica son posibles impulsores de la variación en los hallazgos relacionados con la aceptación de la vacuna.

La vacunación contra el virus del VPH se asocia con efectos adversos que generalmente son de baja a moderada intensidad y se relacionan con el sitio de inyección como dolor, inflamación, eritema y prurito; por otra parte, efectos secundarios sistémicos son mucho menos comunes y se presentan como cefalea, náuseas, fatiga y debilidad.

No están contraindicadas en pacientes inmunocomprometidos pero su respuesta es menor en comparación con la población general. No obstante, debido a falta de estudios en

el embarazo, no se recomienda colocar durante la gestación, pero sí se puede vacunar a mujeres en periodo de lactancia.

La interacción entre los distintos aspectos de la respuesta humoral estimulada por la vacunación no se ha evaluado para la vacuna HPV L1 VLP y es importante para identificar marcadores de protección a largo plazo contra la infección por HPV. El objetivo de este estudio fue evaluar múltiples aspectos de la respuesta humoral para comprender mejor la relación entre los diferentes parámetros y determinar qué ensayos podrían proporcionar información única relevante para el futuro¹².

Las vacunas que se producen a partir de VLPs, como la vacuna contra el VPH, son incapaces de producir infección o cáncer ya que se componen únicamente de material proteico y no contiene ADN viral. Una revisión sistémica que analizó la seguridad y la inmunogenicidad de las vacunas bivalente y tetravalente cuando se administraba con otras vacunas concluyó no inferioridad de la respuesta en inmunidad y buena tolerancia en la coadministración de otras¹².

Según la eficacia actual de los programas de vacunación contra el virus del papiloma en el contexto de la prevención del cáncer de cérvix y la promoción de la salud sexual de la población de mujeres entre 18 y 35 años. En el caso de las vacunas contra el VPH, algunos de estos temores también se expresan particularmente en grupos conservadores que vinculan estos argumentos con cuestiones religiosas y morales que sostienen que la vacunación contra el VPH es una licencia indirecta para la actividad sexual liberal en los jóvenes.

Desde el inicio de su comercialización en 2006 se han producido más de 60 millones de dosis de la vacuna contra el VPH, no hay datos que sugieren efectos adversos severos asociados a la vacunación y los resultados de ensayos clínicos previo a su comercialización y estudios de la Organización Mundial de la Salud basados en gran cantidad de evidencia confirman que son bien toleradas y tienen un alto perfil de seguridad¹².

La vacunación contra el virus del VPH se asocia con efectos adversos que generalmente son de baja a moderada intensidad y se relacionan con el sitio de inyección como dolor, inflamación, eritema y prurito; por otra parte efectos secundarios sistémicos son mucho menos comunes y se presentan como cefalea, náuseas, fatiga y debilidad.

De acuerdo con los resultados de esta investigación, se observó un aumento estadísticamente significativo en el nivel de comodidad del proveedor al responder las preguntas de los pacientes y los padres sobre la vacuna contra el VPH después de las sesiones educativas en las clínicas de la región estudiada.

Es esencial determinar qué tipo de programa de educación sanitaria será eficaz para aumentar las tasas de vacunación. Hasta la fecha, casi no ha habido replicación de intervenciones específicas para aumentar la aceptación del VPH en la población de adultos jóvenes, lo que dificulta la identificación de intervenciones para recomendar su adopción. La literatura actual indica que las recomendaciones de los proveedores son uno de los principales predictores de la aceptación de la vacuna contra el VPH en adolescentes.

Es interesante señalar que la única intervención en esta revisión que aumentó significativamente la aceptación de la vacuna contra el VPH fue una intervención educativa que utilizó un mensaje conjunto de pares y proveedores médicos, que resultó ser más eficaz que un mensaje de un par o proveedor solo.

La falta de diferencias significativas entre las condiciones de intervención y de control puede indicar que la simple participación en un estudio relacionado con la vacunación contra el VPH afecta la aceptación y, por lo tanto, las condiciones de control pueden haber tenido una mayor aceptación de lo que habría ocurrido naturalmente²⁰. La manipulación de mensajes para aumentar la amenaza percibida, la adaptación de mensajes educativos y las cartas de recordatorio se utilizaron en estudios que encontraron que menos del 10 % de los participantes recibieron la vacuna contra el VPH

Vacunación sistemática de todas las mujeres preadolescentes o adolescentes entre 9 y 14 años, independientemente de su actividad sexual (calidad de la evidencia A, recomendación fuerte a favor). Recomendación de vacunación para todas las mujeres hasta los 26 años, independientemente de su actividad sexual (calidad de la evidencia A, recomendación fuerte a favor).

Valoración individualizada de vacunación a mujeres de más de 26 años (calidad de la evidencia B, recomendación débil a favor). Recomendación de vacunación a mujeres después del tratamiento de lesiones intraepiteliales de cuello de útero, vagina y vulva o de verrugas genitales (calidad de la evidencia B, recomendación fuerte a favor).

CAPÍTULO V – CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

Teniendo en cuenta los objetivos de esta investigación, la cual es basada en una revisión bibliográfica, se obtuvo conclusiones y recomendaciones, las cuales dan respuesta a los objetivos específicos y el objetivo general.

Costa Rica cuenta con protocolos descritos por el Ministerio de Salud y la Caja Costarricense de Seguro Social para la aplicación del esquema de vacunación, donde se incluyen las vacunas contra el virus de papiloma humano.

De acuerdo con el objetivo general “Analizar la eficacia actual de los programas de vacunación contra el virus del papiloma en el contexto de la prevención del cáncer de cérvix y la promoción de la salud sexual de la población de mujeres entre 18 y 35 años.

Se concluye que la aplicación de los esquemas de dos dosis sólo en mujeres, cuando su duración perdure por lo menos durante 10 años, logran reducir en un 13% la probabilidad de cáncer asociado a la infección por VPH y entre un 54-60% de las lesiones anogenitales, por otra parte, al aplicarse esquemas de tres dosis solo en mujeres se consigue una reducción del 13-15%.

También se demostró que la incidencia de cánceres asociado a VPH disminuyó en la población vacunada con tres dosis, mientras que si se aplican esquemas de dos dosis en hombres y mujeres se consigue una protección adicional del 3% en cánceres y del 9% en verrugas anogenitales. Sin embargo, si los esquemas de dos dosis en cualquiera de los ejemplos anteriores se extienden por lo menos durante 20-30 años, los beneficios de los

esquemas de tres dosis se reducen, brindando una protección de solo un 2-6% adicional en cuanto a la incidencia de cáncer.

Respecto al primer objetivo específico “Describir los programas de vacunación de países en los que el sistema de vacunación haya impactado la población meta .En la actualidad existen 3 tipos diferentes de vacunas contra el virus; la bivalente, la tetravalente y la nonavalente, las cuales según las guías se recomiendan aplicar a niños y niñas de 11 a 12 años, sin embargo, también se pueden aplicar desde los 9 años hasta los 26 años de edad en un esquema de 2 dosis si es antes de los 15 años o 3 dosis si es después de esta edad.

Durante sus años de aplicación no se ha visto que haya asociación con efectos adversos gravemente considerables, por lo que son seguras y bien toleradas.

No están contraindicadas en pacientes inmunocomprometidos pero su respuesta es menor en comparación con la población general. No obstante, debido a falta de estudios en el embarazo, no se recomienda colocar durante la gestación, pero sí se puede vacunar a mujeres en periodo de lactancia.

Exponer el programa de vacunación contra el virus del papiloma humano en Costa Rica establecido en el plan estratégico institucional (PEI) CCSS de la 2019-2022 en el eje de promoción de la salud y prevención de la enfermedad.

De acuerdo con el tercer objetivo “Valorar la incidencia actual de los programas de vacunación contra el virus del papiloma humano en la prevención del cáncer de cérvix en a nivel internacional y nacional. Se observa que a infección por el virus del papiloma humano es la infección de transmisión sexual más común en Costa Rica. La infección persistente con tipos de alto riesgo puede provocar lesiones precancerosas y cancerosas.

La vacuna tetravalente contra el VPH parece conferir un alto grado de protección contra los VPH-6, VPH-11, VPH-16 y VPH-18, que son responsables del 70 % de los cánceres de cuello uterino y del 90 % de las verrugas genitales.

Evaluar los efectos de protección y perjudiciales del programa de vacunación aplicado a nivel internacional y nacional contra el virus de papiloma humano en las lesiones premalignas de cérvix y la infección por virus de papiloma humano en mujeres entre 18 y 35 años, de edad''. Estos hallazgos destacan áreas clave de mejora para traducir el mensaje de cuán importante es la prevención del VPH.

Existe la necesidad de intervenciones y programas para abordar la concientización, la asequibilidad y el monitoreo de vacunas para mejorar la aceptación de la vacuna. Algunos métodos para mejorar potencialmente la aceptación se pueden implementar fácilmente dentro de los entornos clínicos, donde pueden tener el mayor impacto, como tener conversaciones más detalladas, abiertas y no estigmatizar.

Se concluye que, al ingresar nuevos esquemas simplificados de vacunación contra VPH, hasta el momento se tienen datos preliminares que demuestran seguridad al utilizar esquemas de dos dosis separadas por un lapso de al menos seis meses en mujeres jóvenes (15 años o menos), lo cual sin duda genera un impacto positivo a nivel de acceso a la vacunación y porcentaje de población cubierta.

Finalmente, se podría concluir que la efectividad tras la implementación de uno u otro esquema dependerá de la capacidad de dicho esquema para generar una protección duradera a través del tiempo. Por lo tanto, es en base a este hecho que se deberían fundamentar las decisiones respecto a cuál esquema implementar, sin embargo, el cálculo de la duración generada por cada esquema no es un dato fácil de precisar ni que en actualidad se conozca con certeza.

Con la aprobación de la vacuna tetravalente contra el VPH los médicos poseen una nueva arma en la prevención primaria contra el cáncer cervical, las verrugas genitales y el cáncer anal.

5.2 Recomendaciones.

Se recomienda al personal de salud brindar información a la comunidad acerca de estudios que demuestran una mejora en la intención de vacunación, muy pocas intervenciones dirigidas a estudiantes universitarios han demostrado eficacia para aumentar la aceptación real de la vacuna contra el VPH. Según nueve estudios que informaron la tasa de aceptación de la vacuna como resultado, las tasas de aceptación de al menos una dosis de la vacuna variaron del 5 % al 53 %.

Se insta al personal médico en realizar funciones como planificadores de programas deben centrarse en las intervenciones que han demostrado la capacidad de mejorar las tasas de vacunación. Esta revisión encuentra que las intervenciones que involucran tanto a los pares como a los profesionales médicos pueden ser la forma más efectiva de aumentar la aceptación.

Deben tenerse en cuenta las contraindicaciones y precauciones generales de todas las vacunas inactivadas. Hipersensibilidad grave a alguno de los componentes de la vacuna.

No se recomienda en mujeres embarazadas. No existen datos de seguridad, inmunogenicidad y eficacia en personas inmunodeprimidas ni en mujeres durante la lactancia. Por lo que se recomienda ampliar y difundir más la información acerca de la vacuna contra el VPH a la población en general, específicamente aquellos en el grupo de edad recomendado, para así aumentar los alcances de esta.

Algunos estudios señalan que la solución para ampliar la cobertura global de la vacuna es la aplicación de una única dosis, lo que la convertiría en una opción más costo efectiva para muchos países, especialmente aquellos que se encuentran en vías de desarrollo.

Continuar con las investigaciones y el estudio de los alcances inmunológicos que podría tener el aplicar una única dosis. Finalmente, no es posible evaluar la efectividad de la vacuna en términos de disminución de cáncer de cérvix asociados al VPH, no obstante, se han medido diferentes variables que demuestran el gran beneficio que aporta a la salud global y la cantidad de estudios que la respaldan, por eso la importancia de seguir informando e implementando la aplicación de la vacuna en los grupos de edad recomendados.

Si la duración de la protección de la vacuna resulta ser suficiente o puede mantenerse mediante vacunas de refuerzo a niveles rentables, podemos anticipar resultados prometedores con la vacunación de toda la población.

Se recomienda al primer Nivel de Atención

Implementar de forma activa la realización de citología cervical a todas las pacientes que estén sexualmente activas con o sin factores de riesgos para lesiones premalignas de cérvix o infección por virus del papiloma Humano esto como promoción de la salud sexual en la comunidad.

Reforzar los mecanismos de contacto periódico dentro de las comunidades por parte del personal de salud, enfocándose en aquellas pacientes inasistentes al programa de atención integral a la mujer, que estén en el grupo de 20-34 años, así mismo mayores de 35 años, con factores de riesgo epidemiológicos, bajo nivel socioeconómico, que nunca se han tomado citología o no se han realizado citología en los últimos dos años, como es contemplado por la norma técnica de prevención, detección y atención del cáncer cervicouterino.

Se recomienda también valorar la incidencia actual de los programas de vacunación contra el virus del papiloma humano en la prevención del cáncer de cérvix en a nivel internacional y nacional.

Se insta a realizar campañas de vacunación a nivel escolar ya que tienen una incidencia muy positiva en mejorar las coberturas en adolescentes, además para poder brindar a los niños y adolescentes educación sexual oportuna.

Dado el beneficio poblacional de la vacunación universal, y el incremento de efectividad que se podría conseguir con la vacunación de ambos sexos, debería considerarse la vacunación de los varones como una estrategia preventiva, desde la perspectiva de salud pública, en los programas de vacunación sistemática.

5.3 Recomendaciones para futuras investigaciones

- Se insta a los investigadores interpretar la aceptación de la población costarricense para vacunación contra el virus de papiloma humano a nivel nacional y visibilizar las zonas del país con mayor aceptación.
- Se recomienda investigar de forma comparativa el cumplimiento de la vacunación contra el virus del papiloma humano en Costa Rica y otros países de Centroamérica y el Caribe.
- Se promueve investigar acerca de los beneficios del uso de la vacuna contra el virus de papiloma humano en las lesiones neoplásicas y condiloma tosas en hombres a nivel internacional.
- Se invita a los investigadores a participar de forma activa en las campañas de vacunación a nivel nacional y documentar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bedoya A, Jaramillo R, Baena A, Castaño J, Olaya N, Zea A, Herrero R, Sanchez G. Location and density of immune cells in precursor lesions and cervical cancer. *Cáncer Micro environment* 2013; 6:69-77.
2. Shing J, Marie R, Griffin M, Chang R, Beeghly A, Slaughter J, Mitchell E, Casco P. Pre - cánceres en una población con baja vacunación. *American Journal of preventive medicine*.2021. 1-9.
3. Einstein M, Schiller J, Viscidi R Strickler H, Coursaget P, Tan T, Halsey N, Jenkins D. Clinician's guide to human papillomavirus immunology: knowns and unknowns. *Lancet Infect Dis* 2009; 9:347-356.
4. La Torre G, Waure C, Chiaradia G, Mannocci A. Ricciardi W. HPV vaccine efficacy in preventing persistent cervical HPV infection: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2007; 25:8352-8358.
5. Barnard M, Cole AC, Ward L, Gravlee E, Cole ML, Compretta C. Interventions to increase uptake of the human papillomavirus vaccine in unvaccinated college students: A systematic literature review. *Preventive Medicine Reports* [Internet]. 2019 May 2 [cited 2021 Aug 31];14.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6513780/> .
6. Toha Z, Licciardi P, Fong J, Garlande S, Tabrizi S, Russell F, Mulholland E. Reduced dose human papillomavirus vaccination: An update of the current state-of-the-art. *Vaccine* 2015;33:5042-50.
7. Kreimer A, Rodriguez A, Hildesheim A, Herrero R, Porras C, Schiffman M. Proof of principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a biva-lent HPV16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2011; 10:1444–51.

8. Committee on Adolescent Health Care Immunization Expert Work Group. Human Papillomavirus Vaccination. ACOG 2015; 641:1-6.
9. Bayas J, Costas L, Muñoz A. Cervical cancer vaccination indications, efficacy, and side effects. Gynecologic Oncology 2008; 110:11-14.
10. Wendland E, Kops N, Bessel M, Comerlato J, Kalume A, Moreno F. World Health organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, may 2017 – recommendations. Vaccine 2017, 35 (43): 5755.
11. David Springs. Gynecologic Malignancies. En J. Larry Jameson, Anthony S., Fauci, Dennis L. Kasper., Stephen L. Hauser., Dan L. Longo., Joseph Loscalzo (editor). Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th Edition. United States: McGraw-Hill; 2018: p. 9-13.
12. Markowitz L, Gee J, Chesson H, Stokley S. Ten Years of Human Papillomavirus Vaccination in the United States. Elsevier 18(2S): S3-S10. <https://doi.org/10.1016/j.acap.2017.09.014>.
13. Lei J, Ploner A, Elfström M, Wang J, Roth A, Fang F, "et al". HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. N Engl J Med. 2020 Oct 1;383(14):1340-1348. doi: 10.1056/NEJMoa1917338. PMID: 32997908.
14. Castellsagué X., San Martín M., Cortés J., González A., Remy V. Impacto de la vacuna tetravalente frente al virus del papiloma humano (VPH) tipos 6, 11, 16 y 18 en las enfermedades asociadas al VPH en España. Progresos de Obstetricia y Ginecología, 2008; 51(9): 520-530
15. Schwarz F, Huang L, Valencia A, Panzer F, Chiu C, Decreux A. A ten-year study of immunogenicity and safety of the AS04-HPV-16/18 vaccine in adolescent girls aged

- 10-14 years. Taylor & Francis.15(7-8) 1970-1979.
<https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1625644>
16. Barnabas E, Brown M, Onono E, Bukusi B, Njoroge R, Winer et al., Efficacy of single-dose HPV vaccination among young African women. Research Square[Internet]. 2021.[16 de marzo de 2022]32 https://assets.researchsquare.com/files/rs-1090565/v1_covered.pdf?c=1637347049
17. Kreimer A, Herrero R, Sampson J, Porras C, Lowy D, Schiller J, et al. Evidence for single-dose protection by the bivalent HPV vaccine-Review of the Costa Rica HPV vaccine trial and future research studies. ELSEVIER 36(32): 4774-4782.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.12.078>
18. Porras C, Tsang S, Herrero R., Guillén D, Darragh T, Stoler M, et al., Grupo de Ensayos de Vacunas de Costa Rica (2020). Eficacia de la vacuna bivalente contra el VPH contra el pre - cáncer asociado al VPH 16/18: resultados de seguimiento a largo plazo del Ensayo de Vacunas de Costa Rica. *The Lancet. Oncología*, 21(12), 1643–1652. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30524-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30524-6)
19. Harper D, Nieminen P, Donders G, Einstein M, Garcia F, Huh W, et al., The efficacy and safety of Tipapkinogen Sovacivec therapeutic HPV vaccine in cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3: Randomized controlled phase II trial with 2.5 years of follow-up. *Gynecol Oncol.* 2019 jun;153(3):521-529. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.03.250. Epub 2019 Apr. 4. PMID: 30955915
20. Sendagorta E. Burgos J, Rodríguez M. Infecciones genitales por el virus del papiloma humano. *Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica*. 1 de mayo de 2019;37(5):324-34.

21. Vargas S, Estrada C. Virus Del Papiloma E Indicaciones De La Vacuna Tetravalente. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica. 2012 (604) 455-459.
22. Dauner J, Pan Y, Hildesheim A, Harro C, Pinto L. Characterization of the HPV-specific memory B cell and systemic antibody responses in women receiving an unadjuvanted HPV16 L1 VLP vaccine. National Institutes Of Health. Vaccine. 26 de julio de 2010;28(33):5407-13.
23. Mateos M, Pérez M, Rodríguez M. Diagnóstico microbiológico de la infección por el virus del papiloma humano. SEIMC Procedimientos en Microbiología Clínica. España.2016.
24. Marés J. La vacunación frente al virus del papiloma humano. 2019; Revista de Formación Continuada de la Sociedad Española de Medicina de la Adolescencia (15)63-76.
25. Agencia Europea de Medicamentos. Gardasil, suspensión inyectable. 2018 Abril 16. http://www.msd.es/static/section/images/Prospecto_Gardasil_tcm2353-636773.pdf.
26. Sociedad Americana de Cáncer. Vacunas contra el Papiloma Virus Humano[Internet]. 2018[consultado 2 de marzo 2022]. <http://www.cancer.org/espanol/cancer/queesloquecausaelcancer/infeccionesycancer/fragmentado/virus-del-papiloma-humano-vph-cancer-y-la-vacuna-contrael-vph-preguntas-frecuentes>.
27. Comité Asesor de Vacunas. Virus del Papiloma Humano. Asociación Española de Pediatría. 2018 abril; 4(42): pp. 18 - 20.
28. Agencia Europea de Medicamentos. Gardasil 9 vacuna nonavalente contra el virus del papiloma humano (recombinante, adsorbida). [Internet].2018[Consultado 2 de

- marzo,2022].http://www.msd.es/static/section/images/Prospecto_Gardasil_9_tcm2353-668725.pdf.
29. Agencia Europea de Medicamentos. Cervarix, suspensión inyectable. [Internet]. 2018 [Consultado 2 de marzo, 2022]. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010060280492/anx_80492_es.pdf.
30. Carretero M. Vacuna contra el virus de papiloma humano. Medicamentos de vanguardia 6 JUNIO 2008; 27.
31. Bermúdez J. La vacunación frente al virus del papiloma humano. 2019;15.
32. Agencia Europea de Medicamentos. Gardasil, suspensión inyectable. 2018 abril 16. http://www.msd.es/static/section/images/Prospecto_Gardasil_tcm2353-636773.pdf.
33. Sociedad Americana de Cáncer. Vacunas contra el Papiloma Virus Humano. 2018. Consultado:
Abril <http://www.cancer.org/espanol/cancer/queesloquecausaelcancer/infeccionesycancer/fragmentado/virus-del-papiloma-humano-vph-cancer-y-la-vacuna-contra-el-vph-preguntas-frecuentes>.
34. Comité Asesor de Vacunas. Virus del Papiloma Humano. Asociación Española de Pediatría. 2018 abril; 4(42): pp. 18 - 20.
35. Eto Y. Saubi N. Ferrer P, Joseph J. Design Chimeric Virus-Like Particle-based. Vaccines for Human Papillomavirus and HIV: Lessons Learned. AIDS Rev. [Internet] 2019[consultado 28 febrero 2020]; 21(4): 218-232. <https://doi.org/10.24875/AIDSRev.190>.

36. Palacios O, Méndez S, Galarza D. Promoción de la salud sexual ante el riesgo del virus del papiloma Humano en adolescentes. Hacia la Promoción de la Salud, Volumen 21. 2016.

Anexos

Anexo 1. Clasificación de reacciones adversas.

El siguiente cuadro muestra las características de la clasificación de reacciones adversas en ensayos clínicos tras la aplicación de la vacuna contra el virus de papiloma humano.

Tabla 5. Clasificación de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Ensayos clínicos		
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior
Trastornos del sistema nervioso	Muy Frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareos
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómito, diarrea y dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Picor/prurito, erupción, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy Frecuentes	Mialgia
	Frecuentes	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Muy Frecuentes	Reacciones en el lugar de la inyección incluyendo dolor, enrojecimiento, inflamación, cansancio
	Frecuentes	Fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
	Poco frecuentes	Otras reacciones en el lugar de la inyección como induración, parestesia local

Fuente: Elaboración propia para efectos del presente trabajo de investigación.

Anexo 2. Acontecimientos post comercialización de la vacuna.

El cuadro presentado a continuación describe los efectos adversos post comercialización de la vacuna Gardasil 9 reportados.

Tabla 6. Acontecimientos posteriores a la comercialización de la vacuna.

Experiencia post comercialización		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Desconocida*	Linfadenopatía
Trastornos del sistema inmunológico	Desconocida*	Reacciones alérgicas (incluyendo reacciones anafilácticas y anafilactoides), angioedema
Trastornos del sistema nervioso	Desconocida*	Síncope o respuestas vaso vágale a la inyección, algunas veces acompañadas por movimientos tónico clónicos
Estos acontecimientos se notificaron de forma espontánea, por lo que no es posible estimar con certeza su frecuencia		

Elaboración propia para efectos del presente trabajo de investigación. Fuente: Bermúdez. Vacunación frente al virus del papiloma (2019).

Anexo 3. Ilustración de vacuna Gardasil 9

La siguiente imagen muestra envase y jeringa estéril precargada de Gardasil 9 cuya presentación contiene 0.5ml



Fuente: Sociedad Americana de Cáncer. Vacunas contra el Papiloma Virus Humano. 2018.

Anexo 4. Ilustración de vacuna Cervarix

La siguiente imagen muestra envase y jeringa estéril precargada de Cervarix cuya presentación contiene 0.5ml individual y también muestra la caja de Cervarix presentación vial.



Fuente: Sociedad Americana de Cáncer. Vacunas contra el Papiloma Virus Humano. 2018.

Anexo 5. Ilustración de vacuna Gardasil

La siguiente imagen muestra envase y jeringa estéril precargada de Gardasil cuya presentación contiene 0.5ml individual.



Fuente: Sociedad Americana de Cáncer. Vacunas contra el Papiloma Virus Humano. 2018.

Anexo: 6. Imagen de esquema de vacunación en menores de edad en Costa Rica

Esquema de vacunación oficial en Costa Rica Menores de edad		
Vacuna	Administración	Indicaciones
BCG (Bacilo Calmette-Guerin)	Nacimiento	Protege contra la tuberculosis miliar y meningitis tuberculosa
Hepatitis B	Nacimiento, 2 y 6 meses de edad	Protege contra la infección por hepatitis B
Rotavirus	2 y 4 meses de edad	Protege contra el virus que provoca gastroenteritis infecciosas infantiles por rotavirus
DTaP	Primeras dosis: 2, 4 y 6 meses Refuerzo: 15 meses y a los 4 años	Protege contra la difteria, tétanos y tosferina
Hib	Primeras dosis: 2, 4 y 6 meses Refuerzo: 15 meses	Protege contra la Haemophilus Influenzae tipo B
Vacuna de Poliovirus Inactivado	Primeras dosis: 2, 4 y 6 meses Refuerzo: 15 meses y a los 4 años	Protege contra la Polio
Neumococo 13 Valente	Primeras dosis: 2 y 4 meses Refuerzo: 15 meses	Protege contra la enfermedad neumocócica (meningitis, neumonía y bacteriemia)
Influenza estacional	6 meses a menores de 8 años	Protege contra la influenza estacional y contra 4 cepes del virus de la influenza (A y B)
SRP	15 meses y a los 4 años	Vacuna triple viral que protege contra el virus del sarampión, rubéola y parotiditis (paperas)
Varicela	15 meses	Protege contra la Varicela
VPH Vacuna contra el Virus del Papiloma Humano	*Solamente en las niñas* Primera dosis: 10 años Refuerzo: 10 años y 6 meses	Protege contra la infección del VPH que puede causar cáncer cervical y verrugas genitales




Fuente: Ministerio de Salud

Anexo: 7 Clasificación de los genotipos del VPH según su capacidad oncogénica.

En el siguiente cuadro se muestra la clasificación según género y genotipo con comentarios de la capacidad oncogénica.

Tabla: 8 Clasificación de los genotipos del VPH según su capacidad oncogénica

GÉNERO	GENOTIPOS VPH	COMENTARIOS
<i>Alfapapillomavirus</i>		
1	16	Altamente oncogénico, causa cáncer en varios lugares anatómicos
1	18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Evidencia suficiente de cáncer cervical
2A	68	Evidencia fuerte de cáncer cervical
2B	26, 53, 66, 67, 70, 73, 82	Evidencia limitada de cáncer cervical
2B	30, 34, 69, 85, 97	Análogos filogenéticamente a genotipos con evidencia suficiente o limitada
3	6, 11	-
<i>Betapapillomavirus</i>		
2B	5, 8	Evidencia limitada para cáncer de piel en pacientes con epidermodisplasia verruciforme
3	Otros tipos	

Fuente: Mateos M, Pérez M, Rodríguez M. Diagnóstico microbiológico de la infección por el virus del papiloma humano (2016).

Anexo 8: Clasificación epidemiológica según el riesgo oncogénico.

A continuación, se muestra tabla donde se clasifica de forma epidemiológica basado en el riesgo oncogénico

Tabla 9: Clasificación epidemiológica según el riesgo oncogénico.

CLASIFICACIÓN EPIDEMIOLOGICA	TIPOS DE VPH
ALTO RIESGO	16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59
PROBABLE ALTO RIESGO	26,53,66,68,73,82
BAJO RIESGO	6,11,40,42,43,44,54,61,70,72,81

Fuente: Mateos M, Pérez M, Rodríguez M. Diagnóstico microbiológico de la infección por el virus del papiloma humano.

Anexo 9: Introducción de la vacuna contra el VPH en Latinoamérica

La siguiente imagen detallada con países latinoamericanos que han ingresado la vacuna del virus de papiloma humano dentro de su esquema de vacunación.



Fuente: Organización Panamericana de la Salud.

Anexo 10: imagen con distribución de América latina y el Caribe

La siguiente imagen detallada con países latinoamericanos que han ingresado la vacuna del virus de papiloma humano dentro de su esquema de vacunación.

Introducción de la vacuna contra VPH en América

Venezuela, Guayana Francesa, Cuba, Haití, Nicaragua y Curazao no han introducido la vacuna contra VPH en el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) de sus territorios.

■ Introdujeron la vacuna
■ No introdujeron la vacuna

Año Américas

2006	Estados Unidos
2007	Canadá (2007-2009)
2008	Panamá
2011	Argentina
2012	Colombia, Guyana (2012 - 2017), México
2013	Paraguay, Surinam, Uruguay
2014	Brasil, Chile, Ecuador
2015	Perú
2016	Belize, Honduras
2017	Bolivia, República Dominicana
2018	Guatemala
2019	Costa Rica
2020	El Salvador

Año Caribe

2006	Puerto Rico
2007	Bermuda
2008	Guadalupe
2009	Islas Caimanes
2012	Trinidad y Tobago
2013	Saba, San Martín, San Eustaquio
2014	Aruba, Barbados
2015	Bahamas, Bonaire
2016	Anguila
2017	Jamaica, Monserrat, San Vicente y Granadinas
2018	Antigua y Barbuda
2019	Dominica, Granada, Islas Turcas y Caicos, Islas Vírgenes Británicas, Santa Lucía, San Kitts y Nevis

La introducción de la vacuna en la región año a año



Fuente: Organización Panamericana de la Salud.

Anexo: 11 Neoplasias relacionadas causalmente con la infección persistente por VPH oncogénicos en la mujer.

Este cuadro muestra la estimación del porcentaje de lesiones neoplásicas atribuibles a VPH en las distintas zonas anatómicas y su tasa de incidencia en la población.

Tabla 10. Neoplasias relacionadas causalmente con la infección persistente por VPH

Sitio de lesión.	Porcentaje atribuible a infección por virus del papiloma humano.	Incidencia: casos por 100.000 personas al año.
Cáncer cervical	100%	10-15
Cáncer anal	85%	1
Cáncer de vagina	65%	0.5
Cáncer de vulva	40%	2
Cáncer de orofaringe	15-35%	1.5

Fuente: Bermúdez. Vacunación frente al virus del papiloma (2019).

Anexo: 12 Vacunas autorizadas por Asociación Europea De Medicamentos y FDA contra VPH.

El cuadro que se presenta a continuación muestra un resumen del prospecto de las vacunas autorizadas a nivel internacional.

Tabla 11. Vacunas autorizadas.

Nombre comercial	Cervarix	Gardasil	Gardasil 9
Laboratorio	GlaxoSmithKline	Sanofi Pasteur MSD	Sanofi Pasteur MSD
Tipo de vacuna	Bivalente	Tetravalente	Nonavalente
Principio activo	Proteína L1 de VPH: • VPH16 (20 µg) • VPH18 (20 µg)	Proteína L1 de VPH: • VPH6 (20 µg) • VPH11 (40 µg) • VPH16 (40 µg) • VPH18 (20 µg)	Proteína L1 de VPH: • VPH6 (30 µg) • VPH11 (40 µg) • VPH16 (60 µg) • VPH18 (40 µg) • VPH31 (20 µg) • VPH33 (20 µg) • VPH45 (20 µg) • VPH52 (20 µg) • VPH58 (20 µg)
Protección cruzada	• VPH31 • VPH33 • VPH39 • VPH45 • VPH51	• VPH31	No aplicable

Indicaciones	En mujeres ≥ 9 años, de edad: • Lesiones genitales premalignas (cervicales, vulvares y vaginales) y cáncer de cérvix, causados por determinados tipos específicos de VPH	En hombres y mujeres ≥ 9 años, de edad: • Lesiones genitales precancerosas (cervicales, vulvares y vaginales), lesiones anales precancerosas, cáncer cervical y cáncer anal, causados por ciertos tipos de VPH • Verrugas genitales (condiloma acuminado) causadas por tipos específicos de VPH	En hombres y mujeres ≥ 9 años, de edad: • Lesiones precancerosas y cánceres que afectan al cuello de útero, vulva, vagina y ano, causados por los tipos del VPH de la vacuna • Verrugas genitales (condiloma acuminado) causadas por tipos específicos del VPH
Vía de administración	Intramuscular	Intramuscular	Intramuscular
Pauta de vacunación	Edad 9-14 años: 2 dosis • 0 y 6 meses Edad ≥ 15 años: 3 dosis • 0, 1, y 6 meses	Edad 9-13 años: 2 dosis • 0 y 6 meses Edad ≥ 14 años: 3 dosis • 0, 2, y 6 meses	3 dosis: • 0, 2 y 6 meses

Elaboración propia. Fuente: Bermúdez. Vacunación frente al virus del papiloma (2019).