

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS  
VICERRECTORÍA ACADÉMICA**

**ESCUELA DE FARMACIA**

**ANÁLISIS DEL IMPACTO SOCIOECONÓMICO Y  
PREVALENCIA DE LAS VACUNAS CONTRA EL VIRUS DEL  
PAPILOMA HUMANO EN EL CÁNCER DE CÉRVIX ENTRE EL  
PERÍODO 2007-2017, A NIVEL NACIONAL**

**MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN FARMACIA**

**MARCELA HERNÁNDEZ VILLAFUERTE**

**NATALIA BASTOS SOTO**

**SEDE ARANJUEZ**

**AGOSTO, 2018**

## Contenido

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN .....	15
Planteamiento del problema.....	15
Objetivos .....	16
Objetivo General .....	16
Objetivos específicos.....	16
Justificación .....	17
Antecedentes .....	19
Historia .....	19
Internacionales .....	20
Nacionales .....	23
CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL .....	25
Virus.....	25
Concepto de “virus” .....	25
Virus del papiloma humano .....	25
El descubrimiento del virus de papiloma humano.....	27
Patogenia del VPH .....	28
Cáncer .....	31
Estadificación del cáncer.....	32
Cáncer de cérvix.....	33
Concepto de “cérvix”.....	33
Proceso del cáncer cérvico uterino .....	33
Estadios del cáncer de cérvix.....	34
Genotipos de VPH asociados al Cáncer de Cérvix.....	35

Síntomas .....	37
Lesiones genitales causadas por el VPH .....	38
Condiloma .....	38
Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC).....	39
Tipos de cáncer de cuello uterino .....	42
Carcinoma de células escamosas .....	43
Adenocarcinoma .....	43
Factores de riesgo .....	44
Factores de riesgo para contraer el VPH.....	44
Inicio de una vida sexual a edades tempranas .....	45
Pobreza .....	45
Educación .....	45
Infección con clamidia y otros virus.....	46
Promiscuidad .....	46
El hombre como portador de VPH .....	46
Factores de riesgo del cáncer de cuello uterino.....	47
Tabaquismo .....	47
Infección con clamidia y otros virus.....	48
Uso prolongado de anticonceptivos orales .....	48
Antecedentes familiares.....	49
Inmunosupresión .....	51
Factores socioeconómicos .....	51
Falta de pruebas de detección temprana .....	51
Estado nutricional .....	52
Inicio temprano de las relaciones sexuales.....	52

Multiparidad .....	52
Transmisión del VPH .....	52
Epidemiología.....	53
Incidencia y prevalencia del cáncer de cérvix.....	54
Conceptos de “incidencia” y “prevalencia”.....	54
Prevalencia.....	54
Incidencia.....	54
Incidencia y prevalencia a nivel mundial.....	54
Incidencia y prevalencia en Costa Rica del cáncer cérvico uterino .....	58
Mortalidad.....	60
Mortalidad por cáncer de cérvix.....	60
Mortalidad por cáncer de cérvix a nivel mundial.....	60
Mortalidad en Costa Rica.....	63
Prevención.....	65
Educación para la salud.....	66
Pruebas de detección temprana .....	67
Papanicolau (Pap) .....	67
Detección de la presencia de tipos de VPH de alto riesgo .....	70
Inmunización.....	71
Vacunas contra VPH.....	72
Cervarix .....	73
Gardasil.....	75
Gardasil 9.....	76
Eficacia y seguridad .....	77
Reacciones adversas.....	80

Diagnóstico .....	81
Colposcopia.....	82
Biopsia.....	82
Biopsia colposcópica .....	83
Biopsia de cono .....	83
Legrado endocervical .....	83
Tratamiento.....	84
Tratamiento de las verrugas genitales .....	84
Podofilina (10-25%) .....	84
Imiquimod (5%) .....	84
Ácido tricloroacético (80-90%).....	85
Escisión electro-quirúrgica por asa.....	85
Crioterapia .....	85
Tratamiento primario para el cáncer cérvicouterino .....	86
Cirugía .....	87
Radioterapia.....	88
Quimioterapia .....	89
Tratamiento adyuvante .....	91
Cuidados paliativos.....	91
Tratamiento para el cáncer de cuello uterino según el estadio.....	93
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO.....	94
Método .....	94
Fuentes de información .....	94
Categorías de análisis .....	98
Categoría 1. Impacto socio-económico .....	99

Categoría 1. Vacunas profilácticas (Eficacia y seguridad).....	99
Categoría 1. Incidencia del cáncer de cérvix.....	99
Categoría 1. Prevalencia del cáncer de cérvix.....	99
Categoría 1. Incidencia del cáncer de cérvix.....	99
<b>CAPÍTULO IV: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....</b>	<b>100</b>
Análisis de resultados del impacto del Cáncer de Cérvix a nivel económico .....	102
Análisis de resultados del impacto del Cáncer de Cérvix a nivel social.....	108
Dimensión social.....	108
Dimensión psicológica .....	109
Dimensión sexual .....	110
<b>CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....</b>	<b>121</b>
Conclusiones.....	121
Recomendaciones .....	123
Estudiantes de Farmacia.....	124
Farmacéuticos.....	124
Médicos .....	125
Ministerio de Salud .....	125
Anexos .....	126
Referencias.....	128

## Tablas

Tabla 1. Regiones de lectura abierta del genoma del VPH.....	26
Tabla 2. Estadios del cáncer.....	33
Tabla 3. Estadificación de cáncer de cuello uterino de acuerdo a los criterios de FIGO. ....	34
Tabla 4. Clasificación epidemiológica de los tipos de VPH según su riesgo oncogénico.....	36
Tabla 5. Clasificación de los genotipos del VPH según su capacidad oncogénica .....	37
Tabla 6. Anomalías celulares epiteliales.....	42
Tabla 7. Clasificación histológica de la OMS de los tumores escamosos .....	43
Tabla 8. Clasificación histológica de la OMS de los tumores glandulares.....	44
Tabla 9. Marcadores en suero para cáncer de cuello de útero .....	50
Tabla 10. Incidencia de cáncer de cuello uterino en América en los años 2000, 2008 y 2012 ....	57
Tabla 11. Incidencia de tumor maligno de cuello del útero según provincia, Costa Rica, 2012..	59
Tabla 12. Mortalidad por cáncer de cuello uterino en América Latina en los años 2000, 2008 y 2012.....	62
Tabla 13. Mortalidad por cáncer de cuello uterino en el año 2012 en Costa Rica .....	63
Tabla 14. Sistemas comerciales para la detección de VPH .....	71
Tabla 15. Esquema de vacunación de la vacuna Cervarix.....	74
Tabla 16. Eficacia de las vacunas contra el VPH para la prevención de neoplasias intraepiteliales y verrugas genitales.....	79
Tabla 17. Reacciones adversas observadas con una frecuencia $\geq 10\%$ en niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad.....	81
Tabla 18. Tratamientos para verrugas ano-genitales .....	86
Tabla 19. Analgésicos empleados en el dolor oncológico .....	92
Tabla 20. Directrices del Comité de Cáncer de la FIGO para el manejo del cáncer cérvico-uterino .....	93

Tabla 21. Fuentes de Información .....	95
Tabla 22. Modelo tarifario I semestre 2018.....	100
Tabla 23. Modelo tarifario I semestre 2018.....	101
Tabla 24. Precios de las vacunas del VPH.....	102
Tabla 25. Cuadro comparativo del esquema de vacunación y costos de las vacunas del VPH..	106
Tabla 26. Resumen de los estudios referente a la eficacia y seguridad de las vacunas contra el virus del papiloma humano.....	111
Tabla 27. Resumen de los estudios referente a la eficacia y seguridad de las vacunas contra el virus del papiloma humano.....	112
Tabla 28. Resumen de los estudios referentes a la categoría de la incidencia y prevalencia del cáncer de cérvix .....	116

## Figuras

Figura 1. Cambios de las células normales del cuello uterino a células cancerosas.....	29
Figura 2. Proceso de oncogénesis .....	30
Figura 3. Patogenia del cáncer de cuello uterino .....	31
Figura 4. Neoplasia Intrapitelial Cervical según su grado .....	40
Figura 5. Incidencia del Cáncer de Cérvix a nivel mundial, en el año 2012 .....	58
Figura 6. Mortalidad de cáncer de cérvix a nivel mundial, en el 2012.....	61
Figura 7. Tasas quinquenales de mortalidad por cáncer de cérvix por región Costa Rica 2007-2011.....	64
Figura 8. Defunciones y tasas de mortalidad específicas por edad, por cáncer de cérvix según grupo de edades quinquenales, Costa Rica, 2013 .....	65
Figura 9. Niveles de prevención de la infección por el virus del papiloma humano y cáncer cérvico uterino .....	66
Figura 10. Ventajas de la prueba de Papanicolau en medio líquido .....	69
Figura 11. Cronograma de actividades .....	127

## Resumen

El tema de investigación es el análisis del impacto socioeconómico y prevalencia de las vacunas contra el virus del papiloma humano en el cáncer de cérvix entre el período 2007-2017, a nivel nacional. Como objetivo general, se plantea analizar el impacto socioeconómico de las vacunas contra el virus del papiloma humano en la prevalencia del cáncer de cérvix en la última década, a nivel nacional. Por otra parte, la pregunta de investigación que se propone es la siguiente: ¿Cuál ha sido el impacto generado por las vacunas contra el virus del papiloma humano en la prevalencia del cáncer de cérvix en la última década, a nivel nacional? .Para llevar a cabo el estudio, fue necesario definir criterios de inclusión y exclusión, por lo cual, se incluyeron los artículos científicos con menos de 10 años de haber sido realizados, en idiomas español e inglés, que incluyan todos los temas relacionados con VPH, cáncer de cérvix y vacunas contra el VPH, la búsqueda se realizó tanto a nivel nacional como internacional. Se excluyeron los artículos mayores a 10 años de antigüedad, artículos que se encuentren en idiomas diferentes del español e inglés, y artículos que no posean temas relacionados con el VPH, cáncer de cérvix y vacunas contra el VPH. Se concluye que las vacunas contra el VPH han demostrado una alta efectividad y seguridad, con un porcentaje de eficacia cercano al 100% en la prevención de lesiones precancerosas de cuello de útero y verrugas anogenitales y que la inmunización es la medida de salud pública más costo-eficaz contra el cáncer cérvico-uterino. Además, se recomienda a los médicos, farmacéuticos y estudiantes de farmacia tener una participación activa en las campañas de sensibilización y detección temprana del VPH, para lograr una mayor educación en la población acerca de estos temas y al Ministerio de Salud ampliar los programas de educación que abarquen temas relacionados con las enfermedades de transmisión sexual, sus riesgos, cómo prevenirlas y mantener la vacuna contra el VPH dentro del esquema básico nacional de inmunizaciones.

## CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

### Planteamiento del problema

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2015), el cáncer de cuello uterino (CCU) o de cérvix es el cuarto cáncer más frecuente en la mujer, posee el cuarto puesto en incidencia y mortalidad a nivel mundial, y se calcula que en el 2012 hubo 530 000 nuevos casos, que representaron el 7.5% de la mortalidad femenina por cáncer, y más del 85% de defunciones se produjeron en los países en desarrollo.

En Costa Rica, según datos del Ministerio de Salud (MS) (2014), la mortalidad por cáncer de cérvix es de 5.4 mujeres por cada 100 000. La provincia con mayor mortalidad la tiene Limón, con 8 mujeres por cada 100 000, seguida de Guanacaste, con 7.3 mujeres fallecidas por cada 100 000.

Aunque el cáncer de cérvix ha tenido un descenso del 33% en el período 2000-2012, todavía es una enfermedad de alto impacto, pues es así como las estadísticas indican que hay un caso nuevo cada 10 horas y un deceso cada dos días en Costa Rica. (Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), (2014).

La causa principal del cáncer de cérvix es la infección del Papiloma Humano (VPH), de todos los tipos de VPH, y los serotipos 16 y 18 son los causantes del 70% de los CCU y de las lesiones precancerosas del cuello del útero. (Acuña et al., 2016).

Con base en los datos anteriores, se evidencia que el cáncer de cérvix representa una problemática social, de salud y económica tanto a nivel nacional como internacional; por ello es tan necesaria la importancia de educar a la población femenina acerca de las medidas preventivas. Entre las principales, que sugiere la OMS, en el 2015, se encuentran educar en materia de prácticas sexuales seguras, promover el uso de preservativos a quienes ya hayan iniciado su vida sexual y pruebas de detección como la prueba de Papanicolaou; además, señala como indispensable que aumente el número de países que introduzcan la vacunación contra el

VPH como parte de una estrategia nacional de salud pública que adopte un enfoque integral de la prevención y el control del CCU.

Con base en la alta prevalencia del cáncer de cérvix y los riesgos que este representa para la salud, se plantea la siguiente pregunta: ¿Cuál ha sido el impacto generado por las vacunas contra el virus del papiloma humano en la prevalencia del cáncer de cérvix en la última década, a nivel nacional?

## **Objetivos**

### **Objetivo General**

- Analizar el impacto socioeconómico de las vacunas contra el virus del papiloma humano en la prevalencia del cáncer de cérvix en la última década, a nivel nacional.

### **Objetivos específicos**

- Valorar la eficacia y seguridad de las vacunas contra el virus del papiloma humano en las mujeres que han recibido su aplicación.
- Determinar la incidencia y prevalencia del cáncer de cérvix en las mujeres de la población costarricense.
- Evaluar la introducción de las vacunas contra el virus del papiloma humano en el esquema de vacunación nacional desde el punto de vista costo-efectivo.

## Justificación

La presente investigación contiene una recopilación de estudios que avalan la aplicación de las vacunas contra el VPH para evitar que las lesiones precancerosas evolucionen a cáncer cérvicouterino, lo cual representa un beneficio de salud pública enorme por reducción de costos. Así lo afirma Paula González, directora de la Agencia Costarricense de Investigaciones Biomédicas, quien menciona, en el periódico Mensaje, el 30 de enero del 2017, que “la mortalidad ha disminuido en un 38% a 40% en los últimos 20 años en el país gracias a todos los procesos y tratamientos. La vacunación vendrá a mejorar aún más esta estadística y el beneficio de ponerse la vacuna es más alto que el costo en que incurre la Caja cuando se desarrolla el cáncer de cérvix”.

La investigación planteada contribuirá a crear una mayor conciencia, en la población femenina, en el tema del VPH como el principal causante de cáncer de cérvix, con el fin de lograr una mayor participación de las mujeres en programas de detección temprana y prevención; así, el Instituto Nacional de Cáncer (2016) recomienda que dicha vacuna se aplique como medida de salud pública en adolescentes entre 9 y 12 años, antes de iniciar una vida sexual, como medida preventiva.

La OMS (2015) recomienda que se vacune a las niñas de edades comprendidas entre los 9 y los 13 años, ya que esta es la medida de salud pública más eficaz en costo contra el CCU. Dicha recomendación ha sido empleada actualmente por 45 países que han implantado la vacunación contra los PVH. La mayoría de estos son países desarrollados, pero dado que la carga mundial de CCU afecta en mayor grado a los países en desarrollo, sigue siendo indispensable, señala la OMS, que aumente el número de países que introduzcan la vacunación contra el PVH como parte de una estrategia nacional de salud pública que adopte un enfoque integral de la prevención y el control del CCU.

Dicha recomendación también es avalada por el Centro para el control prevención de enfermedades (CDC, 2017), el cual recomienda administrar la vacuna VPH a niñas de 9 años de

edad en adelante, ya que, además de proteger contra los tipos de VPH que causan la mayoría de las verrugas genitales, la vacuna es muy eficaz para prevenir los tipos de VPH 16/18, así como los problemas de salud más comunes que estos causan. Lo ideal sería que las mujeres se vacunaran antes de que comiencen su actividad sexual y estén expuestas al VPH; según las estadísticas el CDC, indican que en Estados Unidos cada año cerca de 12 000 mujeres reciben un diagnóstico de cáncer de cuello uterino y unas 4 000 mueren por causa de esta enfermedad, y de ahí la importancia de tomar medidas preventivas.

Si bien varios países europeos han retirado la vacuna por los efectos adversos reportados, es importante analizar los beneficios que brinda la vacuna desde el aspecto de salud hasta el enfoque económico, como lo indica la bacterióloga en Ciencias Biológicas, María Fernanda Gutiérrez, el 15 de junio del 2017: “Es hora de aceptar que la vacuna contra el VPH es una excelente estrategia para disminuir el cáncer. Si hay temor a que desarrollen enfermedades autoinmunes tipo Guillain Barré, hay que saber que estas enfermedades van a estar rondando nuestro medio con o sin vacunas; no son problemas vacunales ni son inmunoprevenibles, son un tema que no se relaciona de manera particular con el VPH”.

Lo anterior lo respaldan Rodríguez y Yazigi (2011), en su estudio realizado en Chile, “Vacunación para virus papiloma humano: prevención de entidades Precursoras del Cáncer de Cuello Uterino”, en el cual señalan que la vacuna no tiene efectos colaterales serios, y entre los efectos adversos más frecuentes se encuentran el dolor en el sitio de inyección, cefaleas y febrículas, además de que las vacunas presentan alta eficacia contra la infección por VPH y contra las lesiones cervicales de alto grado asociadas con VPH 16-18.

Resultados de varios estudios randomizados como el FUTURE I, FUTURE II, entre otros, que han demostrado que las vacunas profilácticas para VPH 16 y 18 previnieron infecciones persistentes por VPH 16 y 18, además, previnieron el desarrollo de NIE II-III (lesiones intraepiteliales de alto grado) relacionadas con VPH 16 Y 18; en dichos estudios ellos demostraron que las vacunas presentan alta eficacia contra la infección por VPH y contra las lesiones cervicales de alto grado asociadas con VPH 16-18. (Rodríguez y Yazigi, 2011).

Por lo anteriormente expuesto, se plantea esta investigación, la cual es de interés público, de salud y económico, con el fin de brindar mayor cobertura con respecto a la información existente de los beneficios de la vacunación contra el VPH.

### **Antecedentes**

El siguiente apartado incluye información sustraída de diferentes bases de datos, como la Biblioteca Nacional de Salud (BINASS), PubMed, Scielo, El Sevier, OPAC, y revistas clínicas de la UCR.

### **Historia**

En 1907 Giuseppe Ciuffo estableció la etiología viral de las verrugas humanas, cuando él se indujo la formación de verrugas después de auto-inocularse extractos de verrugas libres de células; sin embargo, el primer virus del papiloma fue aislado en conejos por Richard Shope, de la Universidad Rockefeller (Estados Unidos) en 1933, cuando tomó muestras de las verrugas de conejos infectados y se las inyectó a conejos sanos, que posteriormente desarrollaron las mismas verrugas. (Ferrá, Santana, y Barreto, 2011).

Fue en 1983 que se relacionó la infección por VPH como causa principal del cáncer cervical; así lo descubrió el investigador Herald zur Hausen, en Alemania, cuando logró aislar ADN del VPH16 en cerca de 60% de las muestras de tejido de lesiones cervicales que habían examinado, y sus colaboradores Matías Dürst y Lutz Gissman aislaron el VPH18, a partir de muestras de CCU, lo que demostró que el 60% al 70% de las mujeres con CCU presentaba estos 2 tipos virales. (Acuña et al., 2016).

Los investigadores Ian Frazer y Jian Zhou lograron ensamblar partículas proteicas similares al virus con capacidad antigénica, a partir de la envoltura que protege la doble hebra de ADN, permitiendo el desarrollo las vacunas VPH en 1991, destinadas a evitar el contagio por el virus, y así evitar la evitar la carcinogénesis cervical. (Nazal y Cuello, 2014).

## **Internacionales**

En la siguiente sección se destacan los estudios más relevantes, que analizan el beneficio de la vacuna contra el VPH en cáncer cérvico uterino desde diferentes aspectos, a nivel internacional.

Según Tejeda, Serrano y Gómez (2007), de España, en su revisión “Cáncer de cuello uterino: Estado actual de las vacunas frente al virus del papiloma humano”, al igual que otras investigaciones realizadas, confirman la seguridad y eficacia de las vacunas preventivas frente a lesiones precancerosas de cuello de útero, de los VPH 16 y 18, basados en ensayos con 20.500 pacientes comprendidas entre 16 y 26 años, en el cual se registró un porcentaje de eficacia cercano al 100%.

De la misma forma, Rodríguez, T. y Yazigi, R. (2011), en su estudio “Vacunación para virus papiloma humano: prevención de entidades Precursoras del Cáncer de Cuello Uterino”, realizado en Chile, demostraron que la administración profiláctica de la vacuna cuadrivalente es efectiva en la prevención de alteraciones cervicales y genitales causadas por los virus mencionados; dichos resultados son respaldados por los estudios FUTURE I (5455 mujeres entre los 16 y 24 años y la vacuna demostró eficacia cercana al 100%) Y FUTURE II (12167 mujeres entre los 15 y 26 y la eficacia de la vacuna fue del 98%).

Desde el punto de vista económico, Yamamoto et al. (2012), en su estudio “Introducing HPV vaccine and scaling up screening procedures to prevent deaths from cervical cancer in Japan: a cost-effectiveness analysis” (“Introducción de la vacuna contra el VPH y ampliación de los procedimientos de detección para prevenir las muertes por cáncer de cuello uterino en Japón: un análisis de costo-efectividad”), plantearon como objetivo evaluar el costo-efectividad de la vacunación en niñas de 11 años contra la infección por el VPH, en el cual determinaron, a través del modelo Márkov, que la ampliación de la cobertura de los frotis de Papanicolaou en un 80% produce una reducción de 63.1% en la incidencia de cáncer cervical, siendo esta estrategia la más rentable.

Entre otros estudios, dentro de los cuales destaca el de Kavanagh et al. (2014), de Escocia, llamado “Introduction and sustained high coverage of the HPV bivalent vaccine leads to a reduction in prevalence of HPV 16/18 and closely related HPV types” (“La introducción y la alta cobertura de la vacuna bivalente contra el VPH conducen a una reducción en la prevalencia de VPH 16/18 y los tipos de VPH relacionados”), donde monitorearon el impacto de la vacunación contra el VPH, a través de un programa de vigilancia nacional que incluía muestreo anual y genotipado del VPH, y de un total de 4679 muestras de mujeres de 13-17 años, los resultados demostraron que tres dosis de vacuna bivalente se asociaban con una reducción significativa en la prevalencia de VPH 16 y 18, desde un 29.8% a un 13.6%.

Ochoa, F. (2014), en su estudio “Virus del papiloma humano. Desde su descubrimiento hasta el desarrollo de una vacuna. Parte I/III ” realizado en México, indica que la vacuna VPH presenta un importante grado de protección contra verrugas genitales y cáncer de cérvix, ya que se comprobó que un mes después de la tercera dosis de la vacuna bivalente contra VPH, aplicada a 481 mujeres con edades entre 15 a 26 años, ellas presentaron anticuerpos detectables para cada genotipo del VPH, y que las vacunas actualmente disponibles han demostrado una eficacia > 90% en contra de la infección persistente debida a genotipos 16 o 18, en mujeres que recibieron 3 dosis.

En otros países como Dinamarca también se introdujo la vacuna VPH en el programa de vacunación para niñas de 12 y 13 a 15 años, según el estudio “Incidence of cervical lesions in Danish women before and after implementation of a national HPV vaccination program” (“Incidencia de lesiones cervicales en mujeres danesas antes y después de la implementación de un programa nacional de vacunación contra el VPH”), realizado por Baldur, Dehlendorff, Junge, Munk y Kjaer (2014), el cual planteó como objetivo evaluar la efectividad de la vacuna mediante la comparación de la incidencia de las lesiones cervicales antes y después de su aplicación, en el cual se concluyó que, después de la introducción de la vacuna, la incidencia disminuyó en un 33,4%.

Adicionalmente, Serrano et al. (2014) realizaron un estudio acerca del “Potential impact of a 9-valent HPV vaccine in HPV-related cervical disease in 4 emerging countries Brazil,

Mexico, India and China” (“Impacto potencial de una vacuna contra el VPH de nonavalente en la enfermedad cervical relacionada con el VPH en 4 países, Brasil, México, India y China”), que incluyó 1356 casos positivos de VPH para los cuatro países, y concluyeron que la implementación de la vacuna contra el VPH nonavalente (la cual incluye la adición de los VPH 31/33/45/52/58 a los tipos de VPH incluidos en las vacunas actuales) en dichos países tendría un impacto significativo en la reducción de la carga mundial de cáncer de cuello uterino, aumentando el porcentaje de prevención de la incidencia de cáncer cervical en un rango de 12 a 19% en los cuatro países.

Según Hariri et al. (2014), en su investigación “Population-based trends in high-grade cervical lesions in the early human papillomavirus vaccine era in the United States” (“Tendencias poblacionales en lesiones cervicales de alto grado en la era temprana de la vacuna contra el virus del papiloma humano en los Estados Unidos”), analizaron 9119 casos de neoplasia intraepitelial cervical 2 (NIC 2) en mujeres entre 18 y 39 años; dicha investigación se realizó a través del monitoreo del impacto de la vacuna contra el VPH, y concluyeron que la vacunación tuvo un impacto en las disminuciones en la detección de NIC 2, principalmente entre las personas de 21 a 29 años en Connecticut (de 450 a 57 por 100.000 mujeres).

Respaldando los estudios anteriores, Bruni, Serrano, Bosch y Castellsagué (2015), España, en el artículo “Vacuna frente al virus del papiloma humano. Eficacia y seguridad” realizaron un análisis de los diversos estudios de la eficacia de las vacunas VPH, destacando los estudios FUTURE I, II y III para la vacuna Gardasil, y los estudios PATRICIA, CVT y VIVIANE para la vacuna Cervarix, que incluyeron a mujeres de 24 a 45 años; en dichos estudios se demostró una eficacia del 100% de la Gardasil frente a neoplasia intraepitelial cervical y una alta eficacia de la Cervarix frente a infección por VPH 16 y 18 (90,9%); se concluyó que ambas vacunas presentaban alta eficacia, ya que no hubo aparición de lesiones cervicales precancerosas en los 4 años posteriores a su seguimiento.

Así mismo, Ochoa, Guarneros y Velasco (2015), de México, en el artículo “Infección por virus del papiloma humano en mujeres y su prevención” realizaron un estudio que registró cáncer cervicouterino causado por el VPH en 477 de 524 muestras (91.2%); de dichos resultados

el VPH 16 estuvo presente en 2 de cada 3 pacientes con cáncer cervicouterino (57%). Estos autores, al igual que estudios anteriores, concluyen que las vacunas bivalente y tetravalente producen altos niveles de protección contra el cáncer por los tipos VPH 16 y 18 en el 93-99% de las mujeres, a quienes se les aplicaron estas vacunas de manera preventiva.

Pinto (2016), de Colombia, en su análisis bioético “La vacuna contra el virus del papiloma humano: estado de la cuestión, principio de proporcionalidad y consentimiento informado”, señala que el cáncer cérvico uterino es el segundo tipo de cáncer más prevalente en el mundo, con cerca de 450.000 casos nuevos diagnosticados cada año, con una tasa de incidencia que oscila entre 1-50 por cada 100.000 mujeres, y concluye que desde la introducción de la vacuna tetravalente, se registran evidencias que respaldan una disminución en la prevalencia de infección por subtipos de VPH relacionados con la vacuna.

Utilizando el mismo modelo estadístico de Márkov, aplicado en uno de los estudios anteriores, Gamboa y Raúl (2016), Colombia, en su artículo “Estimación de la carga económica de las lesiones preneoplásicas y el cáncer de cuello uterino en Colombia. Implicaciones para la vacunación contra el VPH” en el cual se plantearon como objetivo calcular la carga económica de las enfermedades neoplásicas del cuello uterino en Colombia y el efecto de su prevención, concluyeron que la vacuna genera un ahorro de COP\$15.969 millones, y que la misma reduce los costos del control del cáncer de cuello uterino, lo que representa un beneficio económico importante para el país.

## **Nacionales**

A nivel nacional se han realizado los siguientes estudios, en relación con la introducción de la vacuna VPH como un método preventivo en la prevalencia del cáncer de cérvix:

Acuña, Fallas, Ramos y Velásquez (2007), en su tesis sobre “Infecciones del virus del papiloma humano tipos 16 y 18: la incidencia, la prevalencia, la prevención y las investigaciones realizadas en Costa Rica” destacan la importancia de la aplicación e introducción de la vacuna contra el VPH (Gardasil® y Cervarix®) en el esquema nacional de vacunación para

la prevención del cáncer de cérvix, ya que se concluye, en estudios realizados, que ambas vacunas brindan protección contra dos de los tipos de VPH que poseen mayor potencial oncogénico para lograr disminuir las tasas de incidencia de cáncer de cérvix en las regiones costeras del país, que son las más afectadas.

Por otro lado, Castro (2010), de Costa Rica, desarrolló una tesis acerca del “Virus del papiloma humano”; realizó una metodología descriptiva en la que citó los VPH tipo 16 y 18 como los principales causantes de los cánceres cervicales, y debido a esta problemática señaló la importancia de la vacunación profiláctica contra el VPH, con el objetivo de prevenir las lesiones que pueden desarrollar el cáncer cérvix; en dicha investigación concluye, en estudios realizados, que la eficacia de las vacunas Gardasil® y Cervarix® para prevenir neoplasia intraepitelial asociados con el VPH 16 y 18 es cercana al 100%.

Adicionalmente, en Costa Rica se realizó un ensayo aleatorizado por Hildesheim et al. (2014), llamado “Efficacy of the HPV-16/18 vaccine: final according to protocol results from the blinded phase of the randomized Costa Rica HPV-16/18 vaccine trial” (“Estudio de fase III de eficacia de una vacuna contra VPH16/18, doble ciego, controlado, aleatorizado, asociado con la infección por VPH16 o VPH18, en Costa Rica”), en 7466 mujeres sanas de 18-25 años, con el objetivo de evaluar la eficacia de la vacuna contra VPH-16/18 para prevenir la neoplasia intraepitelial cervical 2 (CIN 2). Dicho estudio demostró que la eficacia de la vacuna fue 89.8% contra CIN2 asociado al VPH-16/18 y otros tipos oncogénicos de HPV, y que la vacuna tenía un perfil de seguridad aceptable e inducía respuestas de anticuerpos duraderas.

## **CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL**

### **Virus**

#### **Concepto de “virus”**

En el siguiente apartado se explicará brevemente el concepto de “virus” y sus principales diferencias con las bacterias, para lograr un mejor entendimiento de cómo los virus pueden afectar la salud.

Un virus es una partícula infecciosa capaz de causar enfermedades, de pequeño tamaño -su diámetro varía entre 20 a 250 nm-. El genoma (ADN o ARN) se replica dentro de las células vivas del huésped al que infectan, utilizando la maquinaria replicativa de estas células para generar nuevas partículas víricas. (Ganoza, Serrano y Ribotty, 2010).

Tanto las bacterias como los virus son agentes infecciosos que pueden ocasionar enfermedades en los seres vivos que los adquieren. Sin embargo, estos agentes tienen grandes diferencias importantes. Las bacterias poseen pared celular, son unicelulares y poseen una estructura interna (citoplasma, ribosomas). (Martín, 2013).

Al igual que las células humanas, las bacterias se reproducen por división celular e incluso, en algunos casos, pueden ser beneficiosas para su hospedero. Por otro lado, los virus poseen una estructura más simple, que consiste en una envoltura proteica llamada “cápside”, dentro de la cual se encuentra el material genético. Además, los virus no pueden multiplicarse por sí mismos, ya que al no tener citoplasma ni ribosomas no pueden copiar su genoma, siendo esta una diferencia trascendental con respecto a las células animales y bacterias (Martín, 2013).

#### **Virus del papiloma humano**

El VPH es un virus de tamaño pequeño, con un diámetro de 45 a 55 nm y no encapsulado. Tiene una morfología icosaédrica (siendo un sólido platónico con 20 caras), y cuenta con una doble cadena de ADN circular. Usualmente el resultado de su infección es la formación de un crecimiento benigno, verruga o también llamado “papiloma”, y en algunos casos esta infección puede progresar a CCU. (Concha, 2007).

El genoma del VPH codifica ocho regiones de lectura abierta. (Véase la **tabla 1**). Estas regiones se dividen en:

- E (early-temprana): contiene genes para la codificación de proteínas reguladoras, transformadoras y replicadoras (E1, E2, E5, E6, E7).
- L (late-tardía): contiene genes para la codificación de proteínas estructurales de la cápside. (L1, L2).
- Regiones no codificantes: incluye las secuencias reguladoras requeridas para la transcripción y replicación del genoma viral.

**Tabla 1. Regiones de lectura abierta del genoma del VPH**

<b>Proteína viral</b>	<b>Función</b>
<b>E1</b>	Acción helicasa. Replicación viral y control de la transcripción.
<b>E2</b>	Factor de transcripción viral
<b>E4</b>	Interacción con el citoesqueleto para ensamblaje viral.
<b>E5</b>	Interacción con receptores de factores de crecimiento.
<b>E6</b>	Degradación p53. Activación telomerasa. Induce inestabilidad genómica. Interacción con dominios proteicos PDZ.
<b>E7</b>	Degradación pRb. Inestabilidad genómica.
<b>L1</b>	Proteína mayor cápside viral.
<b>L2</b>	Proteína menor cápside viral. Recluta genoma viral para organizarlo en la cápside.

**Fuente: Concha, 2007.**

La mayor parte de las infecciones causadas por el VPH no causan síntomas visibles, característicos o notorios en la mayoría de las personas, por lo que pueden pasar incluso inadvertidas, lo que ocasiona adversidad. No obstante, se han descrito genotipos virales que pueden causar cáncer cervicouterino (CCU), vulvar, vaginal, anal y orofaríngeo. (Ohoa, 2014).

El VPH tiene la particularidad de requerir una microabrasión para lograr la infección de las células basales epiteliales de la zona genital, lo que permite la exposición de las células basales a los diferentes tipos de VPH, permitiendo la unión entre el receptor de la célula basal con la proteína de la cápside viral L1. (Crosignani, 2013).

El género de la familia Papillomaviridae con potencial carcinogénico en el tracto genital son los alfa papilomavirus: existen más de 40 tipos de VPH que pueden infectar superficies mucosas, como el epitelio orofaríngeo y el anogenital. (Vargas y Estrada, 2012).

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 oncogénicos. Los de alto riesgo se encuentran asociados con cáncer invasor de cérvix, y los de bajo riesgo pueden causar cambios cervicales benignos o de bajo grado, como verrugas genitales (Vargas et al., 2012).

### **El descubrimiento del virus de papiloma humano**

Como antes mencionamos, en 1907 Giuseppe Ciuffo estableció la etiología viral de las verrugas humanas, cuando él se indujo la formación de verrugas después de auto-inocularse extractos de verrugas libres de células. Sin embargo, el primer virus del papiloma fue aislado en conejos por Richard Shope, de la Universidad Rockefeller (Estados Unidos), en 1933, cuando tomó muestras de las verrugas de conejos infectados y se las inyectó a conejos sanos, que posteriormente desarrollaron las mismas verrugas. (Ferrá et al., 2011).

Fue en 1983 que se relacionó la infección por VPH como causa principal del cáncer cervical; así lo descubrió el investigador Herald zur Hausen en Alemania, cuando logró aislar ADN del VPH16 en cerca de 60% de las muestras de tejido de lesiones cervicales que habían examinado, y sus colaboradores Matías Dürst y Lutz Gissman aislaron el VPH18, a partir de muestras de CCU, de las cuales se demostró que el 60% al 70% de las mujeres con CCU presentaba estos 2 tipos virales, siendo estas las primeras evidencias experimentales sólidas de la asociación del VPH con el CCU (Acuña et al., 2016).

Harold zur Hausen fue el investigador merecedor del premio Nobel por ser el pionero en la investigación de los VPH relacionados con cáncer, y el que posteriormente, por medio de ensayos de hibridación y restricción, demostró que los virus aislados de las diferentes muestras clínicas no eran todos idénticos, razón por la cual se procedió a clasificarlos por tipos en 1, 2, 3, 4 y así de forma sucesiva, según se iban descubriendo nuevos subtipos del virus. (Benuto, 2009).

### **Patogenia del VPH**

La infección por el VPH ocurre cuando se da un microtrauma del epitelio genital, en particular en la zona de transformación del epitelio cervical; este evento permite la exposición de las células basales en activa proliferación, a los diferentes tipos de VPH, permitiendo la unión entre el receptor de la célula basal con la proteína de la cápside viral L1. (Concha, 2007).

Al ocurrir la infección por el VPH, el genoma viral es sintetizado en las células basales a partir de copias episomales (no contiene el ADN integrado), donde una célula perpetuará la infección, y aquella, destinada al cambio de estrato epitelial, presentará la exposición de genes tardíos, dando inicio a la fase episomal del ciclo de vida del VPH. Finalmente, el ADN viral es empaquetado en la cápside y los viriones (partícula viral que ha sido expulsada por una célula después de que esta haya sido destruida) son liberados para reiniciar un nuevo ciclo de vida. (Grillo, 2008).

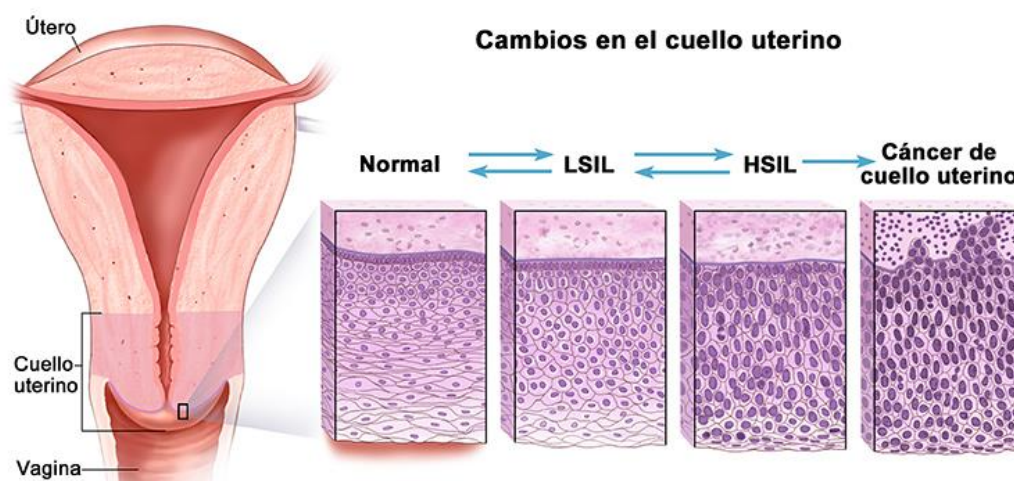
Las lesiones intraepiteliales representan pasos intermedios en el proceso por el que las células evolucionan desde la normalidad a cambios neoplásicos premalignos y finalmente a cáncer invasor. La oncogénesis es consecuencia de sucesivas alteraciones genéticas desencadenadas por la desregulación del ciclo celular, derivada de la infección por los VPH de alto riesgo. Cada cambio genético es detectado por un complejo sistema de control del ciclo celular y reparado con la mediación de proteínas como p53 y Rb. (Menéndez y Puig-Tintore, 2011).

Otro factor que aumenta las posibilidades de que exista un daño celular progresivo y, como consecuencia, el desarrollo de una neoplasia, según Menéndez y Puig-Tintore (2011), es la

persistencia de la infección por un tiempo mayor a dos años, y la incapacidad del sistema inmune para resolver la infección en un plazo de tiempo corto.

En la siguiente imagen se muestra cómo las células de cuello uterino que tienen infecciones por el VPH de alto riesgo durante un tiempo prolongado, pueden cambiar y volverse anormales. Las LSIL (lesión escamosa intraepitelial de bajo grado) y HSIL (lesión escamosa intraepitelial de alto grado) son dos tipos de cambios anormales en las células escamosas del cuello uterino. (INC, 2017).

**Figura 1. Cambios de las células normales del cuello uterino a células cancerosas**

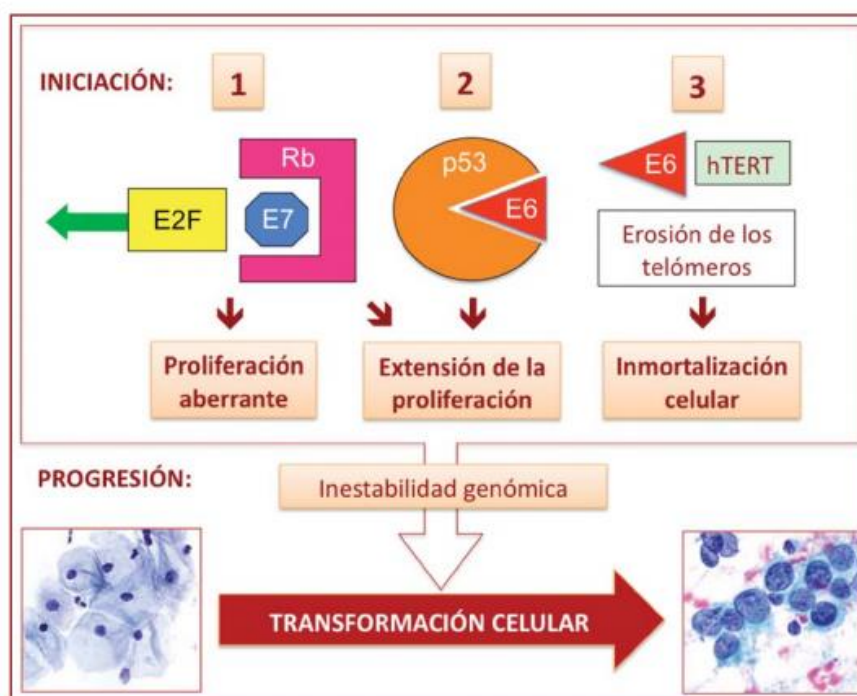


**Fuente: INC, 2017.**

De acuerdo con la revisión de los mecanismos implicados en la patogénesis, Grillo (2008) explica que la progresión a cáncer de cérvix radica en la persistencia de la infección causada por el VPH y, por ende, la integración del ADN viral al de la célula huésped. Esta integración es consecuencia de la inestabilidad cromosómica en las células basales; dicho desequilibrio es causado por la expresión de las oncoproteínas E6 y E7. Son responsables de incrementar la actividad mitótica y al mismo tiempo degradan complejos proteicos (p53 y Rb) que regulan el crecimiento y la proliferación celular, favoreciendo, de esta manera, la progresión de lesiones preinvasivas hasta desarrollar CCU.

De la misma manera, Guerra y González (2008) describen la secuencia de la infección provocada principalmente por los genotipos de VPH que son considerados de alto riesgo (16 y 18), en la cual explican que en las lesiones displásicas y en el cáncer, el ADN viral se encuentra integrado en el cromosoma celular y se inserta rompiendo la región E2, que es la responsable de regular la expresión de las oncoproteínas E6 y E7, que interfieren con las proteínas supresoras de tumores.

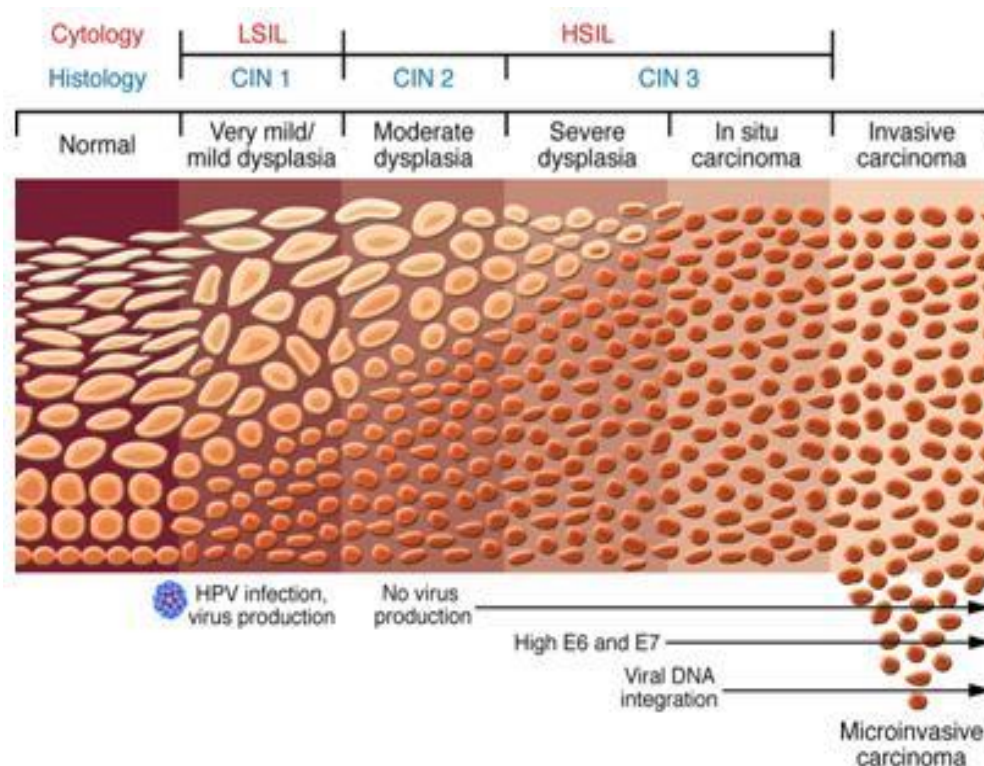
**Figura 2. Proceso de oncogénesis**



**Fuente: Guerra y González, 2008.**

El mecanismo oncogénico que mejor explica cómo actúa el VPH es el que se produce a partir de la síntesis de las oncoproteínas E6 y E7, que se unen a las proteínas producidas por los genes supresores de tumores p53 y Rb respectivamente, degradándolas e inutilizándolas funcionalmente; esta unión conduce a una inestabilidad genómica, aumentando la probabilidad de producir mutaciones específicas y proliferación de las células cancerígenas. Los virus de alto riesgo (VPH 16 y 18) ejercen su actividad oncogénica integrándose en el genoma celular, con la consecuente progresión a displasias de alto grado. (Tejeda, 2007).

**Figura 3. Patogenia del cáncer de cuello uterino**



**Fuente: Ojeda, 2010.**

Por otro lado, Ojeda (2010) explica que la patogenia del cáncer cervicouterino inicia con la transformación de células normales en células diferenciadas con displasias leves (lesiones de bajo grado), luego moderadas, posteriormente severas o carcinomas in situ (lesiones de alto grado); finalmente progresa como un carcinoma invasor y es en el período de displasia severa donde se presentan altos niveles de la proteína E6 y E7, conocidas como “oncoproteínas”, donde ocurre la integración del genoma viral al celular en el carcinoma invasor.

### **Cáncer**

El cáncer se define como “un grupo de enfermedades que se caracterizan por el desarrollo de células anormales, que se dividen, crecen y se diseminan sin control en cualquier parte del cuerpo. Algunos virus son capaces de infectar células y transformarlas en células cancerosas”. (INC, 2017).

## **Estadificación del cáncer**

El estadio se refiere a la extensión del cáncer, cuán grande es el tumor y si se ha extendido. Se utilizan varios sistemas de estadificación; entre ellos el más utilizado es el TNM, y sus siglas significan (ACS, 2017):

T: se refiere al tamaño y extensión del tumor principal.

N: se refiere a la extensión de cáncer que se ha diseminado a los ganglios linfáticos cercanos.

M: se refiere a si el cáncer se ha diseminado desde el tumor primario a otras partes del cuerpo (metástasis).

### **T. Tumor primario**

Tx. Tumor primario que no se puede evaluar.

T0. No hay evidencia de tumor primario.

Tis. Tumor in situ. Es un tumor inicial que no afecta ni a los tejidos cercanos ni se ha diseminado.

T1, T2, T3, T4. Indica la medida y/o extensión del tumor.

### **Ganglios cercanos o regionales**

Nx. No se puede evaluar la afectación de ganglios regionales.

N0. No hay afectación de los ganglios regionales.

N1, N2, N3. Afectación de los ganglios regionales (número y/o extensión de la diseminación).

### **Diseminación a distancia o metástasis**

Mx. Metástasis a distancia que no se puede evaluar.

M0. No hay metástasis.

M1. Hay metástasis.

De acuerdo con el Instituto Nacional del Cáncer (2017), también se puede considerar la descripción de las etapas o fases del cáncer de la siguiente manera:

**Tabla 2. Estadios del cáncer**

<b>Estadio</b>	<b>Significado</b>
Estadio 0	Hay células anormales presentes, pero no se han diseminado al tejido cercano. Se llama también “carcinoma in situ” o “CIS”. El CIS no es cáncer, pero puede convertirse en cáncer.
Estadio I, Estadio II y Estadio III	Hay cáncer presente. Cuanto más grande es el número, mayor es el tumor y tanto más se ha extendido en los tejidos cercanos.
Estadio IV	El cáncer se ha diseminado a partes diferentes del cuerpo.

**Fuente: INC, 2017.**

## **Cáncer de cérvix**

### **Concepto de “cérvix”**

El cérvix o cuello uterino es la parte inferior, estrecha, del útero. Forma un canal que desemboca en la vagina, la cual conduce al exterior del cuerpo. El cérvix está cubierto por una mucosa que está en continuidad con la vagina y se denomina “ectocérvix”, y la mucosa que recubre el canal cervical se denomina “endocérvix”. (Sociedad Española de Oncología Médica. [SEOM], 2017).

### **Proceso del cáncer cérvico uterino**

El cáncer de cuello uterino se origina cuando las células sanas de la superficie del cuello uterino cambian y empiezan a crecer sin control, y forman una masa llamada tumor. Este tumor puede ser canceroso o benigno; cuando es canceroso puede diseminarse a otras partes del cuerpo, a diferencia del benigno, que no se diseminará. (ASCO, 2017).

El cáncer de cuello uterino o cáncer cervical se origina cuando las células que revisten el cuello uterino comienzan a crecer en forma descontrolada. Hay dos tipos principales de células que cubren el cuello del útero, y estas son las células escamosas (en el exocérvix) y las células glandulares (en el endocérvix). (Sociedad Americana de Cáncer (ACS), 2014).

“La mayoría de los cánceres de cuello uterino se originan en las células de la zona de transformación. Estas células no se tornan en cáncer de repente, sino que las células normales del cuello uterino primero se transforman gradualmente con cambios precancerosos, los cuales se convierten en cáncer.” (ACS, 2014, párr. 3).

### Estadios del cáncer de cérvix

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), clasifica los estadios del CCU en cuatro, los cuales se describen a continuación (Álvarez et al., 2012):

**Tabla 3. Estadificación de cáncer de cuello uterino de acuerdo a los criterios de FIGO.**

Categoría TNM	Estadio FIGO	
TX		El tumor primario no puede evaluarse.
T0		No hay evidencia de tumor primario.
Tis*		Carcinoma <i>in situ</i> (carcinoma preinvasivo).
T1	I	Carcinoma cervical confinado al útero (la extensión al cuerpo no debe ser tomada en cuenta).
T1a**	IA	Carcinoma invasor diagnosticado sólo mediante microscopía. Invasión del estroma con una profundidad máxima de 5 mm y una extensión horizontal $\leq$ a 7 mm. El compromiso del compartimento vascular, venoso o linfático no afecta la clasificación.
T1a1	IA1	Invasión estromal $\leq$ 3 mm en profundidad y $\leq$ 7 mm de extensión horizontal.
T1a2	IA2	Invasión estromal $>$ 3 mm y $\leq$ 5 mm en profundidad, con una extensión horizontal $\leq$ a 7 mm.
T1b	IB	Lesión clínicamente visible confinada al cuello uterino o lesión microscópica mayor que T1a/IA2.
T1b1	IB1	Lesión clínicamente visible $\leq$ 4 cm en su mayor diámetro.
T1b2	IB2	Lesión clínicamente visible $>$ 4 cm en su mayor diámetro.
T2	II	Carcinoma cervical que invade más allá del útero, pero no compromete la pared pélvica o el tercio inferior de la vagina.
T2a	IIA	Tumor sin invasión de parametrios.
T2a1	IIA1	Lesión clínicamente visible $\leq$ 4 cm en su mayor diámetro.
T2a2	IIA2	Lesión clínicamente visible $>$ 4 cm en su mayor diámetro.
T2b	IIB	Tumor con invasión de parametrios, sin llegar a la pared pélvica.
T3	III	Tumor que se extiende a la pared pélvica y/o compromete el tercio inferior de la vagina y/o causa hidronefrosis o alteración de la función renal.
T3a	IIIA	El tumor compromete el tercio inferior de la vagina, sin extensión a la pared pélvica.
T3b	IIIB	El tumor se extiende a la pared pélvica y/o causa hidronefrosis o alteración de la función renal.
T4	IVA	El tumor invade la mucosa de la vejiga o del recto y/o se extiende más allá de la pelvis (el edema buloso no es suficiente para clasificar un tumor como T4).

**Fuente: Álvarez et al., 2012.**

## **Genotipos de VPH asociados al Cáncer de Cérvix**

Hausen logró aislar el genoma viral de los virus del papiloma humano, identificados en las verrugas, y por ensayos de hibridación se demostró que los virus aislados de diferentes muestras clínicas no eran exactamente iguales, por lo que se clasificaron en tipos 1, 2, 3, 4 y así sucesivamente, conforme se descubrían nuevos subtipos del virus. Los serotipos VPH 11 y 16 se encontraron mayormente en condilomas, clasificándolos como de bajo riesgo, y los serotipos VPH 16 y 18 fueron encontrados en muestras de CCU, por lo que fueron clasificados de alto riesgo oncogénico. (Benuto, 2009).

El investigador Zur Hausen estableció la posible relación entre el VPH y el cáncer del cuello uterino, y desde entonces se han identificado 15 tipos de VPH que se han relacionado con el cáncer el cuello uterino y las lesiones premalignas. Además, se han clasificado de alto y bajo riesgo según el ADN viral que se ha encontrado en muestras de las diferentes lesiones cervicales. Un tipo se diferencia de otro, en que los aminoácidos estructurales de la proteína mayor L1 de su cápside presentan una diferencia secuencial superior al 10%. (Sanabria, 2009).

La clasificación de los tipos y subtipos se fundamenta en la especificidad de especie y en la homología de las secuencias de polinucleótidos. Los genomas de VPH que se han secuenciado hasta el momento presentan una homología del 45 al 85% en su secuencia de nucleótidos, y se han agrupado los genotipos virales de VPH en bajo riesgo, alto riesgo y riesgo intermedio, dependiendo de la frecuencia con que se encuentran en lesiones benignas y carcinomas invasores. (Menéndez, 2011).

La clasificación de los VPH en virus de alto y bajo riesgo se basó en que los primeros se detectaron mayormente en muestras de tejido canceroso de cuello uterino que los de bajo riesgo, y se observó que los de alto riesgo podían transformar queratinocitos humanos, inducir aberraciones cromosómicas, como consecuencia del efecto de las oncoproteínas virales (E6 y E7) en el descontrol celular. (Menéndez, 2011).

**Tabla 4. Clasificación epidemiológica de los tipos de VPH según su riesgo oncogénico**

Riesgo	Tipos de VPH	Manifestaciones clínicas
Alto	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82	Lesiones genitales de bajo riesgo Lesiones genitales de alto riesgo Cáncer cervical Cáncer de vagina, vulva, ano y pene Cáncer de orofaringe Cáncer de cavidad oral y laringe
Bajo	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108	Lesiones genitales de bajo riesgo Lesiones genitales de alto grado Condilomas acuminados (verrugas genitales) Papilomatosis respiratoria recurrente
Intermedio	26, 53, 66	Cáncer cervical

**Fuente: Reina, 2008.**

Hernández et al. (2015), al igual que los autores anteriores, coinciden en la clasificación de los serotipos de VPH en alto y bajo riesgo, basados en la frecuencia con que detectan dichos virus en las lesiones precursoras y malignas de CCU, siendo los VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68 de alto riesgo para el desarrollo de cáncer invasor. A nivel mundial, el VPH 16 es el genotipo más frecuentemente encontrado en el cáncer cervical (50%; 45-64%), seguido del VPH 18 (14%; 6-23.4%), el VPH 45 (8%; 3-13.8%) y el VPH 31 (4.5%; 1-7-2%).

Al igual que otros autores, Valdivia (2010) asocia el VPH como agente causal de diferentes manifestaciones clínicas, que van desde lesiones benignas como las verrugas hasta malignas asociadas con el desarrollo de cáncer cervical. Se conocen gran cantidad de VPH; sin embargo, solo algunos de ellos están clasificados como de alto riesgo, siendo los VPH 16 y 18 los genotipos predominantes en el CCU.

Los tipos de VPH responsables del 90 % de los cánceres cervicales son: 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58 y 35, siendo los tipos de VPH 16 y 18 los más comunes. Las mujeres contraen este virus cuando inician la vida sexual, aproximadamente entre los 20 o 30 años. Sin embargo, para

que se dé la progresión de la infección inicial al desarrollo de CCU pueden pasar inclusive hasta 20 años. (Espín, 2012).

Varios autores clasifican los VPH según su riesgo; así lo hizo Rodríguez (2011), quien agrupó los VPH en: alto riesgo, riesgo intermedio y bajo riesgo oncogénico. A su vez, identificó los subtipos virales de alto riesgo, los cuales son: 16, 18, 45, y 56 detectados principalmente en lesiones de alto grado y cáncer; los subtipos virales de riesgo intermedio son: 31, 33, 35, 51 y 52 asociados a todos los grados de NIE (lesiones neoplásicas intraepiteliales) y el grupo de bajo riesgo son: 6, 11, 34 y 43. Tanto los de alto riesgo como de riesgo intermedio son considerados de alto potencial oncogénico, y los dos tipos virales que más frecuentemente se asocian con el cáncer de cérvix, son el 16 y 18.

**Tabla 5. 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: Rodríguez (2011).**

## Síntomas

Un síntoma es una variación de las funciones normales o de las sensaciones que percibe una persona, lo que suele indicar la presencia de una enfermedad o anomalía.

### ***Síntomas causados por el VPH***

La infección por el VPH generalmente no origina ninguna manifestación clínica o morfológica y pasa desapercibida. La aparición de verrugas genitales es el principal síntoma indicador de una infección por el VPH. Aparecen como pequeños bultos o grupos de bultos en la zona genital, pueden ser pequeños o grandes, planos o elevados, o tener forma de coliflor, que es lo más característico. (CDC, 2017).

### ***Síntomas del cáncer de cérvix***

El cáncer de cérvix en etapas iniciales generalmente se presenta de manera asintomática. Algunos de los síntomas que pueden presentar las mujeres en etapas avanzadas y cáncer metastásico, según el INC (2012), son:

- Sangrado entre los períodos menstruales regulares.
- Sangrado después de relaciones sexuales, de un lavado vaginal o del examen pélvico.
- Períodos menstruales más prolongados y más abundantes.
- Sangrado después de la menopausia.
- Aumento de la secreción vaginal.
- Dolor en la pelvis y dolor durante las relaciones sexuales.
- Dolor de espalda persistente y sin razón aparente.

## **Lesiones genitales causadas por el VPH**

### **Condiloma**

El condiloma genital o verruga genital externa (VGE) es una infección de transmisión sexual altamente contagiosa, causada por el Virus del Papiloma Humano (VPH). Se conoce que

el VPH infecta el epitelio basal a través de microtraumas de la piel; en este caso, mediante la vía mucosa ano-genital. Los genotipos VPH 6 y 11 son los responsables de las verrugas anogenitales, tanto en mujeres como en hombres. (González, 2015).

La aparición de verrugas genitales es uno de los primeros síntomas indicadores de una infección por el VPH. Como ya se dijo, aparecen como pequeños bultos o grupos de bultos en la zona genital; pueden ser pequeños o grandes, planos o elevados, o tener forma de coliflor, que es lo más característico. Estas lesiones deben ser tratadas, aunque no se ha evidenciado riesgo oncogénico; de lo contrario, pueden aumentar en tamaño o cantidad (CDC, 2017).

Los condilomas genitales pueden ocasionar síntomas como el prurito, hemorragia e infección secundaria, causada por lesiones superficiales debido al rascado. La manifestación más visible de una infección por VPH son los condilomas genitales, y su prevalencia es de aproximadamente 1%, lo cual es relativo. (Medina, 2014).

### **Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC)**

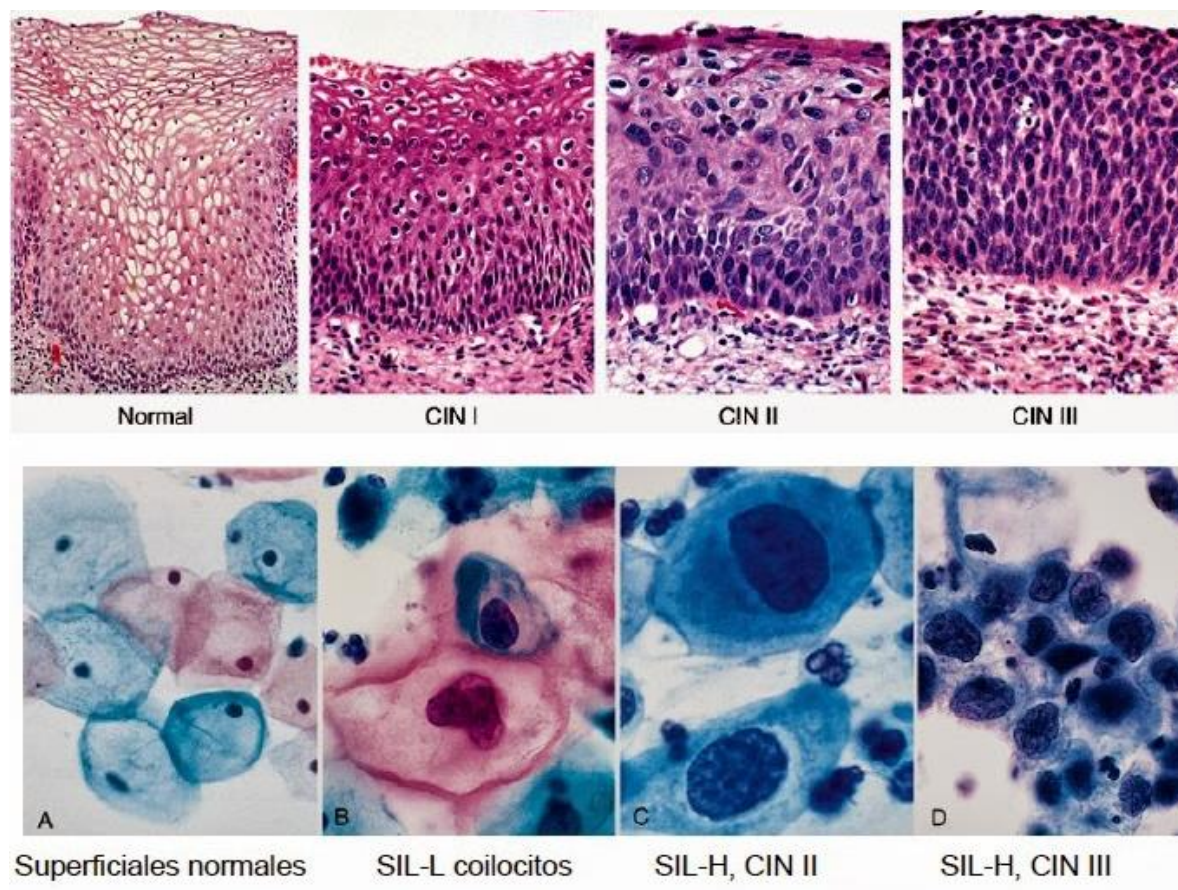
Sarduy (2008) define la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) como una lesión precursora del cáncer del cuello uterino causado por el VPH, y se caracteriza por cambios epiteliales atípicos no invasores, que se han subdividido en tres grados, según su extensión y gravedad: I, II y III.

Si la displasia o la presencia de células anormales se presenta en el tercio inferior del epitelio, se clasifica como NIC I, también conocida como “lesión intraepitelial de bajo grado”; si la displasia implica los dos tercios inferiores se denomina “NIC II”, y si las células anormales afectan a más de dos tercios de todo el espesor del epitelio se clasifica como NIC III; estas dos últimas a su vez son clasificadas como lesiones intraepiteliales de alto grado. (Sarduy, 2008).

Medina (2014) al igual que Sarduy, describen a las enfermedades preinvasivas del cérvix, como todas aquellas lesiones que preceden al cáncer invasor, también denominadas neoplasia intraepitelial cervical. Estas lesiones se caracterizan por una serie de cambios escamosos atípicos

que ocurren en la zona de transformación del cérvix, y se clasifican según los diferentes grados de displasia o NIC, antes de progresar a carcinoma invasor I-III, siendo el VPH atribuido como una causa de estas lesiones.

**Figura 4. Neoplasia Intraepitelial Cervical según su grado**



**Fuente: Chitussi, 2013.**

La progresión gradual de las lesiones intraepiteliales preinvasoras, llamadas “neoplasias intraepiteliales cervicales” NIC-I, II y III o carcinoma in situ (CIS), son una condición necesaria para el desarrollo de CCU. Las edades donde mayormente se presentan estas lesiones dan lugar, entre los 15 y 30 años para NIC I, 30 a 34 años para NIC II, y 35 a 49 para NIC III.

Las neoplasias intraepiteliales cervicales son causadas por ciertos tipos del VPH, y estas lesiones se pueden detectar cuando se realiza una biopsia o Papanicolau. Estas lesiones no son cancerosas; sin embargo, pueden llegar a convertirse en cáncer y extenderse al tejido normal si

no se recibe el tratamiento adecuado a tiempo. Su clasificación se realiza en una escala del 1 al 3, con base en el aspecto anormal de las células y en la cantidad de tejido de cuello uterino que se encuentra afectado. (INC, 2017)

Mateos, Pérez, Pérez, y Rodríguez (2016) plantean que la asociación entre el VPH y NIC se basa en varios aspectos, entre los cuales citan:

- El virus se ha detectado en más del 97% de las NIC y carcinomas invasivos (principalmente los genotipos 16, 18, 31 y 45).
- La infección por el VPH representa un mayor riesgo para desarrollar lesiones premalignas, en comparación con otros posibles factores de riesgo asociados.
- La progresión de la lesión está relacionada con el tipo de VPH presente en la lesión.
- El desarrollo de una NIC de grado 3 está muy relacionado con la existencia, anterior a dos años, de una infección cervical crónica por VPH16 o VPH18.

Para clasificar las anomalías de las células escamosas y glandulares se utiliza el sistema Bethesda, que tiene como objetivo distinguir entre las anormalidades que raramente progresan a cáncer y aquellas que son más frecuentemente precursoras de cáncer, como se clasifica en la **Tabla 6**. (Mateos et al, 2016)

**Tabla 6. Anomalías celulares epiteliales**

**\* EN CÉLULAS ESCAMOSAS**

- *Células escamosas atípicas (ASC)*
  - de significado indeterminado (ASCUS)
  - no puede excluirse H-SIL (ASCH)
- *Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL)*, comprendiendo:
  - displasia leve/CIN 1
  - VPH
- *Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL)*, comprendiendo:
  - displasia moderada, severa y CIS/CIN 2 y 3
  - con características sugestivas de invasión (*si se sospecha invasión*)
- *Carcinoma epidermoide*

**\* EN CÉLULAS GLANDULARES**

- *Células glandulares atípicas (AGC)*
  - endocervicales (*NOS o especificar en comentarios*)
  - endometriales (*NOS o especificar en comentarios*)
  - glandulares (*NOS o especificar en comentarios*)
- *Células atípicas, sugestivas de neoplasia*
  - endocervicales
  - glandulares
- *Adenocarcinoma endocervical in situ (AIS)*
- *Adenocarcinoma*
  - endocervical
  - endometrial
  - extrauterino
  - no específico (*NOS*)

**Fuente: Mateos et al, 2016**

**Tipos de cáncer de cuello uterino**

Los cánceres de cuello uterino se clasifican en dos, según el lugar donde se originan, los cuales son: el carcinoma de células escamosas y el adenocarcinoma. La mayoría (9 de 10 casos) son carcinomas de células escamosas; estos se originan con mayor frecuencia en la zona de transformación (donde el exocérnix se une al endocérnix), y los otros cánceres cervicales son adenocarcinomas, que se originan en las células glandulares, responsables de producir la mucosidad en el endocérnix. (ACS, 2014).

## Carcinoma de células escamosas

El carcinoma de células escamosas (CCE), denominado también “carcinoma espinocelular”, “carcinoma epidermoide” y “carcinoma escamocelular”. es un tumor maligno derivado de los queratinocitos de la piel y las membranas mucosas. El tumor se manifiesta de diversas formas con diferentes grados de malignidad, y sus características más importantes son la anaplasia, el rápido crecimiento, la destrucción tisular local y su capacidad para hacer metástasis. (Bárzaga, 2010).

El carcinoma de células escamosas es un tipo de cáncer que comienza en las células escamosas del cuello uterino. Estas células se encuentran en el tejido que recubre la parte exterior del cuello uterino. La mayoría de cánceres de cuello uterino son carcinomas de células escamosas, alrededor de un 80%. (Hardisson, 2009).

**Tabla 7. Clasificación histológica de la OMS de los tumores escamosos**

<b>Carcinoma escamoso</b>
Queratinizante
No queratinizante
Baseloide
Verrucoso
Condilomatoso
Papilar
Tipo linfoepitelioma
Escamosotransicional
<b>Carcinoma escamoso con invasión incipiente</b>

**Fuente: Castillo, 2015.**

## Adenocarcinoma

El adenocarcinoma (ADC) del cérvix es un tumor epitelial de la mucosa endocervical que se origina en el epitelio de revestimiento superficial; de allí puede o no extenderse y sustituir el epitelio glandular. Los cambios preinvasivos tienen grados diversos que van desde las atipias reactivas hasta la displasia y el carcinoma in situ. El ADC constituye entre el 10% y el 20% de

los tumores epiteliales malignos del cuello uterino, y se encuentra altamente asociado a la infección por VPH, mayoritariamente los tipos VPH 16 y 18. (Grases, 2010).

### *Tipos histológicos de adenocarcinoma de cérvix uterino*

**Tabla 8. Clasificación histológica de la OMS de los tumores glandulares**

<b>Adenocarcinoma</b>
Adenocarcinoma mucinoso
Endocervical
Intestinal
De células en anillo de sello
De desviación mínima
Villoglandular
Adenocarcinoma endometroide
Adenocarcinoma de células claras
Adenocarcinoma seroso
Adenocarcinoma mesonéfrico
<b>Adenocarcinoma con invasión incipiente</b>

**Fuente: Castillo, 2015**

### **Factores de riesgo**

Se denomina “factor de riesgo” a cualquier característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad.

### **Factores de riesgo para contraer el VPH**

La mayoría de las personas que son activas sexualmente van a tener en algún momento una infección por el VPH sin llegar a saberlo. Las infecciones por el VPH se pueden transmitir por relaciones sexuales, por contacto vaginal, anal y oral, y es altamente contagioso. Entre los principales factores para el contagio por el VPH se encuentran:

### **Inicio de una vida sexual a edades tempranas**

El inicio de una vida sexual a edades tempranas, especialmente antes de los 18 años, constituye un factor de riesgo para la infección por VPH, ya que el cuello uterino posee un epitelio inmaduro, que puede ser penetrado más fácilmente por el virus. (Rodríguez, Pérez y Sarduy, 2014).

El acceso de información sexual dispersa, la mayor libertad y el desconocimiento de las consecuencias de una actividad sexual sin protección llevan a los adolescentes a incurrir en prácticas de riesgo para la salud. El uso incorrecto del preservativo o la ausencia del mismo en todas las relaciones sexuales predisponen al contagio del VPH y otras ITS. (Hernández, Padilla y Quintero, 2012).

### **Pobreza**

Un nivel socio-económico bajo impide la asistencia de los jóvenes a los centros de salud para una orientación sexual, una consulta en la utilización de métodos anticonceptivos y para realizarse un estudio preventivo como el Papanicolaou, lo que provoca la existencia de una brecha entre las campañas de prevención y la sensibilización de los jóvenes, que no cuentan o no tienen el acceso a los servicios de salud adecuados. (Hernández, 2012).

### **Educación**

La baja escolaridad, la falta de conocimiento acerca de los métodos anticonceptivos, la precaria información acerca de las medidas preventivas necesarias para aplicarlas a las experiencias sexuales, así como las pocas visitas que realizan los jóvenes a los centros e instituciones de salud, representan un factor de riesgo de contagio por VPH. (Cevallos, Pazmiño y Batalla, 2017).

### **Infección con clamidia y otros virus**

La persistencia de infecciones de transmisión sexual, por un tiempo prolongado, puede provocar lesiones cutáneas o microabrasiones, las cuales son necesarias para que el VPH ingrese a las células del hospedero y logre desencadenar una infección. La infección por *Chlamydia trachomatis* es un factor de riesgo para la infección del VPH, ya que esta bacteria puede causar alteraciones inmunológicas que pueden interferir con la vigilancia inmunológica de la infección persistente por diferentes tipos de VPH. (Frontela, Rodríguez, Hernández y Menéndez, 2014).

### **Promiscuidad**

Los factores que se asocian a la infección por VPH, y que pueden progresar la evolución hacia lesiones intraepiteliales y cáncer, están relacionados en gran medida con el comportamiento sexual. La promiscuidad sexual de al menos un miembro de la pareja es otro de los factores que influye, sobre todo cuando no se utilizan anticonceptivos de barrera como el condón, y al no haber esa protección se aumenta el riesgo de adquirir enfermedades de transmisión sexual, entre ellas el VPH. (Díaz, Baéz, Pérez y García, 2014).

### **El hombre como portador de VPH**

El papel del hombre, como riesgo en la transmisión de la infección, se atribuye en gran medida al semen, ya que, al producirse la eyaculación dentro de la vagina, los espermatozoides contenidos en el semen ascienden a través del canal endocervical, y una elevada cantidad de ellos se deposita en los pliegues mucosos de las glándulas cervicales cercanas a la unión escamocolumnar, lugar donde se desarrolla el mayor número de neoplasias. (Rodríguez, 2014).

Los hombres, en la gran mayoría de los casos, no presentan síntomas, razón por la cual no acuden al urólogo a realizarse pruebas de detección temprana, como sí lo hacen las mujeres con la prueba del Papanicolaou, por lo que los convierte en portadores del VPH sin saberlo. (Rodríguez, 2014).

## Factores de riesgo del cáncer de cuello uterino

El factor de riesgo más importante es la infección por el VPH. En el presente apartado se mencionarán los factores de riesgo que se encuentran mayormente relacionados con el CCU.

### Tabaquismo

Fumar cigarrillos aumenta el riesgo de cáncer de cuello uterino y su precursor inmediato, NIC 3, en las mujeres infectadas con los VPH 16/18, en comparación con las mujeres que no fuman. Así lo demostró un estudio realizado en Suecia con 1.050 mujeres (752 con HPV16, 258 con HPV18 y 40 con HPV16 y HPV18), incluidas 452 (43%) fumadoras, y el 55.8% de ellas fumó  $\geq 6$  años. En este estudio se determinó que la carga basal de ADN del VPH 16 fue estadísticamente significativamente mayor entre las fumadoras, en comparación con las mujeres que nunca fumaron. (Xi et al., 2009).

Se demostró que el moco cervical de las fumadoras contiene cantidades medibles de componentes del cigarrillo y sus metabolitos, como benzo ( $\alpha$ ) pireno, nicotina y 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanona; estas sustancias estimulan la síntesis del virión en las células infectadas (hospederas) por el VPH y, al aumentar la proliferación celular y el recambio en la zona de transformación del cuello uterino, conduce a un aumento en la replicación de ADN del VPH 16/18. (Xi et al., 2009).

Otros estudios realizados confirman que las mujeres que fuman (historia de tabaquismo prolongado o las fumadoras de gran intensidad) presentan un riesgo mayor de hasta dos veces superior de desarrollar de cáncer de cérvix, en comparación con las mujeres que no fuman, ya que se han encontrado, en el primer grupo, mutágenos en el moco cervical derivado de los diferentes componentes del cigarro, lo que sugiere un efecto carcinogénico directo, causando modificaciones en el ADN del epitelio cervical. (Odongua, Moon, Ran, Eun, y Ha, 2007).

Vázquez, González, De la Cruz, Almirall y Valdés (2008) consideran que el fumar por un tiempo prologando (más de 15 años de evolución) influye doblemente en el desarrollo de CCU,

por estar demostrado que fumar disminuye los niveles de estrógeno, y por consiguiente, afecta la vigilancia inmunológica a nivel del moco cervical. Así lo demostró un estudio realizado en el que participaron mujeres fumadoras, y se encontró que un 70% de ellas tenían CCU y un 84,3% con NIC.

### **Infección con clamidia y otros virus**

Existen otros factores que se encuentran relacionados con el VPH y que contribuyen a la progresión de la infección hasta llegar a cáncer; entre ellos se han identificado el tipo de virus, la persistencia del virus y carga viral, así como otros factores ambientales o exógenos y factores propios del huésped, que incrementan el riesgo de CCU; estos incluyen infección por otros agentes de transmisión sexual como el Virus del Herpes Genital y *Chlamydia trachomatis*. (Núñez, 2017).

### **Uso prolongado de anticonceptivos orales**

Se ha asociado el uso prolongado de anticonceptivos orales como factor de riesgo en la progresión a CCU; existen varias teorías que indican que el estradiol y la progesterona, en conjunto con el VPH, pueden activar genes de respuesta temprana en las células infectadas, y que aumentan la transcripción de las oncoproteínas virales E6 y E7 en las células que contienen el ADN del serotipo 16. Por lo anteriormente expuesto, se les atribuye a las hormonas esteroides como facilitadoras de la replicación y persistencia del virus del papiloma humano de alto riesgo; sin embargo, este factor descrito sigue siendo motivo de discusión, por la falta de evidencia que confirme dichas teorías. (Castro, Hernández, y Madrid, 2011).

Castro et al. (2011) señalan que el epitelio escamoso cervical, bajo persistencia estrogénica, podría promover a la proliferación celular, ya que las hormonas esteroides tienen acciones promotoras de crecimiento sobre las células del cuello uterino, pudiendo provocar el desarrollo de neoplasias intraepiteliales cervicales, y como consecuencia, el desarrollo de CCU. Dicha proliferación puede ocasionar, a su vez, la integración del ADN viral al genoma celular, con la subsiguiente expresión de sus oncogenes E6 y E7, activando el genoma viral del VPH y, de esta manera, puede promover su oncogenicidad.

Castro et al. (2011) plantean que la infección por el virus del papiloma humano, por sí sola, no conduce al CCU, y la expresión de las proteínas oncogénicas virales depende de otros cofactores endógenos-exógenos, como la actividad hormonal. En una investigación realizada por Strahle y colaboradores, demostraron que una secuencia de ADN de 15 pares de bases es suficiente para activar la transcripción génica por glucocorticoides y progesterona, lo que respalda, así, la influencia de los esteroides en la transcripción génica del virus.

### **Antecedentes familiares**

El CCU puede presentarse con mayor frecuencia en alguna familia. Algunos investigadores plantean que algunos casos de esta tendencia familiar son causados por una condición hereditaria que hace que ciertas mujeres sean menos capaces de luchar contra la infección del VPH que otras con diferentes condiciones genéticas. (ACS, 2017).

Los cambios genéticos que fomentan el cáncer pueden heredarse, si los cambios están presentes en las células germinativas. Estos cambios se encuentran en cada una de las células de la descendencia. Ciertos cambios genéticos pueden causar que las células evadan los controles normales de crecimiento y se hagan cancerosas. Las mutaciones genéticas heredadas pueden aumentar el riesgo de una persona de presentar cáncer, dependiendo de la función del gen y las mutaciones que se presentan en los genes que controlan el crecimiento celular y la reparación del ADN dañado, y tienen una mayor probabilidad de estar asociadas con un riesgo mayor de cáncer. (INC, 2017).

Los marcadores de tumores son sustancias producidas por las células cancerosas o por otras células del cuerpo, como respuesta al cáncer o a ciertas afecciones no cancerosas. Estas sustancias pueden encontrarse en la sangre, en la orina, en la materia fecal y en tejido de tumores dependiendo del tipo de cáncer. Se usan para ayudar a detectar, a diagnosticar y a controlar algunos tipos de cáncer. (Sturgeon, y Diamandis, 2011).

Los marcadores tumorales que se han encontrado asociados al CCU se describen en la siguiente tabla:

**Tabla 9. Marcadores en suero para cáncer de cuello de útero**

<b>Marcador</b>	<b>Uso propuesto</b>
<b>SCC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificación pre-tratamiento de alto riesgo con metástasis de nódulo linfático en cáncer de cuello uterino de células escamosas.</li> <li>• Predicción de respuesta al tratamiento en cáncer de cuello uterino de células escamosas.</li> <li>• Control de enfermedad y detección de enfermedad recurrente en cáncer de cuello de útero de células escamosas.</li> </ul>
<b>CA125</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Predicción de pronóstico pre-tratamiento, en particular en adenocarcinoma de cuello de útero.</li> <li>• Predicción pre-quirúrgica de la presencia de metástasis en nódulo linfático, en particular en adenocarcinoma de cuello de útero.</li> <li>• Control de la enfermedad, en particular en adenocarcinoma de cuello de útero.</li> </ul>
<b>CEA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Predicción de pre-tratamiento, en pronóstico.</li> <li>• Predicción pre-quirúrgica de presencia de metástasis en ganglio linfático, en particular en adenocarcinoma de cuello de útero.</li> <li>• Predicción pretratamiento de respuesta clínica a quimioterapia neoadyuvante.</li> </ul>
<b>Citoqueratinas (TPA, TPS, cyfra 21-1)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Predicción del pronóstico.</li> <li>• Pretratamiento.</li> <li>• Control de la enfermedad luego de tratamiento primario.</li> </ul>

**Fuente: Sturgeon, y Diamandis, 2011**

## **Inmunosupresión**

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH), mejor conocido como el virus que causa el SIDA, afecta al sistema inmunológico y ocasiona que las mujeres estén en un mayor riesgo de contagio por infecciones de VPH. El sistema inmunológico cumple un papel importante en la destrucción de las células cancerosas, así como también actúa en el retraso de su crecimiento y extensión. El riesgo de contagio es mayor por la deficiencia en el sistema inmunológico de combatir las diferentes infecciones. En las mujeres infectadas con VIH, un precáncer de cuello uterino puede transformarse en un cáncer invasivo con mayor rapidez de la normal. (ACS, 2018).

Las mujeres con un sistema inmunitario disminuido corren un mayor riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino. Además del SIDA, el sistema inmunitario puede verse disminuido también por medicamentos para suprimir la respuesta inmune, como es el caso de los medicamentos utilizados para evitar el rechazo de los órganos, posteriormente a transplantes. Cuando el sistema inmune se ve comprometido es menos capaz de combatir el cáncer. (Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica, 2017).

## **Factores socioeconómicos**

El CCU es más frecuente en las regiones de bajo nivel económico y educativo, donde las mujeres tienen menos probabilidades de tener acceso a las pruebas de detección temprana de cáncer de cuello uterino y los servicios de salud. Entre los grupos de mujeres que se ven más afectadas por este factor son las hispanas, de raza negra, asiáticas, indígenas y las que se encuentran en condición de inmigrantes. (ASCO, 2017).

## **Falta de pruebas de detección temprana**

El Papanicolaou es esencial para el diagnóstico precoz de CCU, ya que detecta cambios en las células cervicales causados por la infección con VPH. Muchas mujeres no acuden a los centros de salud a realizarse esta prueba periódicamente, por lo que tienen mayor riesgo de desarrollar CCU, debido a la persistencia del VPH por un largo período que evolucionó de lesiones premalignas a cáncer sin haber sido detectado. (Jaramillo, 2017).

### **Estado nutricional**

La reducción de los antioxidantes en la dieta ha sido considerada como influyente en la infección, en la medida que la ingestión de alimentos con alto contenido de vitamina A contribuye a la reducción de desgarros del epitelio, que pueden producirse durante el parto, y por sus propiedades antioxidantes, reducen el riesgo de infección. (Espín, 2012).

### **Inicio temprano de las relaciones sexuales**

Barbón (2009) indica que el riesgo en el inicio temprano de las relaciones sexuales se debe a que en la etapa de la adolescencia se produce una metaplasia activa (transformación celular del epitelio columnar en metaplásico y posteriormente en escamoide), incrementándose el potencial de interacción entre el VPH y el cuello uterino.

Se considera que mientras más temprano se inicie la actividad sexual, mayores son las posibilidades de padecer el cáncer cervicouterino, debido a la mayor incidencia de cervicitis y enfermedades ginecológicas inflamatorias, que conllevan a un riesgo superior de cronificarse y de progresar a lesiones de alto grado y a CCU. (Barbón, 2009).

### **Multiparidad**

En un estudio realizado, en el cual el 65% y el 72,3% de las pacientes con CCU y NIC, respectivamente, tenían más de 3 partos, se sugiere que la mujer se inmunodeprime en cada embarazo, lo que puede predisponer a contraer una infección más fácil, como el VPH; además de que el cuello uterino está sometido a múltiples traumatismos durante el embarazo, como es la instrumentación en el proceso del aborto, en el parto e inclusive desgarros cervicales que pueden producirse, los que también constituyen factores predisponentes del cáncer cervical. (Vásquez et al., 2008).

### **Transmisión del VPH**

Reina, Muñoz y Sánchez (2008) afirman que la mayoría de las infecciones genitales por VPH se transmiten durante el acto sexual con o sin penetración, incluyendo el contacto genital-genital, genital-manual, genital-oral y genital-anal. El VPH requiere del acceso a las células

basales del epitelio escamoso o mucoso, y este acceso se puede dar a través de micro-abrasiones, producidas durante el acto sexual o durante infecciones previas, tanto por VPH como por otros microorganismos.

De igual manera, Mateos et al. (2016) admiten que la transmisión del VPH es altamente contagiosa y se transmite por contacto sexual es muy común, principalmente por contacto con la piel de la zona genital. También se ha descrito en la literatura que otra manera de transmisión del virus en la mujer es mediante el paso del virus entre las regiones genitales y anales.

El VPH se transmite principalmente mediante el contacto directo de piel a piel durante el acto coital; inclusive también se puede transmitir mediante el contacto genital sin sexo, y se ha reportado la transmisión de algunos tipos de VPH genitales mediante el contacto oral-genital. (ACS, 2017).

Es importante destacar que el VPH no se contrae en los siguientes casos:

- Usar inodoros.
- Abrazar o al tomarse de la mano.
- Nadar en piscinas.
- Compartir alimentos o utensilios.
- Fluidos como sangre.

### **Epidemiología**

La epidemiología es la ciencia encargada de investigar los eventos de la salud en la población que incluye varios factores, entre ellos, cuántas personas se ven afectadas por dichos eventos y si el riesgo está aumentando o disminuyendo. Dos de los conceptos clave en epidemiología son la incidencia y la prevalencia. (Ibáñez, 2017)

## **Incidencia y prevalencia del cáncer de cérvix**

### **Conceptos de “incidencia” y “prevalencia”**

#### **Prevalencia**

Según la Academia Europea de Pacientes (2017), la prevalencia cuantifica la proporción de individuos de una población que padecen una enfermedad en un momento o período de tiempo determinado.

Su cálculo se realiza mediante la siguiente fórmula:

$$P = \frac{\text{Número de casos con la enfermedad en un momento dado}}{\text{total de la población en ese momento}}$$

#### **Incidencia**

La Academia Europea de Pacientes (2017) define “incidencia” como el “número de casos nuevos de un evento de salud (como el desarrollo de una enfermedad o la reacción a un medicamento) que se producen durante un período específico, en una población dada”.

Su cálculo se realiza mediante la siguiente fórmula:

$$P = \frac{\text{Número de casos nuevos}}{\text{total de la población}}$$

### **Incidencia y prevalencia a nivel mundial**

El VPH se encuentra altamente asociado al cáncer de cérvix. El presente apartado tiene como fin presentar datos de la incidencia y prevalencia del cáncer cervicouterino a nivel internacional, y posteriormente, a nivel nacional.

El VPH es una condición imprescindible para que se produzca el CCU; así lo confirman estudios, donde se ha detectado la presencia de este virus hasta en un 90% de los casos de este cáncer. Se estima que este virus se encuentra en el 70-80% de las mujeres y los hombres sexualmente activos, lo que corresponde a 310 millones de portadoras de VPH a nivel mundial, y 27 millones de ellos presentan el síntoma más visible, los condilomas acuminados. (Tejeda, 2007).

El cáncer de cérvix uterino es uno de los principales cánceres que afecta a las mujeres en todo el mundo, precedido solamente por el cáncer de mama y el colorrectal. La tasa de incidencia más alta ocurre entre la cuarta y quinta década de la vida, y se calcula una tasa de incidencia superior de 7,6 por 100 000 con respecto a las mujeres jóvenes, que es de 1,2 por 100 000, América Latina y el Caribe está entre las regiones más afectadas. (Velásquez et al., 2008).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), (2015) el CCU es el cuarto cáncer más frecuente en la mujer, según su incidencia a nivel mundial. Se calcula que en el 2012 hubo 530 000 nuevos casos, que representaron el 7,5% de la mortalidad femenina por cáncer.

El CCU representa uno de los cánceres más frecuentes en las mujeres a nivel mundial, con una estimación de alrededor de 500 mil casos nuevos al año. De los casos nuevos, aproximadamente el 80% se registra en países en vías de industrialización; de este porcentaje, 22% corresponde a África, seguido por América Central y México, con 20%. Este cáncer se posiciona en tercer lugar en México como causa de defunción en las mujeres. (Castro, 2011).

Al igual que Castro, según datos de la Asociación Española Contra el Cáncer (2018), en muchos países del Tercer Mundo, el CCU es el segundo cáncer más frecuente en mujeres después del de mama a nivel mundial (con aproximadamente 500.000 nuevos casos al año en todo el mundo), y ocupa el quinto lugar de todos los cánceres.

A nivel mundial, se diagnostican alrededor de 500 000 nuevos casos de CCU, y cerca del 80% se concentra en los países en vías de desarrollo, como lo mencionan los autores

anteriores. Se estima que actualmente existen 14 millones de mujeres con CCU. La tasa de incidencia más alta se registra en África (Malí, Uganda, Zimbabwe), América Latina, el Caribe y parte de Asia, a diferencia de Europa, Norteamérica y Japón, que presentan las tasas de incidencia más bajas. (Espín, Cardona, Acosta, Valdés y Olano, 2012).

Según Hernández (2015), el CCU es el segundo cáncer más frecuente a nivel mundial que se presenta en la población femenina, con una estimación de 530 232 casos nuevos, de los cuales aproximadamente el 86% se presenta en los países en desarrollo, como en las regiones de África, Asia y América, coincidiendo con los otros autores.

Basado en estimaciones, en América Latina el CCU es el segundo cáncer más común en mujeres y los países que presentan mayores tasas de incidencia son Nicaragua, Honduras, El Salvador, Bolivia, Paraguay, Venezuela y Guatemala, a diferencia de los países más desarrollados, que muestran tendencias importantes en la disminución de estos casos. (Hernández, 2015)

Almonte et al. (2010) coinciden con las estadísticas referidas por los otros autores, señalando que el CCU es el segundo cáncer más frecuente en mujeres en el mundo, y representa un 13% de los casos entre las mujeres de América Latina y el Caribe, que ocurren anualmente. Los investigadores destacan la importancia de mejorar los programas de prevención; de lo contrario, se estima que el número de casos de CCU se incrementará en la región de América Latina a 126000 en el año 2025. Los países de esta región que presentan la mayor tasa de incidencia son Nicaragua, Honduras, El Salvador y Bolivia, donde las tasas de incidencia son superiores a 35 por 100000.

En la **Tabla 10** se muestra la incidencia de cáncer de cuello uterino en América latina en los años 2000, 2008 y 2012.

**Tabla 10. Incidencia de cáncer de cuello uterino en América en los años 2000, 2008 y 2012**

PAISES	INCIDENCIA 2.000		INCIDENCIA 2.008		INCIDENCIA 2.012		TASA ETAND PROMEDIO 2.000-2.012
	NUMERO	TASA ESTAND	NUMERO	TASA ESTAND	NUMERO	TASA ESTAND	
ARGENTINA	2953	14,2	3996	17,5	4956	20,9	17,53
BOLIVIA	1807	58,1	1442	46,4	2029	47,7	50,73
BRAZIL	24445	31,3	24562	24,5	18503	16,3	24,03
CHILE	2321	29,2	1478	14,4	1441	12,8	18,80
COLOMBIA	5901	32,9	4176	21,5	4661	18,7	24,37
COSTA RICA	424	25	403	17,5	297	11,4	17,97
CUBA	1586	23,8	1603	23,1	1287	17,1	21,33
ECUADOR	2231	44,2	1666	27,1	2094	29,0	33,43
EL SALVADOR	1041	40,6	1145	37,2	823	24,8	34,20
GUATEMALA	1432	39,6	1530	30,5	1393	22,3	30,80
HONDURAS	833	39,6	1014	37,8	991	29,4	35,60
JAMAICA	489	43,4	624	45,7	392	26,3	38,47
MEXICO	16448	40,5	10186	19,2	13960	23,3	27,67
NICARAGUA	997	61,1	869	39,9	934	36,2	45,73
PANAMA	389	31,2	426	25,3	351	18,7	25,07
PARAGUAY	768	41,1	864	35	1022	34,2	36,77
PERU	4101	39,9	3445	34,6	4636	32,7	35,73
PUERTO RICO	252	10,3	209	7,5	259	11,4	9,73
REPUBLICA DOMINICANA	1290	38,4	1299	29,7	1507	30,7	32,93
URUGUAY	307	13,8	348	16,5	402	19,0	16,43
VENEZUELA	3904	38,3	4116	31,4	4973	32,8	34,17

*Tasas estandarizadas por 100.000 Mujeres según modelo de Población Mundial*

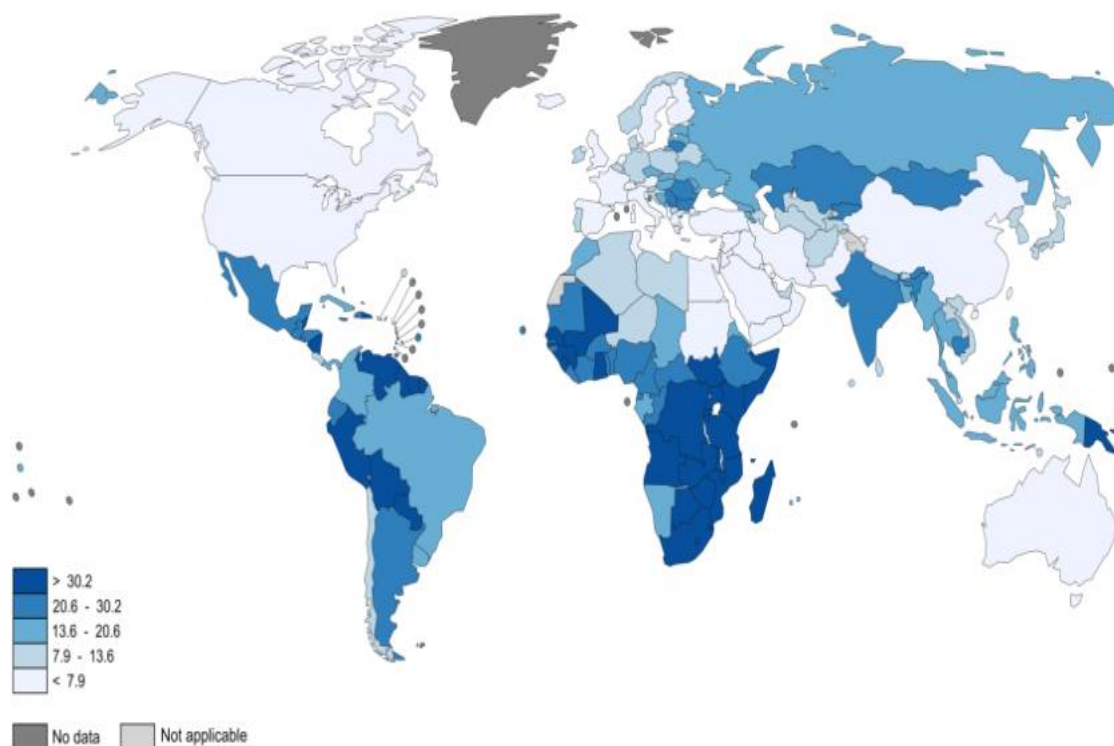
**Fuente: Globocan, 2012.**

Por otro lado, la Sociedad Americana Contra El Cáncer (2018) estima que alrededor de 13,240 nuevos casos de cáncer del cuello uterino serán diagnosticados, en Estados Unidos, y que la mayoría de los casos se detecta en mujeres de 35 a 44 años de edad, y alrededor del 15% se detecta en mujeres que tienen más de 65 años.

En la **Figura 5**, se muestra la incidencia del cáncer de cérvix a nivel mundial en el año, 2012.

**Figura 5. Incidencia del Cáncer de Cérvix a nivel mundial, en el año 2012**

### Cervical Cancer Incidence Worldwide in 2012



**Fuente: Globocan, 2012.**

### **Incidencia y prevalencia en Costa Rica del cáncer cérvico uterino**

Según estimaciones de la Caja Costarricense del Seguro Social (2014), en Costa Rica hay un caso nuevo de CCU cada 10 horas, basado en las cifras referentes del 2012, donde se reportaron 816 casos, y el CCU ocupa el tercer lugar en enfermedad (13 de cada 100 mujeres con cáncer tienen cáncer de cérvix).

De acuerdo con datos del RNT (2012), se registra que la incidencia de cáncer de cérvix en Costa Rica presenta un aumento progresivo desde el 2009, con una tasa de 22 mujeres; en el 2010 la tasa aumentó a 32.51, y presentó un declive en los años 2011 -a 27,10- y en el 2012 -a 26,43- por cada 100.000 mujeres. Si bien hubo una disminución de la incidencia de cáncer invasor del

cuello uterino, se muestra una disminución muy lenta, lo que implica una falla en las detecciones tempranas de lesiones neoplásicas de alto riesgo.

Las principales provincias que presentan las mayores de tasas de incidencia son San José, Alajuela y Cartago, para el 2012, como se observa en la **Tabla 11**. (RNT, 2012).

**Tabla 11. Incidencia de tumor maligno de cuello del útero según provincia, Costa Rica, 2012**

**INCIDENCIA DE TUMOR MALIGNO DE CUELLO DEL UTERO SEGÚN PROVINCIA DE RESIDENCIA, POR COMPORTAMIENTO  
COSTA RICA, 2012  
(Tasas por 100,000 mujeres)**

PROVINCIA	TOTAL		IN SITU		INVASOR	
	N°	Tasa	N°	Tasa	N°	Tasa
<b>COSTA RICA</b>	<b>685</b>	<b>29,76</b>	<b>422</b>	<b>18,34</b>	<b>263</b>	<b>11,43</b>
SAN JOSE	292	37,50	188	24,14	104	13,36
ALAJUELA	109	24,25	73	16,24	36	8,01
CARTAGO	90	35,77	46	18,28	44	17,49
HEREDIA	31	13,29	18	7,72	13	5,57
GUANACASTE	63	36,97	36	21,12	27	15,84
PUNTARENAS	53	24,36	34	15,63	19	8,73
LIMON	27	13,47	11	5,49	16	7,98
IGNORADA	20	0,00	16	0,00	4	0,00

**Fuente: RNT, 2012.**

Por otro lado, Porras (2017), señaló que para 2014 el cáncer de cérvix en Costa Rica ocupaba el tercer lugar en incidencia, siendo más frecuente en las provincias de San José, Alajuela, Cartago y Heredia, siendo Cartago y Alajuela las provincias más afectadas, según el Registro Nacional de Tumores (RNT) y el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC).

## **Mortalidad**

### **Mortalidad por cáncer de cérvix**

La mortalidad hace referencia al número de muertes ocurridas en un determinado tiempo. El presente apartado tiene como fin presentar las cifras de mortalidad a nivel mundial, y posteriormente en el contexto nacional.

### **Mortalidad por cáncer de cérvix a nivel mundial**

Según Castro (2011), el CCU representa una de las principales causas de muerte en mujeres de todo el mundo, con una estimación de alrededor de 235 mil defunciones al año y, al igual que Castro, la Asociación Española Contra el Cáncer (2018) indica que en muchos países del Tercer Mundo, el CCU es la primera causa de mortalidad por cáncer en mujeres, por delante inclusive que el cáncer de mama.

La Sociedad Americana del Cáncer [ACS], para el año 2018, estima que alrededor de 4,170 mujeres en Estados Unidos morirán de cáncer de cuello uterino. Gracias a los esfuerzos de ese país y al aumentar el uso de la prueba de Papanicolaou, se logró controlar y disminuir la tasa de mortalidad del cáncer de cuello uterino en Estados Unidos.

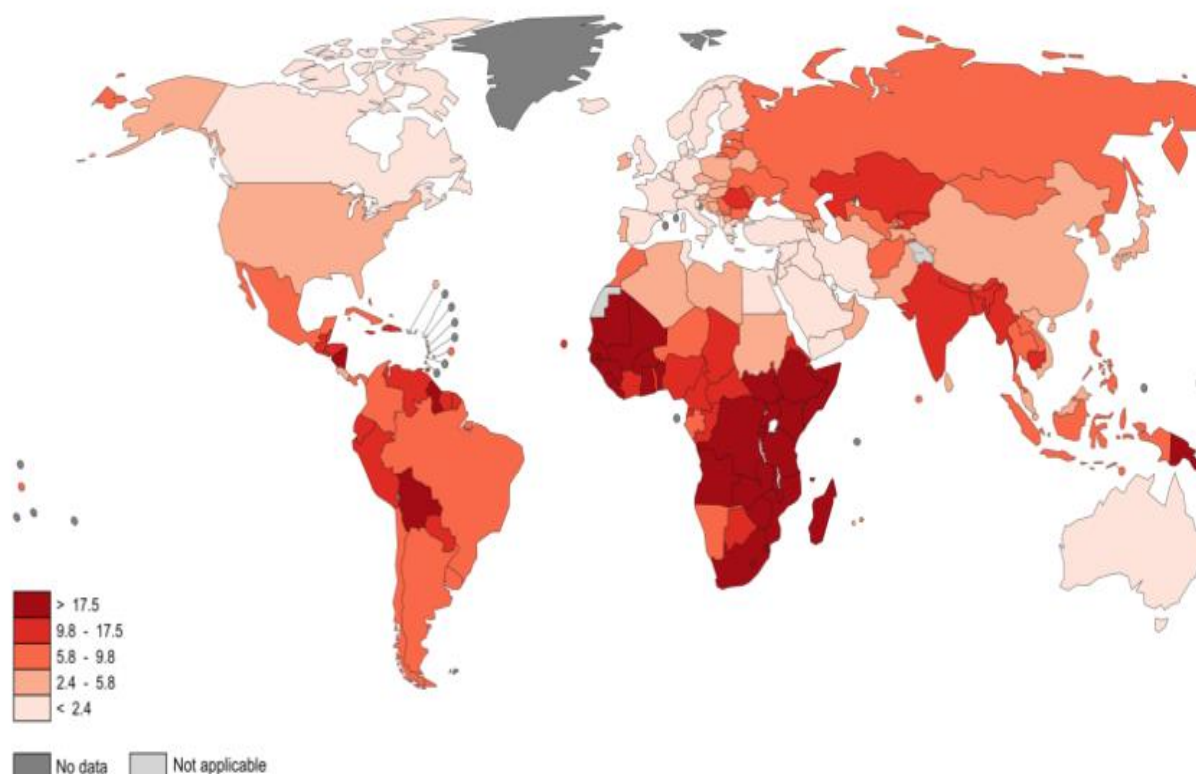
Otros datos respecto a cifras de mortalidad fueron revelados por OMS (2008), los cuales indican que en Latinoamérica y el Caribe, 33.000 mujeres mueren cada año por cáncer de cuello uterino, y su causa está altamente asociada con el VPH. Infecta al 20% de los hombres y hasta a un 30% de las mujeres de esa región.

Las muertes por CCU ocupan el tercer lugar de la mortalidad por cáncer en las mujeres en el mundo, con un total de 31 712 defunciones anualmente, lo cual representa el 8.22 % de las muertes ocurridas por neoplasias malignas, con una tasa de mortalidad estandarizada de 7.8 por cada 100000 mujeres. Las tasas de mortalidad más elevadas por arriba de 20 por cada 100 000 mujeres se observaron en Jamaica, Guyana y Nicaragua, mientras que las más bajas, menores a 7

defunciones por cada 100 000 mujeres se reportaron en Uruguay (6.8), Chile (6.6) y Puerto Rico (2.8). (Hernández, 2015).

**Figura 6. Mortalidad de cáncer de cérvix a nivel mundial, en el 2012**

### Cervical Cancer Mortality Worldwide in 2012



**Fuente: Globocan, 2012.**

La OMS insta a los países a reforzar las medidas para mejorar los programas de detección y tratamiento, así como la aplicación de las vacunas contra el VPH, con el objetivo de reducir el número actual de muertes, y evitar que esta cifra aumente a 70.000 muertes en las próximas dos décadas, según un estudio que analiza el impacto de VPH en Latinoamérica y el Caribe. (OMS, 2008).

La infección por el VPH es considerada como causa principal del desarrollo de CCU, lo cual constituye un problema social porque afecta la salud individual y colectiva en el contexto

mundial. El CCU es el segundo cáncer más común entre mujeres, con 2.072.136 muertes por esa causa, siendo cerca de 80% de ellas en países en desarrollo, de las cuales aproximadamente 70 mil muertes ocurren en América Latina y en las islas del Caribe (Arzuaga, De Souza, y Azevedo, 2012).

**Tabla 12. Mortalidad por cáncer de cuello uterino en América Latina en los años 2000, 2008 y 2012**

PAISES	MORTALIDAD 2000		MORTALIDAD 2008		MORTALIDAD 2012	
	NUMERO	TASA ESTAND	NUMERO	TASA ESTAND	NUMERO	TASA ESTAND
ARGENTINA	1.585	7,6	1.809	7,4	2.127	8.4
BOLIVIA	661	22,2	638	16,7	845	21.0
BRAZIL	8.815	11,6	11.055	10,9	8.414	7.3
CHILE	860	10,6	721	6,6	734	6.0
COLOMBIA	2.339	13,7	2.154	10	1.986	8.0
COSTA RICA	197	12,1	158	6,7	116	4.4
CUBA	730	10,6	684	8,9	569	6.7
ECUADOR	892	18,6	832	13,3	1.026	14.0
EL SALVADOR	387	15,8	563	18,2	388	11.9
GUATEMALA	566	16,8	717	5,2	672	12.2
HAITI	1.326	53,5	353	10,1	575	14.6
HONDURAS	329	16,8	490	19,7	417	14.1
MEXICO	6.650	17,1	5.061	9,7	4.769	8.1
NICARAGUA	392	26,1	414	20,6	424	18.3
PANAMA	158	13,1	211	12,6	134	7.1
PARAGUAY	281	15,8	407	16,6	439	15.7
PERU	1.575	15,8	2.098	16,3	1.715	12.0
PUERTO RICO	114	4,3	89	2,8	84	2.8
REPUBLICA DOMINICANA	495	15,8	591	13,7	600	12.3
URUGUAY	163	7,6	159	6,8	175	7.1
VENEZUELA	1.454	15,2	1.853	14,4	1.789	12.3
TOTAL	29.969	12,8	31.057	10,7	27.998	8,6

*Tasas estandarizadas por 100.000 Mujeres según modelo de Población Mundial*

**Fuente: Globocan, 2012.**

Almonte et al. (2010) también coinciden con otros autores, en que la mortalidad por CCU es mayor en regiones con deficientes condiciones sociales y económicas, donde el acceso a los servicios de salud es menor. El 12% de las muertes que ocurren por CCU anualmente en el mundo ocurren en América Latina. De esta región, países como Chile, Costa Rica, México y Colombia presentan tasas de mortalidad sobre 5 por 100 000.

## Mortalidad en Costa Rica

De acuerdo con el análisis realizado por Indicadores de género y salud de Costa Rica (2012), para el 2008 se evidenció un aumento en la mortalidad por cáncer de cuello uterino, en mujeres con edades comprendidas entre 20 y 34 años. Para el 2012 el número de casos por mortalidad se reducen; no obstante, su valor es dos veces mayor al reportado en el 2004, y a diferencia del año 2008, se presenta un aumento de defunciones en mujeres con edades entre 50 a 69 años.

**Tabla 13. Mortalidad por cáncer de cuello uterino en el año 2012 en Costa Rica**

Provincia	108	109
	Número de defunciones por cáncer de	
	Cuello de útero	Próstata
<b>Costa Rica</b>	<b>139</b>	<b>375</b>
20 a 34	8	-
35 a 49	28	1
50 a 64	45	29
65 a 69	14	30
70 a 74	8	51
75 y más	36	264

Fuente: INEC, 2012

**Fuente: Indicadores de género y salud de Costa Rica (2012).**

Con base en cifras de la CCSS (2014), en Costa Rica hay un deceso por cáncer de cuello uterino cada dos días, y el CCU ocupa el tercer lugar en mortalidad por cáncer en el país (7 de cada 100 mueren por cáncer de cérvix). Hubo 137 muertes en el 2012, con una tasa de 5,4 por cada 100 000 mujeres. En rango de edades, el 26% de las muertes ocurrió en mujeres menores de 50 años, 48% entre los 50 y 75 años y el otro 26% en mujeres mayores de 75 años.

En Costa Rica, según datos del Ministerio de Salud (MS, 2014), la mortalidad por cáncer de cérvix es de 5.4 mujeres por cada 100 000. La provincia con mayor mortalidad la tiene

Limón, 8 mujeres por cada 100 000, seguida de Guanacaste, con 7.3 mujeres fallecidas por cada 100 000, como se muestra en la **Figura 7**.

**Figura 7. Tasas quinquenales de mortalidad por cáncer de cérvix por región Costa Rica 2007- 2011**  
(tasa bruta por 100.000 mujeres)

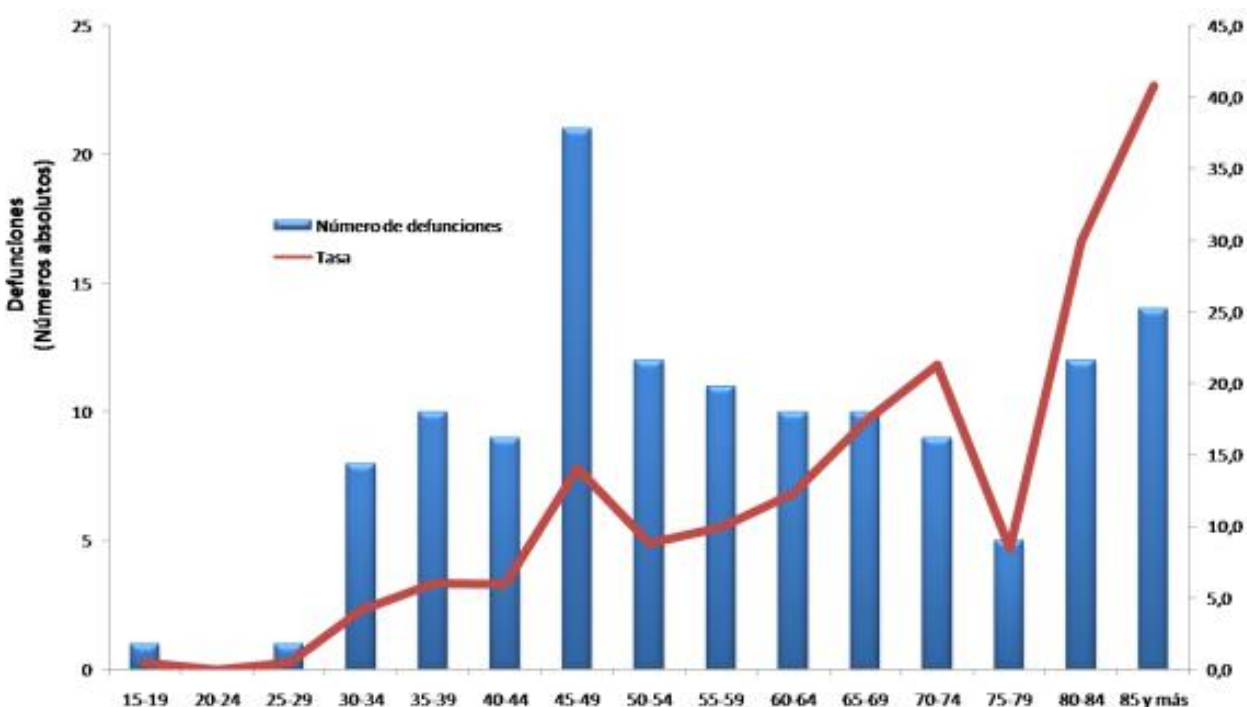


**Fuente: Quirós, 2012.**

En la siguiente figura se muestra que, en general, la mayoría de las muertes por el cáncer cervicouterino, ocurren en las mujeres de mediana edad, entre 45 y 64 años. (**Figura 8**)

**Figura 8. Defunciones y tasas de mortalidad específicas por edad, por cáncer de cérvix según grupo de edades quinquenales, Costa Rica, 2013**

(Tasas por 100.000 mujeres)



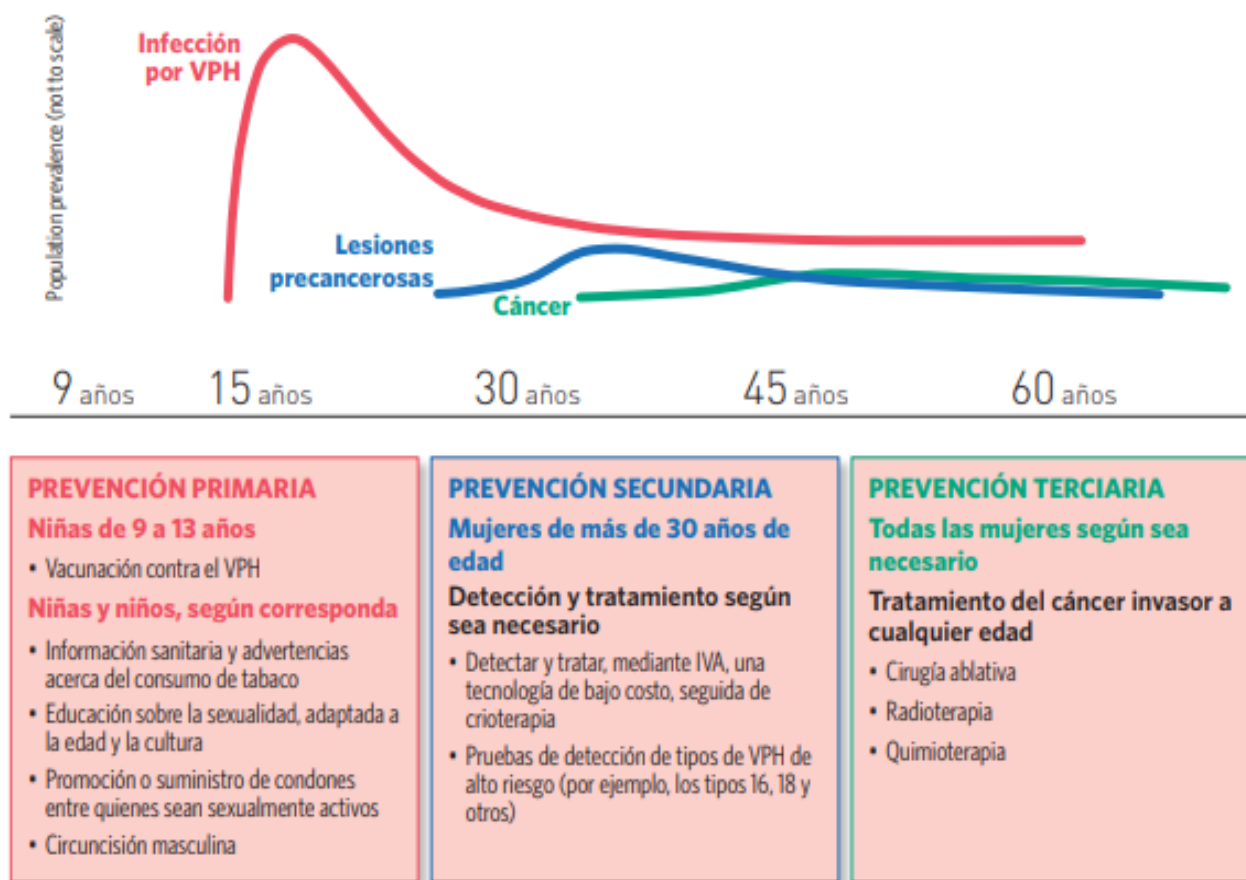
Fuente: Quirós, 2012.

### Prevención

La prevención del cáncer comprende las acciones que se realizan para disminuir el riesgo de desarrollar padecimiento. Tiene como fin la reducción de la incidencia de la enfermedad, a través de la reducción de la exposición a determinados factores etiológicos, cuya presencia es necesaria o favorece la aparición de la enfermedad oncológica, o incrementando la resistencia a dichos factores. (SEOM, 2017).

La Organización Panamericana de la Salud (2013) propone las siguientes acciones de prevención del CCU en tres categorías (**Figura 9**):

**Figura 9. Niveles de prevención de la infección por el virus del papiloma humano y cáncer cérvico uterino**



**Fuente: Organización Panamericana de la Salud (2013)**

## Educación para la salud

El primer factor en la prevención es representado por la educación para la salud, definida como el intercambio de información con el propósito de aumentar la conciencia y el conocimiento acerca de cómo mantenerse sano y prevenir enfermedades. Entre las recomendaciones para incrementar el conocimiento acerca del cáncer cervicouterino, se encuentran, según Ochoa, (2015):

- Informar a la población acerca del CCU y sus causas.
- Promover la vacuna contra el VPH en las niñas.
- Promover la prueba de Papanicolau.
- Asegurar que las mujeres con resultados positivos de infección por VPH reciban tratamiento cuanto antes.
- Aumentar el conocimiento acerca de los signos y síntomas del cáncer de cuello uterino y alentar a las mujeres a buscar atención si los experimentan.

### **Pruebas de detección temprana**

La detección y el tratamiento tempranos de las lesiones precancerosas pueden prevenir la mayoría de los cánceres cervicouterinos. Existen tres tipos diferentes de pruebas de detección temprana, y entre ellas se citan las siguientes, según la Organización Panamericana de la Salud (2013):

- Citología convencional (Papanicolaou) y en medio líquido (LBC).
- Inspección visual con ácido acético.
- Detección de la presencia de tipos de VPH de alto riesgo.

### **Papanicolau (Pap)**

La prueba de Papanicolaou es un procedimiento que se usa para la obtención de células del cuello uterino, en la cual se realiza un ligero raspado de células del cuello del útero y mucosidad del ectocérvix, con el fin de observar la muestra con un microscopio y así detectar si hay células anormales. (ACS, 2014).

La Sociedad Americana Contra El Cáncer (2017) recomienda:

- *Mujeres entre los 21 y los 29 años:* hacerse la prueba de Papanicolaou cada 3 años (a las edades 21, 24 y 27) para detectar cáncer y precánceres de cuello uterino.

- *Mujeres de 30 a 65 años*: realizar la prueba del VPH en conjunto con la prueba de Papanicolaou cada 5 años, para detectar el cáncer de cuello uterino.




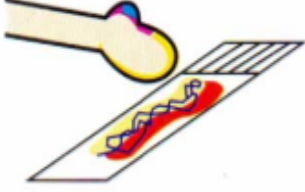



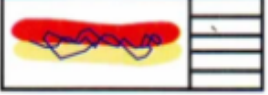
Según la CCSS (2016), para que un sistema de detección temprana funcione e impacte a nivel nacional, la mayor parte de las lesiones que se detecten deben estar en el bajo grado y no en lesiones cancerosas, y para poder lograrlo la CCSS recomienda realizar la prueba del Papanicolaou a todas las mujeres que hayan iniciado su vida sexual a partir de los 20 años, y con una periodicidad de cada 2 años hasta los 65 años.

Existen dos tipos de pruebas del Pap, y la diferencia entre los dos se basa en cómo las células se evalúan después de haber sido extraídas del cérvix. Con el método convencional, la muestra de células se coloca en un portaobjetos de vidrio y en una prueba de citológica en medio líquido. Las células del cuello uterino colectadas con un cepillo se colocan en un frasco que contiene líquido de conservación, y luego se envía el portaobjetos o el frasco a un laboratorio para su análisis. (INC, 2014).

Según la OMS (2007), la prueba de citología en medio líquido tiene varias ventajas con respecto al método convencional como se observa en la (**Figura 10**); entre ellas se mencionan:

- Las muestras obtenidas son más representativas de sus zonas de origen y brindan menos resultados negativos falsos.
- El número de muestras no satisfactorias es menor.
- La interpretación de cada muestra es mucho más rápida, lo cual aumenta la eficiencia y la rentabilidad.
- El material recogido también puede someterse a la prueba de ADN del VPH.

**Figura 10. Ventajas de la prueba de Papanicolau en medio líquido**

Papanicolaou en Base Líquida	Papanicolaou Tradicional
<p>La muestra es tomada con un suave cepillo cervical especialmente diseñado para lograr una mayor recolección de células.</p>	<p>La muestra es tomada con una espátula de madera.</p>
	
<p>El cepillo entero, con el 100% de las células recolectadas, es guardado en el frasco con el líquido de enriquecimiento celular para su transporte al laboratorio, preservando la totalidad de la muestra tomada.</p>	<p>Sólo un 20% de las células recolectadas son extendidas sobre la lámina quedando quedando en varios casos células afectadas en la espátula lo cual conduce a resultados falsos negativos.</p>
	
<p>Se obtiene una solución homogénea de todos los componentes incluyendo la población de células afectadas.</p>	<p>La espátula es deshechada con la población de células afectadas.</p>
	
<p>En la lámina se obtiene una muestra representativa de todos los componentes.</p>	<p>En la lámina se obtiene una muestra no representativa de todos los componentes.</p>
	
<p>En caso de solicitarlo se puede realizar adicionalmente la prueba de Captura Híbrida con la misma muestra sin necesidad de realizar otra toma de muestra.</p>	<p>En caso de detectarse una anomalía deberá realizarse una toma de muestra adicional para exámenes posteriores.</p>

**Fuente: Arias, 2018.**

Para una prevención efectiva es imprescindible que las mujeres concurren periódicamente a los servicios de salud a realizarse el Pap, retiren el resultado del examen y, si se han detectado lesiones precancerosas o cáncer, reciban un tratamiento oportuno. (OPS, 2013).

### **Inspección visual**

Existen dos métodos visuales, utilizados como pruebas de detección: la inspección visual con solución de ácido acético (IVA) y la inspección visual con solución yodada de Lugol (IVL), las cuales se detallan a continuación, según la OMS (2007):

Las anomalías se identifican mediante la inspección del cuello uterino, cuando se aplica la solución de ácido acético en el caso de la IVA, o la solución yodada de Lugol, en el caso de la IVL. El tejido cérvicouterino anómalo que entra en contacto con el ácido acético se torna de un color blanquecino y cuando se aplica la solución yodada al cuello uterino, las lesiones precancerosas y cancerosas aparecen bien definidas, gruesas y de un color amarillo o mostaza; en cambio, el epitelio escamoso normal se tiñe de un color marrón o negro. y el epitelio cilíndrico no capta el yodo y no se tiñe.

### **Detección de la presencia de tipos de VPH de alto riesgo**

“Las pruebas para ADN de los VPH de alto riesgo constituyen un grupo de ensayos cualitativos y semicuantitativos que detectan en conjunto tipos virales considerados oncogénicos, empleando varias tecnologías, no permitiendo la distinción de un tipo o más tipos virales de manera individual.” (Picconi 2013, p. 591).

Picconi (2013) describe la Captura de Híbridos 2 (HC2) como la prueba más usada a nivel mundial. En esta prueba se recolecta una muestra de células cérvico-vaginales que son tratadas con una solución alcalina desnaturizante que expone el material genético. La hibridación se lleva a cabo con una mezcla de ribosondas (sondas ARN), correspondientes a los 12 tipos de VPH de alto riesgo (VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68). La presencia de cualquiera de estos virus en la muestra permite la formación de un híbrido ADN viral, que es reconocido por un anticuerpo monoclonal específico conjugado con fosfatasa alcalina.

**Tabla 14. Sistemas comerciales para la detección de VPH**

Ensayos para VPH-AR	Estado actual
- Ensayos para ADN VPH-AR sin genotipificación	
Hybrid Capture® 2 (HC2) HPV DNA Test (QIAGEN Inc., Gaithersburg, MD; USA (antes Digene Corp.))	Aprobado FDA (2003) <sup>a, b</sup>
EIA kit HPV GP HR (Diassay, Rijswijk, The Netherlands)	Validado clínicamente <sup>a</sup>
Cervista® HPV HR Test (Hologic, Madison, WI)	Aprobado FDA (2009)
CareHPV™ Test (QIAGEN Inc., Gaithersburg, MD; USA)	Validado clínicamente
- Ensayos para ADN VPH-AR con concurrente genotipificación parcial de los principales VPH-AR	
cobas® 4800 HPV Test (Roche Molecular Systems Inc., Alameda, CA, USA)	Aprobado FDA (2011) <sup>a, b</sup>
RealTime High Risk HPV test (Abbott Molecular, Des Plaines, IL)	Validado clínicamente <sup>a</sup>
Cervista HPV 16/18 Test (Hologic, Madison, WI) digene® HPV Genotyping PS Test, RUO (Qiagen, Hilden, Germany)	Aprobado FDA (2009)
- Ensayos para ARNm de E6/E7 de VPH-AR	
APTIMA® HPV Test (Gen-Probe Inc., San Diego, CA) PreTect HPV-Proofer (NorChip, Klokkearstua, Norway)	Aprobado FDA (2011)
NucliSENS EasyQ® HPV (Biomérieux, Marcy l'Étoile, France)	Ampliamente usado con fines específicos <sup>b</sup>

**Fuente: Picconi, 2013.**

## **Inmunización**

La OMS (2014) recomienda administrar a las niñas, con edades entre los 9 y los 13 años, dos dosis de la vacuna contra el VPH para prevenir la infección por estos virus, causantes del cáncer cervicouterino en la mayoría de los casos; para mayores de 13 años se deben administrar 3 dosis.

De la misma manera, Ochoa (2015) recomienda la inmunización como un factor de prevención, a través de la aplicación de las vacunas, que producen altos niveles de protección contra el cáncer por los tipos 16 y 18 del VPH en el 93-99% de las mujeres. Lo anterior

representa un beneficio en un futuro, ya que reducirá de manera significativa los índices de casos nuevos de cáncer invasivo.

Según diferentes estudios realizados, Ochoa (2015) señala que, en 10 años posteriores al inicio de la administración de las vacunas contra el VPH, no se ha registrado disminución de la inmunidad en las mujeres que recibieron la vacuna.

Montero (2009) coincide con los autores anteriores, en que la inmunización, a través de la aplicación de las vacunas contra el VPH, es una manera eficaz de prevenir o disminuir la posibilidad de contagio y mortalidad por cáncer, ya que estas vacunas ayudan a proteger contra cepas de VPH, incluyendo los tipos 16 y 18, que son los causantes del 70% de los cánceres cérvico-uterinos, y los tipos 6 y 11 que causan el 90% de las verrugas genitales.

La OPS (2013) señala la importancia de una sinergia, en cuanto a la vacunación y las pruebas de detección continua para las mujeres mayores que no puedan beneficiarse de la vacunación debido a una infección anterior por VPH, así como para las mujeres vacunadas, a fin de prevenir en estas el cáncer causado por los tipos de VPH no incluidos en las vacunas existentes, ya que la vacunación contra el VPH no reemplaza las pruebas de detección del cáncer cérvicouterino.

Por esto, se puede decir que la prevención debe ser un método integral que abarque la educación sanitaria de todos los grupos de edad, la vacunación de las niñas de 9 a 13 años de edad antes de la iniciación de su actividad sexual, la detección de lesiones precancerosas en las mujeres y la administración de tratamiento antes de la progresión a la enfermedad invasora. (OPS, 2013).

### **Vacunas contra VPH**

En el presente apartado se tiene, como finalidad, presentar información detallada acerca de las vacunas profilácticas existentes, que han sido desarrolladas para evitar la infección del VPH en aquellos serotipos que más frecuentemente se encuentran en el cáncer invasor de cuello uterino.

## **Concepto de “vacuna”**

Una vacuna es un agente que se asemeja al patógeno, a sus toxinas o a alguna proteína de su superficie (antígeno) y que, cuando se administra a una persona, estimula una respuesta en su sistema inmune similar a la que produciría el patógeno, generándose una memoria inmunitaria para hacer frente a futuras infecciones que pueda causar el agente patógeno. (Tusón, 2017).

## **Cervarix**

El laboratorio GlaxoSmithKline [GSK] (2017) diseñó la vacuna Cervarix a partir de la proteína principal de la cápside L1, en forma de partículas similares al virus (VLPs) altamente purificadas de los tipos oncogénicos 16 y 18 del VPH, que son los responsables de la mayoría de los casos de CCU. Las VLPs no contienen ADN viral, por lo que no tienen la capacidad de infectar células, reproducirse o causar enfermedad.

Beltrán (2014) expone la importancia del conocimiento de la estructura de la proteína L1, ya que esta es la principal proteína estructural de la cápside del VPH, debido a su participación en la entrada del virus a la célula hospedera. Conocer su estructura fue primordial para los desarrolladores de la vacuna, ya que les permitió determinar las regiones expuestas en la superficie de esta proteína, lo cual tiene implicaciones en la ubicación de determinantes antigénicos que inducen a la protección inmune mediada por anticuerpos.

El desarrollo de esta vacuna pudo ser posible debido al descubrimiento de que la proteína L1 del VPH podía autoensamblarse en una VLP, la cual es estructuralmente y antigénicamente muy similar a los viriones auténticos, y estas VLP pueden provocar una respuesta inmune protectora que imita la respuesta auténtica inducida por los determinantes antigénicos de los viriones. Cervarix®; además de estar compuesta por VLP de las proteínas L1 de VPH 16 y VPH18, utiliza un adyuvante llamado (AS04), con el objetivo de potenciar una protección sostenida mediante títulos elevados de anticuerpos, a la vez que se induce la inmunidad celular. (Beltrán, 2014).

Los autores Cortés et al. (2009) recalcan el uso profiláctico de la vacuna, y que esta vacuna no ha mostrado tener un efecto terapéutico. Por lo tanto, no está indicada para el tratamiento del CCU o de NIC, ni tampoco para prevenir la progresión de otras lesiones relacionadas con VPH ya existentes, o infecciones presentes en el momento de la vacunación. Estos autores insisten en la importancia de realizar otras pruebas de control, dado que ninguna vacuna es 100% efectiva y que Cervarix no proporcionará protección frente a cada tipo de VPH, o frente a infecciones por VPH ya presentes.

### *Dosis y esquema de vacunación*

Cervarix fue aprobada para usarse en mujeres de 9 a 25 años para la prevención del cáncer de cuello uterino causado por el VPH. (INC, 2016).

**Tabla 15. Esquema de vacunación de la vacuna Cervarix**

<b>Edad en el momento de la primera inyección</b>	<b>Inmunización y esquema</b>
De 9 a 14 años (inclusive).	Dos dosis, cada una de 0.5 mL. La segunda dosis se administrará entre 5 y 13 meses después de la primera dosis.
A partir de 15 años.	Tres dosis, cada una de 0.5 mL, a los 0,1,6 meses

**Fuente: Laboratorio GlaxoSmithKline, 2017.**

Las siguientes son recomendaciones realizadas por el laboratorio GSK (2017) para la vacuna Cervarix:

- Si la segunda dosis de la vacuna se administra antes de que transcurran 5 meses desde la administración de la primera dosis, se debe administrar siempre una tercera dosis.

- 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 dosis, solo en caso de que se requiera flexibilidad en el esquema de vacunación.

Cervarix no está recomendada para uso en niños de menos de 9 años de edad, debido a la falta de datos de seguridad en este grupo de edad.

## **Gardasil**

Gardasil es producida y comercializada por Merck, Sharp and Dohme (MSD), a través de su asociación con Sanofi Pasteur, la cual fue aprobada por la FDA en el 2008. Incluye VLP de las proteínas L1 de VPH 6,11 16 y 18. (Beltrán, 2014).

### *Indicaciones*

Gardasil está aplicada en mujeres de 16-45 años de edad y en hombres de 16-26 años de edad, para proteger frente a enfermedades causadas por los tipos VPH 6, 11, 16 y 18; estas enfermedades incluyen (Agencia Europea de Medicamentos [EMA], 2017):

- Lesiones precancerosas de los genitales femeninos (cuello de útero, vulva y vagina).
- Lesiones precancerosas del ano y verrugas genitales en hombres y mujeres.
- Cáncer anal y cervical.

### *Dosis y esquema de vacunación*

*Edades entre 9 a 13 años de edad (inclusive).*

Gardasil se debe administrar siguiendo una pauta de 2 dosis:

- Primera inyección: en una fecha determinada.
- Segunda inyección: 6 meses después de la primera inyección.

### *Edades entre 14 a 45 años*

Gardasil se debe administrar siguiendo una pauta de 3 dosis:

- Primera inyección: en una fecha determinada.
- Segunda inyección: 2 meses después de la primera inyección.
- Tercera inyección: 6 meses después de la primera inyección La segunda dosis se debe administrar al menos un mes después de la primera dosis y la tercera dosis se debe administrar al menos 3 meses después de la segunda dosis. Las tres dosis se deben administrar dentro de un periodo de un año.

### **Gardasil 9**

El laboratorio Merck & Co. fabricó la vacuna Gardasil 9®, la cual fue aprobada en el 2015 para su comercialización por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA). Gardasil 9® incluye los serotipos de VPH 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58, que son los principales responsables de causar aproximadamente el 90% de los casos de cáncer cervical y aproximadamente el 80% de las lesiones cervicales de alto grado, además de incluir los tipos de VPH 6 y 11, que causan aproximadamente el 90% de los casos de verrugas genitales. Su composición genera una mayor protección contra los tipos de VPH antes mencionados; sin embargo, se destaca la importancia de que no es un tratamiento para las lesiones genitales ya existentes ni cánceres cervicales, sino que tiene como objetivo su prevención. Merck (2017).

#### *Indicaciones*

#### *Mujeres*

Gardasil 9 es una vacuna indicada en niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad para la prevención de las siguientes enfermedades (INC, 2016):

- Cáncer cervical, vulvar, vaginal y anal causado por el VPH tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58.

- Verrugas genitales causadas por VPH tipos 6 y 11.
- Lesiones precancerosas o displásicas causadas por VPH tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58.

### *Hombres*

Gardasil 9 tiene indicación en niños de 9 a 15 años de edad para la prevención de las siguientes enfermedades (Merck, 2017):

- Cáncer anal, causado por VPH tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58.
- Verrugas genitales (condiloma acuminado) causadas por VPH tipos 6 y 11.
- Lesiones precancerosas o displásicas causadas por VPH tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58.
- Neoplasia intraepitelial anal (NIA) de grados 1, 2 y 3.

### *Dosis y esquema de vacunación*

El laboratorio Merck, 2017 indica que se debe administrar GARDASIL 9 de forma intramuscular en 3 dosis separadas de 0,5 mL de acuerdo con el siguiente esquema:

- Primera dosis: en la fecha elegida.
- Segunda dosis: 2 meses después de la primera dosis.
- Tercera dosis: 6 meses después de la primera dosis.

El esquema de vacunación es de tres vacunas que se aplican vía intramuscular en un período de 6 meses. Sin embargo, recientemente, en el 2016, la FDA aprobó la aplicación de 2 dosis para la vacunación con Gardasil 9, si se realiza entre los 9 y 14 años (la segunda dosis se deberá administrar con una pauta de 6 a 12 meses después de la primera dosis). (INC, 2016)

### **Eficacia y seguridad**

Tejeda (2007) afirma que la seguridad de las vacunas preventivas, tanto monovalentes como tetravalentes, ha demostrado, en ensayos con 20.500 pacientes con edades comprendidas entre 16 y 26 años, una eficacia cercana al 100% para prevenir lesiones precancerosas de cuello de útero, así como verrugas anogenitales en el caso de la tetravalente.

Adicionalmente, en un estudio realizado en EE.UU. y Brasil, se ha evidenciado que las vacunas son seguras, bien toleradas y altamente inmunogénicas. En un estudio con 1 000 pacientes con edades comprendidas entre 15 y 25 años, la vacuna tetravalente demostró una eficacia del 100%, en los casos contra la infección persistente frente a VPH 16 y 18. (Tejeda, 2007).

La introducción de las vacunas contra el VPH ha mostrado resultados importantes respecto a su eficacia, visualizada en las tasas de reducción del VPH. Un estudio realizado en Australia implementó un programa de vacunación contra el VPH en mujeres con edades comprendidas entre los 12 y 13 años; este programa tuvo como resultado una reducción en los casos nuevos de verrugas genitales en más de un 70% en mujeres. Además, se logró observar una reducción del 44% de verrugas genitales en hombres (lo cual no era parte del programa de vacunación). Estos resultados apoyan que la introducción de vacunas contra el VPH reduce la prevalencia del VPH y la enfermedad relacionada con el VPH, incluidos las verrugas genitales, displasia cervical y cáncer de cuello uterino. (Garland, Skinner y Brotherton, 2011).

PATRICIA es el mayor estudio realizado de la aplicación de la vacuna Cervarix, en el cual participaron 18,729 mujeres sanas de entre 15 y 25 años; después de 48 meses de seguimiento, la vacuna VPH 16/18 demostró 100% de eficacia contra las lesiones NIC3 asociadas con el VPH 16/18; estos resultados demostraron la alta eficacia que esta vacuna ofrece y su impacto en la salud al verse una reducción de lesiones precancerosas y casos de cáncer cervical. (Van Kriekingea, Castellsagué, Cibula, y Demarteaua, 2013).

En el estudio realizado por Harper y DeMars (2017), acerca de la eficacia tanto de Gardasil como Cervarix en la última década, se evidencia que ambas vacunas ofrecen una excelente prevención contra las infecciones persistentes por HPV 16/18 hasta en un 95%; dicha

protección dura al menos entre 5 años y 10 años, respectivamente; así como también se evidencia la eficacia de la aplicación de tres dosis para prevenir CIN 2 en un 62% ,y la eficacia de tres dosis que previenen la NIC 3 en un 93% para Cervarix y 43% para Gardasil, lo que conduce a un número reducido de colposcopias y terapias cervicales por escisión.

Otros estudios que confirman la eficacia de la vacuna tetravalente son el FUTURE I, el cual incluyó a 5455 mujeres entre los 16 y 24 años, con el objetivo de determinar la incidencia de verrugas genitales, neoplasia intraepitelial vulvar y vaginal y la incidencia de neoplasia intraepitelial cervical, adenocarcinoma in situ, o cáncer asociado a los tipos virales 6, 11, 16 y 18, con un seguimiento de 3 años, y presentó una eficacia de la vacuna en un 100% con respecto a los objetivos planteados, y el estudio FUTURE II, en el cual participaron 12167 mujeres entre los 15 y 26 años; la eficacia de la vacuna para este estudio fue del 98% con respecto a la incidencia de neoplasia intraepitelial cervical grado 2 o 3 y adenocarcinoma in situ. (Rodríguez, 2015).

**Tabla 16. Eficacia de las vacunas contra el VPH para la prevención de neoplasias intraepiteliales y verrugas genitales**

	Gardasil®	Cervarix®
Neoplasias cervicales intraepiteliales grado 2 o 3	98.8 % <sup>a</sup> (95% IC: 93.3-100.0) 39.0% <sup>b</sup> (95% IC: 23.3-51.7)	100% (97.9% IC: 74.2-100.0)
Neoplasias vulvares intraepiteliales grado 2 o 3	100% <sup>a</sup> (95% IC: 41.7-100.0) 69.1% <sup>b</sup> (95% IC: 29.8-87.9)	No hay datos disponibles
Neoplasias vaginales intraepiteliales grado 2 o 3	100% <sup>a</sup> (95% IC: 30.9-100.0 ) 69.1% <sup>b</sup> (95% IC: 29.8-87.9)	No hay datos disponibles
Verrugas genitales	98.8% <sup>a</sup> (95% IC: 95.4-99.9) 68.5% <sup>b</sup> (95% IC: 57.5-77.0)	No hay datos disponibles

**Fuente: Chan, Aguilar, Soley y Arguedas (2008).**

## Reacciones adversas

Sotoca (2007) define la “reacción adversa” (RA) como “cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento, que ocurre en el ser humano a las dosis utilizadas para profilaxis, diagnóstico o de tratamiento”. En el siguiente apartado se presentarán las reacciones adversas que mayormente se reportan.

Rodríguez (2011), en su estudio realizado en Chile, “Vacunación para virus papiloma humano: prevención de entidades Precursoras del Cáncer de Cuello Uterino”, afirma que las vacunas profilácticas no tienen efectos adversos serios. Entre las reacciones adversas, reportadas más frecuentes, se encuentran el dolor en el sitio de inyección, cefaleas y fiebre.

En el 2014, el CDC publicó un informe que analiza los eventos de salud informados a VAERS (sistema para reportar reacciones adversas a las vacunas); después de la vacunación con Gardasil, en el período de junio de 2006 a marzo de 2014, se determinó que alrededor del 92% de los informes de Gardasil se clasificaron como no graves, siendo las reacciones adversas más comunes: síncope, mareos, náuseas, dolor de cabeza, fiebre y reacciones en el sitio de inyección (dolor, hinchazón y enrojecimiento).

En Costa Rica se realizó un estudio, por parte de la Asociación Nacional de Ginecología Oncológica, en el cual seleccionaron a 70 jóvenes con edades promedio de 16 años, en el cual evaluaron los efectos adversos después de la aplicación de las 3 dosis de la vacuna Gardasil, y se determinó que no hubo reacciones fuertes; solamente se reportaron casos de dolor de cabeza, dolor en el sitio de la aplicación, náuseas y sudoración. (Rodríguez, 2017).

Torrecilla (2011) también reporta otros efectos adversos no descritos en la ficha técnica tras la post-comercialización de la vacuna Gardasil, entre los cuales se incluyen accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, linfadenopatía, anafilaxia con una frecuencia de 2,6/100 000 casos, y otras reacciones como pancreatitis, reacciones de hipersensibilidad, con una frecuencia de 1/100 000 casos.

**Tabla 17. Reacciones adversas observadas con una frecuencia  $\geq 10\%$  en niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad**

	Injection site, % (1 to 5 days post-vaccination)			Systemic, % (1 to 15 days post-vaccination)
	Any Pain <sup>b</sup>	Any Swelling <sup>b</sup>	Any Erythema <sup>b</sup>	Headache <sup>b</sup>
Women 16 through 26 years of age (n=7,071)	<b>89.9</b>	<b>40.0</b>	<b>34.0</b>	<b>14.6</b>
Girls 9 through 15 years of age (n=299)	<b>89.3</b>	<b>47.8</b>	<b>34.1</b>	<b>11.4</b>

**Fuente: Merck, 2017.**

En un informe emitido por el Sistema de Vigilancia y Control Postcomercialización de España, acerca de las vacunas contra el VPH sobre las notificaciones de sospecha de reacciones adversas (SRA), se señala que, desde la comercialización de la vacuna hasta el 2009, se registraron 237 notificaciones de SRA en España, donde 17 fueron convulsiones y 16 fueron graves. Un total de 50 notificaciones de SRA reportaron algún tipo de efecto sobre el sistema nervioso central. (Torrecilla, 2011).

Por otro lado, en un estudio realizado con 560 mujeres, a quienes se les aplicó la vacuna bivalente, se demostró que esta es segura y bien tolerada. Los eventos adversos reportados en el sitio de punción incluyeron dolor, eritema e hinchazón; estos eventos se reportaron en el 94% de las pacientes vacunadas, y otros efectos como dolores de cabeza, fatiga y síntomas gastrointestinales fueron reportados en el 86% de los casos, con una intensidad leve a moderada. Adicionalmente, no se registraron muertes que se pudieran atribuir a la vacuna.

### **Diagnóstico**

“Determinación de la naturaleza de una enfermedad mediante la observación de sus síntomas y la calificación que da el médico a la enfermedad según los signos que advierte”. (Carvajal 2017, p. 2).

Se deben efectuar exámenes adicionales en todas las mujeres cuyas pruebas de detección han dado resultados positivos o anómalos, a fin de efectuar un diagnóstico definitivo. La colposcopia, biopsia y legrado endocervical son los exámenes utilizados como herramientas de diagnóstico.

### **Colposcopia**

La OMS (2007, p. 174) define el término de “colposcopia” como:

La colposcopia es el examen del cuello uterino, la vagina y la vulva con un colposcopio, que es lo que proporciona la fuente de iluminación y el aumento necesario para examinar los tipos celulares de la capa epitelial y los vasos sanguíneos adyacentes. La aplicación de ácido acético diluido permite resaltar las zonas anómalas, que luego se pueden biopsiar. Cuando se utiliza como método de diagnóstico en pacientes con cribado positivo, la colposcopia presenta una gran sensibilidad (cercana al 85%) y una elevada especificidad (de alrededor del 70%) para detectar un tumor premaligno o maligno.

La colposcopia es utilizada como método de diagnóstico, ya que le brinda al médico las siguientes herramientas (OMS, 2007):

- Evaluar visualmente las lesiones precancerosas y cancerosas.
- Delimitar la extensión de las lesiones.
- Dirigir la biopsia de las zonas de aspecto anómalo.
- Facilitar la crioterapia o la escisión electroquirúrgica con asa.

### **Biopsia**

Existen varios tipos de biopsias para diagnosticar los cánceres o los precánceres de cuello uterino, que se detallan a continuación:

### **Biopsia colposcópica**

“Para este tipo de biopsia, se examina primero el cuello uterino con un colposcopio para detectar áreas anormales. Se utilizan unas pinzas de biopsia para extirpar una pequeña sección (de aproximadamente 1/8 de pulgada) del área anormal en la superficie del cuello uterino”. (ACS 2014, párr. 8).

### **Biopsia de cono**

“En este procedimiento, también conocido como conización, el doctor extrae del cuello uterino un fragmento de tejido en forma de cono. La base del cono está constituida por el exocérnix (la parte externa del cuello uterino), y la punta o ápice del cono está formada por el canal endocervical. El tejido que se extirpa en el cono incluye la zona de transformación (el límite entre el exocérnix y el endocérnix, donde hay más probabilidad de que los cánceres y los precánceres se originen)”. (ACS 2014, párr. 11).

Las técnicas de conización cervical incluyen la conización con bisturí frío, el procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa (LEEP) y de escisión con asa grande de la zona de transformación (LLETZ) y la conización con láser. (FIGO, 2009).

### **Legrado endocervical**

El raspado es otra prueba de diagnóstico, que se realiza cuando la zona de transformación (el área en riesgo de infección con VPH y precáncer) no se puede ver con el colposcopio, y se requiere de un procedimiento adicional para examinar esa área y determinar si hay cáncer. El raspado se realiza en el endocérnix al insertar un instrumento estrecho llamado “cureta”, en el canal endocervical. La cureta se usa para raspar el interior del canal y extraer una pequeña porción de tejido que luego se envía al laboratorio para su análisis. (OMS, 2007).

## **Tratamiento**

El tratamiento de la infección por VPH debe estar dirigido al tipo de lesión o lesiones presentes (verruga, lesión precancerosa o cancerosa), así como a la localización anatómica. No existe un tratamiento específico para las infecciones persistentes por VPH, pero sí para los problemas de salud causados por el virus, entre ellos: verrugas genitales, los cambios precancerosos en el cuello uterino, y los cánceres que resultan de infecciones por VPH. (Linares, 20015).

### **Tratamiento de las verrugas genitales**

El tratamiento de las verrugas genitales consiste en la erradicación de las lesiones con el fin de aminorar los síntomas; aunque debe considerarse que la remoción de las verrugas no elimina la infección por VPH, por lo que puede haber regresión de las lesiones. A continuación, se detallan los tratamientos disponibles:

#### **Podofilina (10-25%)**

Es un agente antimitótico que destruye las verrugas induciendo su necrosis, al unirse de forma irreversible a la tubulina, siendo capaz, a su vez, de destruir los viriones del VPH en el 85% de las verrugas tratadas. Se recomienda utilizar una cantidad menor a 0,5 ml de podofilina, para reducir la irritación local y lavar la zona de aplicación entre 1 a 4 horas post-aplicación, ya que se han descrito efectos sistémicos graves como alucinaciones, depresión respiratoria, hematuria y falla renal. (Concha, 2007).

#### **Imiquimod (5%)**

Es un inmunomodulador que estimula la producción local de citoquinas que destruyen las células infectadas por el VPH. Su esquema de aplicación recomienda aplicarlo en las verrugas una vez al día antes de acostarse, en días alternos, para un total de tres dosis en un período de siete días. El régimen debe ser repetido hasta que las lesiones desaparezcan, pero por no más de 16 semanas. (González, 2015).

### **Ácido tricloroacético (80-90%)**

Es utilizado para el tratamiento de las verrugas vaginales y anales. Es un agente cáustico que destruye la verruga por coagulación de sus proteínas a través de una inducción química y destrucción directa del ADN viral. El tratamiento no es específico, por lo cual puede producir daño a todo tejido que esté en contacto. (González, 2015).

En un estudio, realizado en México, se aplicó ácido tricloroacético al 85% en 60 pacientes con diagnóstico de condiloma cervical, las cuales fueron tratadas con tres aplicaciones semanales de ácido tricloroacético directamente sobre las lesiones. Posteriormente, fueron valoradas con pruebas de citología y colposcopia cada tres meses durante un año, y se encontró un 73,4% de curación a los 3 meses. (Harris, Rebolledo, Camacho, Carmona y Díaz, 2010).

### **Escisión electro-quirúrgica por asa**

También conocido como LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure), consiste en la eliminación del área afectada con un asa caliente como el bisturí, y requiere el uso de anestesia local. Tiene una efectividad del 95% para la eliminación de la lesión. (Linares, 2015).

### **Crioterapia**

La crioterapia es la eliminación de las zonas precancerosas del cuello uterino por congelación. A continuación, se detalla el proceso en el cual consiste la crioterapia, según la OMS (2007, p. 153):

“Consiste en aplicar un disco metálico extremadamente frío (la criosonda) sobre el cuello uterino y en congelar su superficie con dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) u óxido nitroso (N<sub>2</sub>O). La criosonda se aplica dos veces sobre el cuello del útero, y tres minutos cada vez, con cinco minutos de descongelación entre cada aplicación (técnica de doble congelación).”

La crioterapia es un método de tratamiento extremadamente eficaz para las lesiones pequeñas; cuando las lesiones son mayores, la tasa de curación es inferior al 80%. La crioterapia se puede realizar sin anestesia, ya que la región del cuello uterino que se congela tiene muy pocas terminaciones nerviosas, por lo que no genera dolor al someterse a este tratamiento. (OMS, 2007).

En la siguiente tabla se muestra el porcentaje de efectividad y el porcentaje de recurrencia de los tratamientos para verrugas, anteriormente mencionados.

**Tabla 18. Tratamientos para verrugas ano-genitales**

<b>Tratamiento</b>	<b>Nº de tratamientos</b>	<b>Porcentaje de éxito (%)</b>	<b>Nº de recurrencias (%)</b>
Acido tricloro-acético	4,0	64-81	36
Podofilino	3,4-6,7	38-79	21-65
Podofilotoxino	3,2 ciclos	68-88	16-34
Fluoracilo	2-2,5 ciclos	68-97	0-8
Crioterapia	2,6-3,2 ciclos	70-96	25-39
CO <sub>2</sub> láser	1,0-2,0	72-97	6-49
Electro-cirugía	1,3	72-94	25-51
Cirugía	1,1	89-93	19-22

**Fuente: Concha, 2007.**

### **Tratamiento primario para el cáncer cérvicouterino**

El tratamiento del cáncer cervical varía con la etapa de la enfermedad. Para el cáncer invasivo temprano, la cirugía es el tratamiento de elección. En los casos más avanzados, la radiación combinada con quimioterapia es el estándar actual de atención. A continuación, se detallan las diferentes modalidades de tratamientos:

## **Cirugía**

En el cáncer cervicouterino, la cirugía curativa tiene por objeto eliminar el tumor primario con todas sus extensiones en una única operación. La operación que se realice dependerá del estadio clínico del tumor. Entre los principales procedimientos quirúrgicos se citan los siguientes: (OMS, 2007)

### ***Cervicectomía***

La cervicectomía es un procedimiento quirúrgico en el cual se extirpa el cuello uterino, pero se deja el útero intacto. Incluye una disección de los ganglios linfáticos pélvicos. Esta cirugía es recomendada en el caso de las pacientes jóvenes que desean preservar su fertilidad. (ASCO, 2017).

### ***Histerectomía***

La ASCO (2017, párr. 8) define la “histerectomía” de la siguiente manera:

Una histerectomía es la extirpación del útero y el cuello uterino. La histerectomía puede ser simple o radical. Una histerectomía simple es la extirpación del útero y el cuello uterino. Una histerectomía radical es la extirpación del útero, el cuello uterino, la parte superior de la vagina y el tejido que rodea el cuello uterino. Una histerectomía radical incluye una disección extensiva de los ganglios linfáticos pélvicos, lo que significa que se extirpan los ganglios linfáticos.

### ***Linfadenectomía o disección ganglionar pélvica bilateral***

“Esta operación implica la extirpación de los tres grupos de ganglios linfáticos de la pelvis que suelen estar implicados en el cáncer cervicouterino invasor, incluso en los estadios precoces (del estadio IA2 en adelante). Dichos ganglios están situados cerca de los grandes vasos sanguíneos de la pelvis”. (OMS, 2007, p. 187).

### *Conización*

“En este procedimiento, también conocido como conización, el doctor extrae del cuello uterino un fragmento de tejido en forma de cono. La base del cono está constituida por el exocérvix (la parte externa del cuello uterino), y la punta o ápice del cono está formada por el canal endocervical. El tejido que se extirpa en el cono incluye la zona de transformación (el límite entre el exocérvix y el endocérvix, donde hay más probabilidad de que los cánceres y los precánceres se originen)”. (ACS 2014, párr. 11).

Las técnicas de conización cervical incluyen la conización con bisturí frío, el procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa (LEEP) y de escisión con asa grande de la zona de transformación (LLETZ), y la conización con láser. (FIGO, 2009),

### *Exenteración pélvica*

Es una cirugía, en la cual se extirpan los mismos órganos y tejidos que en la histerectomía radical con disección de los ganglios linfáticos pélvicos; además, se pueden extirpar la vejiga, la vagina, el recto y parte del colon, dependiendo del lugar hacia donde se haya propagado el cáncer. (ACS, 2014).

### **Radioterapia**

La radioterapia utiliza rayos X de alta energía u otras formas de radiación para matar células cancerosas o para evitar que crezcan. Para tratar el cáncer de cuello uterino se utilizan dos tipos de radioterapia: la terapia de haz externo (EBT), la braquiterapia, o ambas. Las radioterapias se utilizan generalmente juntas o en combinación con la cirugía. (ACS, 2014).

La OMS (2007, p. 199) explica cómo funciona el tratamiento con radioterapia de la siguiente manera:

“En la radioterapia, el tumor se trata con radiación ionizante. La radiación es como un rayo de luz de mayor energía, que se libera conforme el rayo penetra en el cuerpo, dañando y destruyendo las células cancerosas. Ejerce asimismo un efecto menor sobre las células normales de rápida división en la piel, la vejiga y el intestino grueso, lo cual causa algunos de los síntomas reversibles observados durante el tratamiento e inmediatamente después.”

### *Radioterapia externa*

En la radioterapia externa, la radiación se produce mediante una fuente externa y se dirige a la zona de la pelvis donde se encontraba el tumor, los vasos linfáticos y los ganglios linfáticos. Su principal objetivo es eliminar el tumor principal y los ganglios linfáticos que se encuentren afectados. (ESMO, 2012).

### *Braquiterapia*

La “braquiterapia” es también conocida como “terapia de radiación interna”. Consiste en colocar un material radioactivo directamente dentro o cerca del tumor, de manera temporal o permanente, con el fin de dañar el ADN de las células cancerosas y destruir la capacidad de dichas células para dividirse y crecer. En la braquiterapia, la radiación solo viaja una distancia corta, de modo que los efectos principales de la radiación son en el cuello uterino y las paredes de la vagina. (ACS, 2014).

## **Quimioterapia**

“La quimioterapia consiste en la administración de fármacos que pueden eliminar las células cancerosas de todo el cuerpo, pero con la intención, en este caso, de eliminar las células cancerosas que estén posiblemente presentes en los vasos linfáticos y los ganglios linfáticos en la pelvis. Para el cáncer de cuello uterino, el régimen usado con mayor frecuencia en la quimiorradioterapia concomitante es de cisplatino 40mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal una vez a la semana durante la radioterapia”. (ESMO 2012, p. 18).

La quimioterapia ayuda a que la radiación sea más eficaz. Las opciones de quimiorradiación incluyen (ACS, 2014):

- El cisplatino: se administra semanalmente durante la radiación. Este medicamento se administra vía intravenosa alrededor de cuatro horas antes de recibir la radiación.
- Cisplatino, junto con 5-fluorouracilo (5-FU), cada 4 semanas durante la radiación.

Para tratar el CCU que ha regresado después del tratamiento o que se ha propagado, se utilizan los siguientes medicamentos (ACS, 2014):

- Cisplatino.
- Carboplatino.
- Paclitaxel (Taxol®).
- Topotecán.
- Gemcitabina (Gemzar®).

También se pueden usar otros medicamentos, tales como docetaxel (Taxotere®), ifosfamida (Ifex®), y 5-fluorouracilo (5-FU), irinotecán (Camptosar®, CPT-11), mitomicina, y el bevacizumab (Avastin®). (ACS, 2014).

“Bevacizumab se puede usar para tratar el cáncer de cuello uterino avanzado. Se trata de un anticuerpo monoclonal (versión artificial de una proteína específica del sistema inmunológico) que ataca el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), una proteína que ayuda a formar nuevos vasos sanguíneos”. (ACS 2014, párr. 3).

Los medicamentos utilizados en la quimioterapia destruyen no solo las células cancerosas, sino que también destruyen algunas células normales, lo que puede resultar en ciertos efectos secundarios. Algunos efectos secundarios comunes de la quimioterapia pueden incluir náuseas, vómitos, pérdida del apetito, caída del cabello, úlceras en la boca y cansancio. (ACS, 2014)

La quimioterapia puede dañar las células que producen sangre en la médula ósea; como consecuencia, los recuentos de células sanguíneas pueden disminuir y provocar las siguientes alteraciones (ACS, 2014):

- Aumento en la probabilidad de infecciones (debido a la escasez de glóbulos blancos).
- Pérdida de sangre o hematomas después de cortaduras o lesiones menores (debido a la escasez de plaquetas).
- Dificultad para respirar (por la disminución de los niveles de glóbulos rojos).

### **Tratamiento adyuvante**

“Un tratamiento adyuvante es un tratamiento que se administra adicionalmente a la operación quirúrgica cuando se sospecha que no se ha eliminado todo el tejido canceroso, o si el cáncer se extiende a los tejidos adyacentes, como los parametrios o los ganglios linfáticos, con la intención de curar el cáncer.” Sociedad Europea de Oncología Médica [ESMO] (2012, p. 18).

### **Cuidados paliativos**

Los cuidados paliativos son un elemento esencial del control del cáncer cervicouterino. La finalidad de los cuidados paliativos es evitar el sufrimiento en vano y mejorar la calidad de vida tanto de las mujeres aquejadas de cáncer cervicouterino avanzado como de sus familias, mediante apoyo emocional, atenuación de los síntomas, cuidados terminales y asistencia en situaciones de duelo. Los cuidados paliativos abordan las necesidades físicas, psicosociales y espirituales de las pacientes y sus familias. (OMS 2007, p. 217).

Los cuidados paliativos no son únicamente terminales, sino que incluyen asimismo el tratamiento de todos los síntomas y alivio del dolor. La Organización Mundial de la Salud recomienda la escalera analgésica para el tratamiento del dolor en el paciente oncológico, que se detalla en los siguientes cuadros: (Medina et al., 2011).

**Tabla 19. Analgésicos empleados en el dolor oncológico**

<b>AINES</b>		
	<b>DOSIS</b>	<b>DOSIS MAXIMA</b>
Paracetamol	500 a 650 mg/ 4- 6 h	3g/día
Dipirona	500 mg-2 g/ 6-8 h	8 g/día
Ibuprofeno	400 mg- 800 mg/ 8h	2400 mg/día
Ketorolac	10 mg-30 mg/6 h	90 mg/día por no más de 7 días
Ketoprofeno	100 mg -150 mg/ 12h	300 mg/día
Diclofenac sódico	75 mg-150 mg/día	150 mg/día
<b>Opioides débiles</b>		
Codeina/paracetamol	1 tab/ 4-6 h	Dosis máx. codeína 360 mg/paracetamol 3 g
Codeina/Diclofenac	1 tab c/8h	
Tramadol/paracetamol	1 tab/6-8 h	
Tramadol	50/6-8 h	Dosis máx 400 mg
Tramadol LP	100-150 c/12 h	Dosis máx 400 mg
Tramal gotas	1 gota/2.5 mg tramadol. Usar cada vez que el paciente tenga dolor ( rescate) 10 % de la dosis total en 54 h	Dosis máx 400 mg
<b>Opioides fuertes</b>		
Morfina	Dosis inicial: 5mg/4 h. Al 3er día titular con liberación prolongada. Rescates: morfina IR: 10% de la dosis total en 24 h	No tiene techo
Oxicodona	Dosis inicial: 5mg/ 4 h. Al 3er día titular con liberación prolongada Rescates: oxicodona IR:10 % de la dosis total en 24 h	No tiene techo
Tramadol LP	25-50 µg/h/72 h	No tiene techo

**Fuente: Medina et al, 2011.**

## Tratamiento para el cáncer de cuello uterino según el estadio

**Tabla 20. Directrices del Comité de Cáncer de la FIGO para el manejo del cáncer cérvico-uterino**

Etapa	Tratamiento Estándar	Tratamiento en situaciones especiales
IA1	Histerectomía simple.	Conservador-conización con amplio margen.
IA2	Histerectomía simple o radical y linfadenectomía pélvica bilateral.	Conservador-conización amplia o traquelectomía y linfadenectomía pélvica bilateral.
IB1	Histerectomía radical y linfadenectomía pélvica bilateral o radioterapia.	Conservador para lesión pequeña -traquelectomía y linfadenectomía pélvica bilateral-.
IB2	Quimiorradiación o histerectomía radical y linfadenopatía pélvica bilateral +/- radioterapia adyuvante o quimiorradiación.	Quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía en determinadas pacientes.
IIA1 o 2	Quimiorradiación o histerectomía radical y linfadenopatía pélvica bilateral en determinadas pacientes +/- radioterapia adyuvante o quimiorradiación	Quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía en determinadas pacientes.
IIB	Quimiorradiación o histerectomía radical y linfadenopatía pélvica bilateral en determinadas pacientes +/- radioterapia adyuvante o quimiorradiación.	Quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía en determinadas pacientes.
IIIA	Quimiorradiación o radioterapia.	
IIIB	Quimiorradiación o radioterapia.	
IVA	Quimiorradiación o radioterapia.	Exenteración pélvica.
IVB	Radioterapia paliativa o quimioterapia.	Cuidados terminales, especialmente control del dolor y uso de morfina.

**Fuente: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), 2009.**

### **CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO**

En el presente capítulo se encontrará la metodología utilizada para la realización de la investigación, en la cual se describe el método de la misma, las fuentes de información y los criterios de inclusión y exclusión.

#### **Método**

Para realizar la presente investigación se utilizó revisión bibliográfica, y se consideraron los siguientes criterios de inclusión: artículos con un máximo de 10 años de antigüedad, en idiomas español e inglés, artículos que incluyan todos los temas relacionados con VPH, cáncer de cérvix y vacunas contra el VPH, y la búsqueda se realizó tanto a nivel nacional como internacional. Para los criterios de exclusión se consideraron los siguientes: artículos mayores a 10 años de antigüedad, artículos que se encuentren en idiomas diferentes del español e inglés, y artículos que no posean temas relacionados con el VPH, cáncer de cérvix y vacunas contra el VPH.

#### **Fuentes de información**

El siguiente apartado incluye información sustraída de diferentes bases de datos como la Biblioteca Nacional de Salud (BINASS), PubMed, Scielo, El Sevier, OPAC, y revistas clínicas de la UCR, en las cuales se buscó información sobre los temas del virus del papiloma humano, cáncer de cérvix, y las vacunas contra el VPH, para un total de 15 artículos. En este apartado se tomarán en cuenta los siguientes artículos científicos para la realización de la revisión bibliográfica:

**Tabla 21. Fuentes de Información**

<b>Artículo</b>	<b>Resumen</b>
Tejeda, Serrano y Gómez (2007). Cáncer de cuello uterino: Estado actual de las vacunas frente al virus del papiloma humano. España.	En este estudio se realizaron ensayos con 20.500 pacientes comprendidas entre 16 y 26 años, y se confirmó la seguridad y eficacia de las vacunas preventivas frente a lesiones precancerosas de cuello de útero de los VPH 16 y 18, en el cual se registró un porcentaje de eficacia cercano al 100%.
Acuña, Fallas, Ramos y Velásquez (2007). Infecciones del virus del papiloma humano tipos 16 y 18: la incidencia, la prevalencia, la prevención y las investigaciones realizadas en Costa Rica. Costa Rica.	En la presente tesis, sus autores destacan la importancia de la aplicación e introducción de la vacuna contra el VPH (Gardasil® y Cervarix®) en el esquema nacional de vacunación para la prevención del cáncer de cérvix, ya que se concluye en previos estudios realizados que ambas vacunas brindan protección contra dos de los tipos de VPH que poseen mayor potencial oncogénico.
Castro (2010). Virus del papiloma humano. Costa Rica.	Castro, en su tesis, señala la importancia de la vacunación profiláctica contra el VPH, con el objetivo de prevenir las lesiones que pueden desarrollar cáncer de cérvix. En dicha investigación concluye, en previos estudios realizados, que la eficacia de las vacunas Gardasil® y Cervarix® para prevenir neoplasia intraepitelial asociados con el VPH 16 y 18 es cercana al 100%.
Rodríguez, T. y Yazigi, R. (2011). Vacunación para virus papiloma humano: prevención de entidades Precursoras del Cáncer de Cuello Uterino. Chile.	Rodríguez, T. y Yazigi, R. demostraron que la administración profiláctica de la vacuna cuadrivalente es efectiva en la prevención de alteraciones cervicales y genitales. Dichos resultados son respaldados por los estudios FUTURE I (5455 mujeres entre los 16 y 24 años y la vacuna demostró eficacia cercana al 100%), y FUTURE II (12167 mujeres entre los 15 y 26 y la eficacia de la vacuna fue de 98%).
Yamamoto et al. (2012). Introducing HPV vaccine and scaling up screening	Yamamoto et al. realizaron un análisis de costo-efectividad de la vacunación en niñas de 11 años contra la infección por el

<p>procedures to prevent deaths from cervical cancer in Japan: a cost-effectiveness analysis (Introducción de la vacuna contra el VPH y ampliación de los procedimientos de detección para prevenir las muertes por cáncer de cuello uterino en Japón: un análisis de costo-efectividad). Japón.</p>	<p>VPH, en el cual determinaron, a través del modelo estadístico Márkov, que la ampliación de la cobertura de los frotis de Papanicolaou en un 80%, junto con la administración universal de la vacuna contra el VPH, es la estrategia más rentable y produce una reducción del 63.1% en la incidencia de cáncer cervical.</p>
<p>Ochoa, F. (2014). Virus del papiloma humano. Desde su descubrimiento hasta el desarrollo de una vacuna. Parte I/III. México.</p>	<p>Ochoa, en su estudio, indica que la vacuna contra el VPH presenta un importante grado de protección contra verrugas genitales y cáncer de cérvix, ya que demostró que la vacuna VPH, aplicada a 481 mujeres con edades entre 15 a 26 años, tiene una eficacia &gt; 90% en contra de la infección persistente debida a genotipos 16 o 18, en mujeres que recibieron 3 dosis.</p>
<p>Kavanagh et al. (2014). Introduction and sustained high coverage of the HPV bivalent vaccine leads to a reduction in prevalence of HPV 16/18 and closely related HPV types (La introducción y la alta cobertura de la vacuna bivalente contra el VPH conducen a una reducción en la prevalencia de VPH 16/18 y los tipos de VPH relacionados). Escocia.</p>	<p>En el presente estudio se monitoreó el impacto de la vacunación contra el VPH, a través de un programa de vigilancia nacional que incluía muestreo anual y genotipado del VPH, de un total de 4679 muestras de mujeres entre 13-17 años, y los resultados demostraron que tres dosis de vacuna bivalente se asocian con una reducción significativa en la prevalencia de VPH 16 y 18 desde un 29.8% al 13.6%.</p>
<p>Baldur, Dehlendorff, Junge, Munk y Kjaer (2014). Incidence of cervical lesions in Danish women before and after implementation of a national HPV vaccination program. (Incidencia de lesiones cervicales en mujeres danesas antes y después de la implementación de un programa nacional de vacunación contra el VPH). Dinamarca.</p>	<p>Baldur, Dehlendorff, Junge, Munk y Kjaer introdujeron la vacuna VPH en el programa de vacunación para niñas de 12 a 15 años, para evaluar la efectividad de la vacuna mediante la comparación de la incidencia de las lesiones cervicales antes y después de su aplicación, y se concluyó que después de la introducción de la vacuna a dicha población, la incidencia del cáncer de cérvix disminuyó significativamente en un 33,4%.</p>

<p>Hildesheim et al. (2014). Efficacy of the HPV-16/18 vaccine: final according to protocol results from the blinded phase of the randomized Costa Rica HPV-16/18 vaccine trial (Eficacia de la vacuna VPH 16/18: resultados del protocolo de la fase ciega de la prueba aleatorizada de vacuna contra el VPH 16/18 de Costa Rica). Costa Rica.</p>	<p>Para el estudio realizado por Hildesheim et al. se seleccionaron 7466 mujeres sanas de 18-25 años, a las cuales se les aplicó la vacuna, con el objetivo de evaluar la eficacia de la vacuna contra VPH-16/18 para prevenir NIC 2, y se demostró que la eficacia de la vacuna fue 89.8% contra NIC 2, asociado al VPH-16/18 y otros tipos oncogénicos de VPH, y que la vacuna tiene un perfil de seguridad aceptable e induce respuestas de anticuerpos duraderas.</p>
<p>Serrano et al. (2014). Potential impact of a 9-valent HPV vaccine in HPV-related cervical disease in 4 emerging countries Brazil, Mexico, India and China (Impacto potencial de una vacuna nonavalente contra el VPH en la enfermedad cervical en 4 países, Brasil, México, India y China).</p>	<p>En este estudio se incluyeron 1356 casos positivos de VPH para los cuatro países, a quienes se les aplicó la vacuna nonavalente VPH, y se logró demostrar que la implementación de la vacuna (la cual incluye la adición de los tipos de VPH 31/33/45/52 que no incluyen las vacunas actuales) en dichos países tendría un impacto significativo en la reducción de la carga mundial de cáncer de cuello uterino, aumentando el porcentaje de prevención de la incidencia de cáncer cervical en un rango de 12 a 19% en los cuatro países.</p>
<p>Hariri et al. (2014). Population-based trends in high-grade cervical lesions in the early human papillomavirus vaccine era in the United States (Tendencias poblacionales en lesiones cervicales de alto grado en la era temprana de la vacuna contra el virus del papiloma humano en los Estados Unidos). Estados Unidos.</p>	<p>Hariri et al. analizaron 9119 casos de neoplasia intraepitelial cervical 2 (NIC 2) en mujeres comprendidas entre 18 a 39 años. Dicha investigación se realizó a través del monitoreo del impacto de la vacuna contra el VPH y concluyeron que la vacunación tuvo un impacto en las disminuciones de la detección de NIC 2, principalmente entre las personas de 21 a 29 años en el estado de Connecticut (tuvo una reducción de 450 a 57 por 100,000 mujeres).</p>
<p>Ochoa, Guarneros y Velasco (2015). Infección por virus del papiloma humano en mujeres y su prevención. México.</p>	<p>Se analizaron las vacunas bivalente y tetravalente que se aplicaron a 477 mujeres, y determinaron que ambas vacunas producen altos niveles de protección contra el cáncer por los tipos VPH 16 y 18 en un 93-99% de las mujeres, a quienes se les aplicaron estas vacunas de manera preventiva.</p>

<p>Bruni, Serrano, Bosch y Castellsagué (2015). Vacuna frente al virus del papiloma humano. Eficacia y seguridad. España.</p>	<p>En el presente estudio se realizó un análisis de los diversos estudios de la eficacia de las vacunas VPH, destacando los estudios FUTURE I, II y III (vacuna Gardasil), y los estudios PATRICIA, CVT y VIVIANE (vacuna Cervarix), que incluyeron mujeres de 24 a 45 años. En dichos estudios se demostró una eficacia del 100% de la Gardasil frente NIC 2 y una alta eficacia de la Cervarix frente a infección por VPH 16 y 18 (90,9%) y concluyeron que ambas vacunas presentan alta eficacia, ya que no hubo aparición de lesiones cervicales precancerosas en los 4 años posteriores a su seguimiento.</p>
<p>Pinto (2016). La vacuna contra el virus del papiloma humano: estado de la cuestión, principio de proporcionalidad y consentimiento informado. Colombia.</p>	<p>Pinto, en su análisis bioético, señala que el cáncer cérvico uterino es el segundo tipo de cáncer más prevalente en el mundo, con cerca de 450 000 casos nuevos diagnosticados cada año, y concluye que desde la introducción de la vacuna tetravalente, se registran evidencias que respaldan una disminución en la prevalencia de infección por subtipos de VPH relacionados con la vacuna.</p>
<p>Gamboa y Raúl (2016) Estimación de la carga económica de las lesiones preneoplásicas y el cáncer de cuello uterino en Colombia. Implicaciones para la vacunación contra el VPH. Colombia.</p>	<p>En el presente estudio se calculó la carga económica de las enfermedades neoplásicas del cuello uterino en Colombia y el costo de su prevención, a través del modelo estadístico de Markov, y concluyeron que la vacuna genera un ahorro de COP\$15.969 millones, y que la misma reduce los costos del control del cáncer de cuello uterino, lo que representa un beneficio económico importante para el país.</p>

**Fuente: Elaboracion propia**

### **Categorías de análisis**

En el presente apartado se expondrán las categorías de análisis:

### **Categoría 1. Impacto socio-económico**

Para efectos de esta investigación, se define el “impacto socioeconómico” como la variable que analiza el aspecto económico y social.

### **Categoría 1. Vacunas profilácticas (Eficacia y seguridad)**

Rodríguez (2011) se refiere al concepto de “vacunas profilácticas” como aquellas diseñadas para prevenir el cáncer invasor de cuello uterino.

### **Categoría 1. Incidencia del cáncer de cérvix**

Es una enfermedad de transmisión sexual causada por el virus del papiloma humano. (Tejeda, 2007).

### **Categoría 1. Prevalencia del cáncer de cérvix**

Según la Academia Europea de Pacientes (2017) la prevalencia cuantifica la proporción de individuos de una población que padecen una enfermedad en un momento o período de tiempo determinado.

### **Categoría 1. Incidencia del cáncer de cérvix**

La Academia Europea de pacientes (2017) define incidencia como el “número de casos nuevos de un evento de salud (como el desarrollo de una enfermedad o la reacción a un medicamento) que se producen durante un período específico, en una población dada”.

## CAPÍTULO IV: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el presente apartado se van a analizar los resultados obtenidos a partir de los artículos recopilados de las distintas bases de datos, con respecto a las categorías y objetivos planteados para la presente investigación.

### Categoría 1. Impacto socioeconómico de las vacunas contra el VPH en la prevalencia del cáncer de cérvix

Los costarricenses pueden acceder a los servicios de atención médica, diagnóstico y tratamientos, por medio de servicios privados o bien a través de la CCSS. En el presente apartado, se recopila información correspondiente a los costos que implica la atención del cáncer de cérvix en los centros de salud pública y su comparación con los costos de los esquemas de vacunas contra el VPH.

**Tabla 22. Modelo tarifario I semestre 2018**

<b>Monto tarifario I semestre 2018 -CCSS-</b>	
<b>Cirugía</b>	
Concepto	Monto
Pequeña (1 a 15 minutos)	₡ 42.233
Mediana (16 a 30 minutos)	₡ 84.447
Grande (31 a 45 minutos)	₡ 126.667
Consulta Especializada	₡ 39.145
Consulta Especializada primera vez	₡ 55.010
Costo de estancia ***	₡ 650.000
<b>Cirugía especializada en Ginecología</b>	
Concepto	Monto
Histerectomía	₡ 403.289
Conización cuello uterino	₡ 89.346
Laparoscopia	₡ 77.727
Legrado	₡ 58.073
Criocirugía	₡ 17.997
Leep	₡ 35.207
<b>Oncología</b>	

Consulta 10 minutos Servicio radioterapia	₡ 9.014
Consulta 15 minutos Servicio radioterapia	₡ 10.548
Consulta 30 minutos Servicio radioterapia	₡ 15.162
Acelerador lineal (costo una sesión sin anestesia)	₡ 59.227
Acelerador lineal (costo una sesión con anestesia)	₡ 63.207
Braquiterapia con anestesia (tratamiento)	₡ 1.196.387
Braquiterapia sin anestesia (tratamiento)	₡ 1.084.232
Quimioterapia otros	₡ 499.239

**Fuente: Caja Costarricense del Seguro Social (2018).**

\*\*\*El costo de la Estancia es por día y no contiene Diagnóstico y Tratamiento.

\*\*\*A todas las tarifas citadas se les debe sumar lo correspondiente al Gasto Administrativo vigente, establecido en un 25%

**Tabla 23. Modelo tarifario I semestre 2018**

<b>Monto tarifario I semestre 2018 -CCSS-</b>	
<b>Equipos</b>	
Concepto	Monto
Bandeja esterilizada en Hospital	₡ 42.408
Bandeja esterilizada en Área de Salud	₡ 16.964
<b>Marcadores tumorales</b>	
CA-125	₡ 4.935
CYFRA 21	₡ 7.730
<b>Otros</b>	
DNA Virus del papiloma humano	₡ 105.563
Frotis bacteriológico, otros	₡ 12.476
<b>Medicamentos</b>	
Opiáceos (heroína, morfina, codeína)	₡ 7.078
Cisplatino	₡ 2.873
Carboplatino 150 mg	₡ 26.930
Carboplatino 450 mg	₡ 60.267
Paclitaxel	₡ 23.798
Gemcitabina 200 mg	₡ 16.865
Gemcitabina 1 g	₡ 59.352
Bevacizumab 100 mg	₡ 250.119
Bevacizumab 400 mg	₡ 910.713

**Fuente: Caja Costarricense del Seguro Social (2018).**

**Tabla 24. Precios de las vacunas del VPH**

Código	Descripción	Cantidad	Precio Especial	Total
5280043	CERVARIX INY PRELLENADA X1	3	51,865	155,595
6938460	GARDASIL PRELLENADA INY 0.5 X1 VIAL	3	57,295	171,885
				327,480

**Fuente: Farmacias Fischel (2018)**

### **Análisis de resultados del impacto del Cáncer de Cérvix a nivel económico**

El cáncer de cérvix representa una problemática mundial, que afecta tanto el ámbito económico como social. En Costa Rica, el cáncer de cérvix ha tenido un descenso del 33% del 2000 al 2012, lo cual evidencia el esfuerzo de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) en la atención y de las propias mujeres en el autocuidado; sin embargo, todavía es enfermedad de alto impacto, ya que se registra un caso nuevo cada 10 horas. (CCSS, 2012).

Los costos que implica el tratamiento del cáncer de cérvix son altamente elevados (véase la **tabla 22**). Dependiendo del diagnóstico que reciba la paciente y del estado en que se encuentre su enfermedad, deberá recibir radioterapia, quimioterapia o una combinación de las dos modalidades, tal y como lo sugiere el Comité de Cáncer de la FIGO en el estadio IB2. Estos costos se traducen en ₡ 499.239 para la aplicación de la quimioterapia hasta ₡ 1.196.387 por concepto de radiación. Es importante considerar que estos tratamientos en el estadio mencionado anteriormente no solo se aplican una vez, sino varias veces, lo cual eleva aún más el costo, como, por ejemplo, para cinco sesiones de radiación implica una inversión hasta de ₡ 5.981.935 por parte de la seguridad social.

Otro gasto que afecta la economía, a nivel hospitalario de la CCSS, es el de los precios referentes a los procedimientos de cirugía, que corresponden al tratamiento sugerido en los primeros estadios de la enfermedad IA1 y IA2, como se puede observar en la **Tabla 22**, que el

costo por una conización de cuello uterino es de ₡ 89.346 y asciende a ₡ 403.289 por una cirugía más compleja como lo es la histerectomía; lo que destaca la importancia de seguir implementando programas de detección temprana y diagnóstico precoz, con el fin de evitar que las lesiones precancerosas evolucionen a cáncer y, con ello, disminuir los costos por tratamiento de CCU.

Por otro lado, el gasto que realiza el Seguro Social tiende a aumentar a consecuencia del costo por consulta, en particular, si corresponde a una consulta por especialidad médica, cuyo valor es de ₡ 55.010, y por motivos de estancia hospitalaria causadas por el predominio de enfermedades crónicas como el cáncer, cuyo valor asciende hasta ₡ 650.000 por día.

Al analizar los precios de los medicamentos administrados en el tratamiento de CCU en quimioterapia, podemos observar, en la **Tabla 23**, que el Bevacizumab es uno de los medicamentos de mayor costo utilizado para tratar el cáncer de cuello uterino avanzado, como lo es el estadio III A y III B. Su precio es de ₡ 910.713 por dosis, lo que representa una gran inversión para la CCSS en compra de medicamentos.

Es importante considerar que los costos generados por el CCU abarcan no solo los precios de tratamiento y procedimientos aplicados en los centros de salud, sino no que también generan costos por el tratamiento post-hospitalización. En casos más avanzados, es necesario referir al paciente a cuidados paliativos, donde se realiza el manejo de dolor. En esta fase, se requiere aplicar analgésicos opiáceos como la morfina, la cual tiene un precio de ₡ 7.078 por ampolla. Considerando que los pacientes necesitan múltiples dosis para mantener controlado el dolor, se puede afirmar que el presupuesto de inversión de los centros de salud aumenta considerablemente, en esta fase.

A los gastos anteriormente mencionados en los que incurre el Seguro Social, deben sumarse también otros valores adicionales, como los que genera la instalación de equipos para el diagnóstico y tratamiento de CCU. Con base en datos de la CCSS se instalaron, en el 2012, 18 colposcopios, 8 instrumentos de criocirugía y 5 instrumentos de LEEP, con el fin de ampliar la capacidad de atención de las mujeres y mejorar el diagnóstico de lesiones en el cuello el útero en

etapas tempranas y, de esta manera, lograr reducir la incidencia y la mortalidad por cáncer de cérvix. La instalación de estos equipos tuvo un costo de ¢148 millones. (Solís, 2012)

Diferentes autores señalan que la infección por el VPH de alto riesgo es una condición necesaria para el desarrollo de una lesión cervical, la cual puede evolucionar a cáncer de cérvix si no se brinda el tratamiento oportuno. Por ello, tanto la OMS como los ministerios de Salud recomiendan que se aplique la vacuna como medida de salud pública en adolescentes entre 9 y 12 años, antes de iniciar una vida sexual, ya que la vacuna ha permitido observar la disminución en infecciones y lesiones precancerosas, lo que representa un beneficio de salud pública enorme por reducción de costos.

El costo elevado del tratamiento de CCU se puede ver reducido con la introducción de la vacuna VPH en el esquema nacional de vacunación. Así lo determinó la Comisión Nacional de Vacunación y Epidemiología de Costa Rica, al aprobar la aplicación de la vacuna Gardasil a niñas de 10 años, a quienes se les aplicarán 2 dosis, con el fin de prevenir el cáncer causado por los serotipos del virus de alto riesgo, mismos serotipos que incluye la vacuna, y no solo protege contra los tipos de VPH oncogénicos, sino que brinda protección en la aparición de verrugas genitales, que son el principal síntoma de la infección del VPH. Se trata de los virus VPH 16 y VPH 18, responsables del 70% de los casos de cáncer de cérvix, y los VPH 6 y VPH 11, causantes del 100% de las verrugas en los genitales, según la literatura.

Al igual que la Comisión Nacional de Vacunación y Epidemiología de Costa Rica, la OMS (2015) recomienda que se vacune a las niñas de edades comprendidas entre los 9 y los 13 años, ya que esta es la medida de salud pública con más costo-eficaz contra el CCU; dicha recomendación ha sido empleada actualmente por 45 países que han implantado la vacunación contra los VPH en su esquema de vacunación. La mayoría de estos son países desarrollados, pero dado que la carga mundial de CCU afecta en mayor grado a los países en desarrollo, según la OMS, sigue siendo indispensable que se aumente la cobertura con las vacunas como parte de las estrategias de salud pública, que adopte un enfoque integral de la prevención y el control del CCU.

Costa Rica ha realizado grandes esfuerzos para lograr una disminución del cáncer de cérvix, sin embargo es necesario aumentar las estrategias de prevención para lograr un mayor impacto en esta reducción y por ende disminuir el número de casos nuevos y muertes causadas por el CCU. Es por ello que la Comisión Nacional de Vacunas del Ministerio de Salud, aprobó incluir en el esquema de inmunización nacional la vacuna contra el VPH, que se aplicará a niñas de 10 años, en dos dosis, con una pauta de 6 meses, a partir del año 2019. Dicha vacuna se sumará al esquema de inmunización nacional vigente. (Ver **Anexo 1**)

Si bien la vacuna tetravalente había sido aprobada previamente por la Comisión Nacional de Vacunas del Ministerio de Salud, desde el 2017, es hasta el 2019 que se empezará a aplicar, ello debido a los estudios de costo efectividad que tuvieron que ser evaluados por la CCSS, y basado en los resultados, posteriormente definir una fecha para su aplicación. (Porrás, 2017)

Aunque los perfiles de seguridad y eficacia de ambas vacunas, la bivalente y la tetravalente han sido evaluados ampliamente y han tenido resultados similares en los estudios realizados, la vacuna que se introducirá en nuestro país, es la tetravalente (Gardasil), ya que además de brindar protección contra los serotipos de VPH de alto riesgo, también protege ante la aparición de verrugas ano-genitales, a diferencia de la vacuna bivalente.

La Comisión Nacional de Vacunación y Epidemiología decidió aprobar la introducción de la vacuna contra el VPH en nuestro país, luego de varios estudios realizados de costo efectividad, estudios internacionales de efectividad y la experiencia reportada por los países con grandes cantidades de niñas vacunadas.

La investigación de la introducción de la vacuna contra el VPH en nuestro país inició con el Proyecto Epidemiológico Guanacaste, en el año 1993, en el cual participaron más de 10000 mujeres, este estudio se enfocó principalmente en conocer las causas y nuevas formas de prevenir el cáncer de cuello del útero y la infección por el virus del papiloma. (Astorga, 2017)

Posteriormente en el 2004, iniciaron un estudio con 7600 mujeres de la provincia de Guanacaste para valorar la eficacia de una de las vacunas contra el VPH (Cervarix), en el cual se dio seguimiento un período de cuatro años y mostró que la vacuna era muy efectiva para la

prevención del virus 16 y 18, que son los que causan el 70 % de los cánceres en cuello de útero. Ese estudio confirmó los hallazgos que habían hecho estudios las farmacéuticas, que incluyeron más de 40 000 mujeres de los cinco continentes, adicionalmente determinaron que la vacuna es solo preventiva y no sirve para tratar otras infecciones ya adquiridas. (Solís, 2017)

El estudio realizado en Guanacaste, tuvo un gran impacto positivo, ya que generó una mayor concientización en la población acerca del tema del VPH y su relación con el cáncer de cérvix, lo que genera que más mujeres estén anuentes a participar en programas de detección temprana.

El costo de las vacunas Cervarix y Gardasil corresponde a ₡51.865 y ₡ 57.295, respectivamente, y el laboratorio GlaxoSmithKline (GSK) recomienda aplicar 2 dosis de la vacuna Cervarix a las niñas con edades comprendidas entre 9 y 14 años, lo que representa una inversión de ₡ 103.730. Por otra parte, el laboratorio Merck recomienda la aplicación de 2 dosis de la vacuna Gardasil a niñas con edades comprendidas entre 9 y 13 años, para un costo total de ₡114.590 (véase la tabla 25).

**Tabla 25. Cuadro comparativo del esquema de vacunación y costos de las vacunas del VPH**

<b>Esquema de vacunación y costos</b>		
<b>Cervarix</b>		
<b>Población dirigida</b>	<b>9 a 14 años (inclusive).</b>	<b>A partir de 15 años</b>
<b>Esquema de vacunación</b>	Dos dosis. La segunda dosis debe administrarse entre 5 y 13 meses después de la primera dosis.	Tres dosis a los 0,1,6 meses.
<b>Costo unitario</b>	₡51.865	
<b>Gardasil</b>		
<b>Población dirigida</b>	<b>9 a 13 años (inclusive).</b>	<b>A partir de 14 años.</b>
<b>Esquema de vacunación</b>	Dos dosis a los 0 y 6 meses.	Tres dosis a los 0,2,6 meses.
<b>Costo unitario</b>	₡ 57.295	

**Fuente: Elaboración propia.**

Por lo anteriormente mencionado, se puede decir que la vacunación vendrá a mejorar los índices de cobertura por CCU, y el beneficio de ponerse la vacuna es más alto que el costo en que incurre la CCSS cuando se desarrolla el cáncer de cérvix.

Adicionalmente la vacuna tetravalente se encuentra precalificada por la OMS, lo cual asegura que dicha vacuna cumple con los estándares de calidad, seguridad e inmunogenicidad recomendados por la OMS. Para que una vacuna pueda ser precalificada debe cumplir con las recomendaciones de la OMS respecto a la seguridad y eficacia, que la consistencia de los lotes se demuestre a través de pruebas en los laboratorios contratados por la OMS, y que el proceso de producción cumpla con las actuales Buenas Prácticas de Manufactura (BPM). (OMS, 2014)

Otro gasto de relevancia, en el que incurre el país, es el derivado de las incapacidades por enfermedad, que corresponde a un porcentaje del promedio de los salarios reportados por los patronos a la institución, lo cual equivale al 60% del salario, y como consecuencia se ve afectado el ingreso económico por la incapacidad para trabajar del enfermo, si es un integrante económicamente activo (CCSS, 2014).

Durante el período de incapacidad, el asegurado es compensado por la pérdida de ingresos laborales. Para los primeros tres días, la legislación laboral costarricense requiere que el empleador pague al trabajador al menos el 50% de su salario. No obstante, a partir del cuarto día de incapacidad, la CCSS debe pagar al trabajador un subsidio equivalente al 60% del salario. Y por lo general, el paciente oncológico es incapacitado por períodos largos de tiempo, lo que se traduce en un impacto negativo en su economía personal, al dejar de recibir un 40% de su salario, afectando también a su entorno familiar.

Entes como el Ministerio de Salud y la OMS coinciden en que la inclusión de las vacunas contra el VPH tiene un alto impacto en el nivel sanitario, junto con los diferentes programas y campañas de prevención y las pruebas de tamizaje para el cáncer de cérvix, que se traducen en una importante disminución en la incidencia y prevalencia de las enfermedades relacionadas con el VPH.

## **Análisis de resultados del impacto del Cáncer de Cérvix a nivel social**

El padecimiento de enfermedades crónicas, como el cáncer de cérvix, tiende a desmejorar de manera irreversible la calidad de vida de las mujeres que lo padecen, especialmente porque es inevitable que aparezcan molestias en general y efectos adversos asociados con el tratamiento que afectan diferentes áreas de su entorno. Entre ellas destaca las siguientes:

### **Dimensión social**

Esta problemática también se puede extender a la familia y amigos del paciente, con pérdida de ingresos, aislamiento, tensiones y la disfunción de la familia, debido a todas las implicaciones que el cáncer conlleva; así lo describe Aguilar (2013, p. 7):

Debido a que la enfermedad es un padecimiento crónico-degenerativo se vuelve absorbente, requiriendo que un familiar funja como cuidador, pues las necesidades de la enfermedad así lo demandan, siendo en la mayoría de los casos el cónyuge o pareja quien desenvuelve este papel, quien además de cuidar del enfermo debe ocuparse de las tareas propias del hogar y del sostenimiento económico del mismo, lo que genera también sentimientos de frustración; del mismo modo este cambio en la rutina hace que el cónyuge o pareja se convierta en un cuidador de tiempo completo, alterando con ello su ritmo de vida, su rutina y sus planes, creándose con ello una carga que genera tensión, mezclándose con el sentimiento de incertidumbre y miedo constantes, que conllevan a un gran desgaste emocional y por ende psicofísico.

De la misma manera, el MS (2012), en su Plan Nacional para la Prevención y Control del Cáncer, afirma que existen varios factores que aparecen durante el tratamiento de cáncer, los cuales pueden provocar estrés y tensión tanto en el paciente como en su familia. Entre ellos se pueden citar la toma de decisión ante varias opciones de tratamiento, la preocupación por las sesiones de tratamiento y las visitas al médico, la preocupación por el bienestar de la familia, la aparición de efectos secundarios físicos, el tener que retrasar el tratamiento por razones médicas, económicas o emocionales, y las preocupaciones sobre la muerte.

“Vivir con cáncer y recibir tratamiento afecta la capacidad que tienen las personas para dirigir su vida, puede provocar cambios en los roles familiares, reducción de los recursos económicos y disminución de la autoestima, entre otros”. (MS, 2012, p. 35).

### **Dimensión psicológica**

En lo que al impacto psicológico concierne, Castillo et al. (2015) indican que una de las dimensiones de la calidad de vida más afectadas, en las mujeres con cáncer de cérvix, es la dimensión psicológica, debido a que se observa una mayor percepción negativa en esta dimensión y mayor presencia de síntomas como ansiedad, depresión, temor a futuros exámenes diagnósticos, temor a cambios en la apariencia, a que vuelva a aparecer el cáncer y a manejar la enfermedad en general.

Es indudable que el diagnóstico de cáncer para cualquier persona representa un acontecimiento trascendente en su vida, independiente del pronóstico de este. Según investigaciones, más de un tercio de los pacientes manifiestan ansiedad y depresión durante el transcurso de la enfermedad. (MS, 2012).

De igual forma, otros autores han descrito que, en mujeres con diagnóstico de cáncer de cérvix, los cambios de apariencia, la pérdida de peso y la evidencia de los efectos de los tratamientos significan un factor importante para la percepción negativa de su calidad de vida en cuanto a la dimensión psicológica, y las predisponen a una percepción más negativa de su belleza y feminidad. (Castillo et al., 2015).

Al igual que los autores anteriores, Aguilar (2013) coincide con ellos en que los efectos secundarios del tratamiento del cáncer pueden desencadenar angustia emocional, tanto en el paciente como en sus familiares, a raíz de las intervenciones. La angustia emocional puede variar desde sentimientos de vulnerabilidad, tristeza y temor, a problemas más incapacitantes, como la depresión, la ansiedad o el pánico.

El impacto emocional en las mujeres diagnosticadas con cáncer de cérvix también puede afectar de manera negativa en la capacidad para realizar las actividades diarias, y puede provocar que los síntomas físicos se intensifiquen, e inclusive, hasta puede tener un impacto no favorable sobre el resultado del tratamiento. (Aguilar, 2013).

Castillo (2007) afirma que la calidad de vida de la mujer se puede ver comprometida, por causa de los efectos secundarios de los diversos tratamientos a los que esté sometida. Otra secuela del tratamiento del cáncer cervicouterino, que influye en el estado emocional de la mujer, es la alteración en la percepción de la imagen corporal, debido a cicatrices producto de las cirugías y tratamientos, lo que trae como consecuencia una baja autoestima y una disminución de la confianza en sí misma.

Debido a su efecto sobre el bienestar psicosocial de las personas, como se ha mencionado anteriormente, se puede considerar el cáncer como una enfermedad en muchos casos incapacitante; de ahí la importancia para la sociedad de su prevención, diagnóstico, tratamiento oportuno, rehabilitación y cuidados paliativos, así como la integración del tratamiento físico, psicológico y espiritual. (Gutiérrez, Suárez y Cabrerías, 2011).

### **Dimensión sexual**

Desde el enfoque de la sexualidad femenina, el cáncer de cuello uterino representa una de las principales preocupaciones en las mujeres por el tema de la infertilidad, principalmente en las que no han tenido hijos, ya que las mujeres experimentan sentimientos de pérdida, que influyen negativamente en su relación de pareja.

La extirpación del útero tiene un connotación cultural y social importante, representando en diferentes culturas la de femineidad: el ser atractiva para el sexo opuesto, de fertilidad en el sentido de cumplir con su rol de procrear y tener hijos, repercusiones profundas en la imagen corporal, la autoestima y pérdida de confianza en satisfacer las expectativas de las relaciones sociales.

La presencia de disfunción sexual es común en mujeres afectadas por el cáncer, inclusive después del término del tratamiento. Así lo afirma un estudio realizado por Celis, Aldas y Toro, (2010), en el cual, en un grupo de 71 mujeres diagnosticadas con CCU, el 49.3% (IC 95) indicó padecer de disfunción sexual y un 95,8% de las mujeres indicaron que el placer en la relación sexual se vio afectado.

De la misma manera que los autores anteriores, Fernández y Kimura (2010), en su estudio realizado en 149 pacientes diagnosticadas con cáncer de cuello uterino y sometidas a la radioterapia concomitante a la quimioterapia, el 59,1% informó no tener ninguna actividad sexual, y un 38,9% dijo no atribuir ninguna importancia a esa actividad, por lo que se afirma que la vida sexual sí se ve afectada en gran medida por el CCU.

### **Categoría I. Vacunas profilácticas Eficacia y seguridad**

En la siguiente categoría se recopiló información de diferentes estudios, que responde al siguiente objetivo específico:

1. Valorar la eficacia y seguridad de las vacunas contra el virus del papiloma humano en las mujeres que han recibido su aplicación.

**Tabla 26. Resumen de los estudios referente a la eficacia y seguridad de las vacunas contra el virus del papiloma humano**

<b>Autor</b>	Tejeda, Serrano y Gómez (2007).	Rodríguez y Yazigi (2011).
<b>Título del estudio</b>	“Cáncer de cuello uterino: Estado actual de las vacunas frente al virus del papiloma humano”.	“Vacunación para virus papiloma humano: prevención de entidades Precursoras del Cáncer de Cuello Uterino”.
<b>Lugar</b>	España.	Chile.
<b>Población</b>	20500 mujeres.	12167 mujeres.
<b>Edad</b>	Entre 16 y 26 años.	Entre 15 y 26 años.

<b>Resultados</b>	Se registró un porcentaje de eficacia cercano al 100% de las vacunas preventivas Gardasil y Cervarix frente a lesiones precancerosas de cuello de útero de los VPH 16 y 18.	Luego de ser aplicada la vacuna Gardasil, se realizó un seguimiento durante 3 años y se obtuvo como resultado una eficacia del 98% para la prevención de infección viral persistente y 100% de eficacia para la prevención de neoplasia Intrapitelial.
<b>Principal conclusión</b>	El porcentaje de eficacia de las vacunas es cercano al 100%.	La alta eficacia observada en estudios fase II y III sugiere que la población de mujeres que reciben inmunización preventiva experimenta una reducción en la morbilidad y mortalidad asociada a la infección provocada por el VPH.

**Fuente: Elaboración propia, información recopilada de Tejeda, Serrano y Gómez (2007) y Rodríguez y Yazigi (2011).**

**Tabla 27. Resumen de los estudios referente a la eficacia y seguridad de las vacunas contra el virus del papiloma humano**

<b>Autor</b>	Hildesheim et al. (2014).	Ochoa, Guarneros y Velasco (2015).	Bruni, Serrano, Bosch y Castellsagué (2015).
<b>Título del estudio</b>	“Eficacia de la vacuna VPH 16/18: resultados del protocolo de la fase ciega de la prueba aleatorizada de vacuna contra el VPH 16/18 de Costa Rica”.	“Infección por virus del papiloma humano en mujeres y su prevención”.	“Vacuna frente al virus del papiloma humano. Eficacia y seguridad”.
<b>Lugar</b>	Costa Rica.	México.	España.
<b>Población</b>	7466 mujeres.	3819 mujeres.	8447 mujeres.
<b>Edad</b>	18-25 años.	25-45 años.	16-26 años.

<b>Resultados</b>	La eficacia de la vacuna fue 89.8% contra NIC 2 asociado al VPH-16/18 y otros tipos oncogénicos de VPH, y que la vacuna tiene un perfil de seguridad aceptable e induce respuestas de anticuerpos duraderas.	La vacuna produce una respuesta inmunitaria robusta en mujeres de 24-45 años de edad, y que la seropositividad de cada uno de los cuatro tipos del VPH excedió del 97%.	Se demostró una eficacia del 100% de la Gardasil frente a NIC 2 y 90.9% de eficacia de la Cervarix frente a infección por VPH 16 y 18.
<b>Principal conclusión</b>	Se confirma la alta eficacia e inmunogenicidad de la vacuna VPH16/18 contra las infecciones cervicales causadas por VPH-16/18.	Se concluye que ninguna de las mujeres que recibieron la vacuna tetravalente desarrollaron enfermedad relacionada con los tipos virales contenidos en la vacuna.	Se concluye que ambas vacunas presentan alta eficacia, ya que no hubo aparición de lesiones cervicales precancerosas en los 4 años posteriores a su seguimiento.

**Fuente: Elaboración propia, información recopilada de Hildesheim et al. (2014), Ochoa, Guarneros y Velasco (2015) y Bruni, Serrano, Bosch y Castellsagué (2015).**

Tejeda, Serrano y Gómez (2007) afirman que las vacunas profilácticas, tanto la bivalente como la tetravalente, presentan un porcentaje de eficacia cercano al 100% en la prevención de lesiones precancerosas de cuello de útero y verrugas anogenitales en el caso de la tetravalente. Este porcentaje de eficacia reportado data de un estudio realizado en Estados Unidos y Brasil con 20.500 pacientes comprendidas entre 16 y 26 años, a quienes se les aplicó la vacuna tetravalente y se obtuvo, como resultado, que después de un seguimiento de 5 años posteriores a la vacunación no desarrollaron lesiones precancerosas asociadas con los serotipos que incluyen la vacuna.

Rodríguez y Yazigi (2011), de la misma manera que Tejeda, Serrano y Gómez (2007), coinciden en que las vacunas contra el VPH son altamente eficaces. Así lo señalan Rodríguez y Yazigi, basados en los resultados del estudio FUTURE I (Female United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease Study Group), en el cual se aplicó la vacuna tetravalente a 5455 mujeres entre los 16 y 24 años, y el seguimiento fue de 3 años. Se determinó que la eficacia de la

vacuna fue del 100%, ya que no se detectó ninguna lesión cervical asociada a los tipos virales 6, 11, 16 y 18.

Adicionalmente, se demostró la alta eficacia de la vacuna, en un 98%, en el estudio FUTURE II, en el cual se utilizó la misma vacuna. Se aplicó la vacuna a 12167 mujeres entre los 15 y 26 años que no presentaban evidencia de infección viral con los virus 16 y 18, y el objetivo primario del estudio fue la incidencia de neoplasia intraepitelial cervical grado 2 o 3, adenocarcinoma in situ, o cáncer de cuello uterino relacionado con dichos tipos virales. El seguimiento fue de 3 años, al igual que el estudio anterior, en el cual no se detectó ninguna de las lesiones cervicales anteriormente mencionadas en ninguna de las mujeres que recibieron la vacuna. (Rodríguez y Yazigi 2011).

Otros estudios también respaldan la alta eficacia y el buen perfil de seguridad de las vacunas contra el VPH. Así lo demuestra un estudio realizado en Costa Rica con 7466 mujeres con edades comprendidas entre 18-25 años. En dicho estudio se analizó la eficacia de la vacuna Cervarix, para prevenir nuevas infecciones persistentes causadas por el VPH 16/18. Se demostró que la vacuna confiere protección contra los tipos de VPH relacionados y asociados con la vacuna en un 89.8%, y que los niveles de anticuerpos, alcanzados a largo plazo después de dos dosis (0 y 6 meses) de la vacuna, son altos. (Hildesheim et al., 2014).

En relación con la seguridad de la vacuna Cervarix, los autores Hildesheim et al. (2014) afirman que la vacuna tiene un perfil de seguridad aceptable, bien tolerado, e induce una respuesta inmune robusta y sostenida. Señalan que los efectos adversos graves reportados dentro de los 3-6 días siguientes a la vacunación, de un total de 3727 casos estudiados, fueron los siguientes: 1 enfermedad de Crohn, 1 colitis ulcerosa, 1 hematuria, 1 tirotoxicosis, 1 menstruación excesiva y frecuente con ciclo irregular y 1 disfunción autónoma somatoforme. Adicionalmente, se reportaron 22 eventos autoinmunes, dentro de los cuales se citan los siguientes: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn y enfermedad inflamatoria intestinal.

Resultados semejantes fueron identificados por Ochoa, Guarneros y Velasco (2015), respecto a la seguridad de las vacunas contra el VPH. Estos autores destacan la importancia del seguimiento que ha tenido lugar en Estados Unidos. Las vacunas han sido monitorizadas tras su comercialización, tanto por agencias federales como por los laboratorios que la producen, desde junio de 2006 hasta marzo de 2014, y durante este período se han aplicado aproximadamente 67 millones de dosis de la vacuna tetravalente. En el caso de la bivalente se han administrado 719,000 dosis a partir de octubre de 2009 y hasta marzo de 2014. Los efectos adversos documentados a partir de junio de 2006 y hasta marzo de 2014 han sido 25,176, lo cual demuestra que las vacunas contra el VPH son altamente seguras.

Al igual que los autores anteriores, Ochoa, Guarneros y Velasco (2015) coinciden en que las vacunas bivalente y tetravalente producen altos niveles de protección contra el cáncer cérvico uterino provocado por los tipos del VPH 16 y 18 en el 93-99% de las mujeres; dicha protección se traduce en una disminución de manera significativa en los índices de casos nuevos de cáncer invasivo. En el caso de la tetravalente, además, previene contra las verrugas anogenitales asociadas a VPH 6 y 11.

Resultados muy similares a los obtenidos en el estudio independiente realizado en Costa Rica, referente a la eficacia y seguridad de la vacuna bivalente contra la infección por el VPH, se obtuvieron en el estudio PATRICIA. Así lo señalan los autores Bruni, Serrano, Bosch y Castellsagué (2015), en el cual se demostró una eficacia de la vacuna bivalente frente a la neoplasia intraepitelial cervical 3 del 100%.

Los autores Bruni, Serrano, Bosch y Castellsagué (2015), también recalcan la eficacia de las vacunas en mujeres mayores de 24 años, la cual es respaldada por los estudios realizados en dicha población. La vacuna tetravalente (FUTUREIII) fue aplicada en 3.819 mujeres con edades comprendidas entre los 24 y los 45 años de edad, y la vacuna bivalente (VIVIANE) en 5.752 mujeres mayores de 25 años. Los resultados obtenidos confirmaron la eficacia de la vacuna tetravalente frente a las infecciones persistentes, NIC y lesiones genitales externas relacionadas con los tipos de VPH vacunales, con un porcentaje de eficacia del 88,7%, y la de la vacuna bivalente fue del 81,1%. La población estudiada no presentaba evidencia previa de exposición a los tipos vacunales.

Bruni, Serrano, Bosch y Castellsagué (2015), al igual que Hildesheim et al. (2014), reafirman el alto perfil de seguridad de las vacunas VPH. Sin embargo, difieren en que los efectos adversos graves reportados posteriores a la vacunación (anafilaxias, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Crohn, convulsiones o tromboembolismos) tuvieran alguna asociación con la vacuna como agente causal; al menos no se logró demostrar en los estudios realizados inmediatamente a los reportes.

Los diferentes autores coinciden en que las vacunas contra la infección del VPH presentan una alta eficacia y un alto perfil de seguridad, ya que se han realizado múltiples estudios con grandes poblaciones, los cuales brindan datos estadísticos similares y, adicionalmente, el número de efectos adversos reportados, posterior a la vacunación, no ha sido significativo, en comparación con la cantidad de vacunas aplicadas a nivel global.

### **Categoría I. Incidencia y prevalencia del cáncer de cérvix**

En la siguiente categoría se recopiló información de diferentes estudios, que responde al siguiente objetivo específico:

1. Determinar la incidencia y prevalencia del cáncer de cérvix en las mujeres de la población costarricense.

**Tabla 28. Resumen de los estudios referentes a la categoría de la incidencia y prevalencia del cáncer de cérvix**

<b>Autor</b>	<b>Título</b>	<b>Lugar</b>	<b>Observaciones del artículo</b>
Capote (2015).	"Epidemiología del Cáncer de cuello uterino en América Latina".	Venezuela.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 529.409 mujeres reciben un diagnóstico de CCU.</li> <li>• En América Latina, se calcula que se producen alrededor de 92.136 casos.</li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• America Latina y el Caribe presentan las mayores tasas de incidencia de CCU.</li> </ul>
Hernández (2015).	“Panorama epidemiológico del cáncer cervicouterino”.	México.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El CCU es el segundo cáncer más frecuente de distribución mundial que se presenta en la población femenina.</li> <li>• Se estiman 530 232 casos nuevos, de los cuales aproximadamente el 86% (453 531 casos) se presenta en los países en desarrollo.</li> <li>• Las tasas con mayor incidencia por CCU se presentan en las regiones de África, sureste de Asia y América.</li> </ul>
Espín, Cardona, Acosta, Valdés y Olano (2012).	“Acerca del cáncer cervicouterino como un importante problema de salud pública”.	Cuba.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La tasa de incidencia más alta se registra en África, América Latina, el Caribe y parte de Asia.</li> <li>• Las tasas de incidencia más bajas se observan en Europa, Norteamérica y Japón.</li> </ul>
CCSS (2014).	“Cáncer cérvicouterino disminuye, pero continúa siendo un reto para el país”.	Costa Rica.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En Costa Rica hay un caso nuevo de CCU cada 10 horas.</li> <li>• El CCU ocupa el tercer lugar en enfermedad.</li> </ul>

RNT (2012).	"Situación Epidemiológica del Cáncer".	del Costa Rica.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La incidencia de cáncer de cérvix, en Costa Rica, presenta un aumento progresivo desde el año 2009, con una tasa de 22 mujeres; en el 2010 la tasa aumentó a 32.51.</li> <li>• Se presenta un declive de la incidencia de cáncer de cérvix en Costa Rica, en los años 2011 a 27,10 y en el 2012 a 26,43 por cada 100.000 mujeres.</li> </ul>
-------------	--	-----------------	---

**Fuente: Elaboración propia, información recopilada de Kavanagh et al. (2014), Hernández (2015), Espín, Cardona, Acosta, Valdés y Olano (2012), CCSS (2014) y RNT (2012).**

Capote (2013) señala que las regiones de América Latina y el Caribe presentan las cifras de incidencia de CCU más altas, y que, para el año 2012, según la información obtenida por datos de Globocan, se registraron alrededor de 70.000 casos nuevos de CCU y, según datos de la Organización Mundial de la Salud, admite que unas 529.409 mujeres reciben un diagnóstico de cáncer de CCU a nivel mundial.

A diferencia de la zona norte del África y algunas zonas próximas de Asia, los países con mayor desarrollo económico muestran claramente las tasas de incidencia más bajas, lo que se les puede atribuir al mejor abordaje y mayores recursos utilizados en la prevención, como los programas de salud y aplicación de las vacunas profilácticas. Capote (2013).

Hernández (2015), al igual que Capote (2015), afirma que en los países de América Latina el CCU es el segundo cáncer más común en mujeres, y que las tasas con mayor incidencia por CCU se presentan en las regiones de África, sureste de Asia y América. Así mismo, indica que el 86% de los casos nuevos se presenta en los países en desarrollo.

Los países con tasas de incidencia mayores de 30 x 100 mil mujeres son Guyana (44.7), Nicaragua (39.9), Honduras (37.8), El Salvador (37.2), Bolivia (36.4), Paraguay (35.0), Perú (34.5), Venezuela (31.4) y Guatemala (30.5), y solo Chile y Puerto Rico presentan tasas menores de 15 x 100 mil mujeres (14.4 y 7.5, respectivamente). (Hernández, 2015).

Espín, Cardona, Acosta, Valdés y Olano (2012), al igual que el autor Hernández (2015), coinciden en que el CCU es el más frecuente del aparato genital femenino, y ocupa el segundo lugar dentro de todos los tipos de cánceres entre las mujeres en el mundo. De la misma manera que el autor anterior, señalan que cerca del 80 % de los casos nuevos de CCU corresponde a los países en vías de desarrollo.

En relación con las tasas de incidencia del CCU, los autores Espín, Cardona, Acosta, Valdés y Olano (2012) también señalan a los países de África, América Latina, el Caribe y parte de Asia como las naciones que presentan mayores tasas de incidencia, y a los países de Europa, Norteamérica y Japón como los que presentan las menores tasas de incidencia.

En el artículo publicado por Espín, Cardona, Acosta, Valdés y Olano (2012), se recalcan datos importantes acerca de la magnitud de la incidencia del CCU, los cuales afirman que en los Estados Unidos anualmente se diagnostican aproximadamente 16 000 nuevos casos, lo cual es una cifra preocupante, y que se estima que la vacunación contra el VPH podría reducir aproximadamente el 70 % de los casos de CCU.

Los datos aportados por diferentes autores, a nivel internacional, se asemejan a los datos registrados a nivel nacional. En Costa Rica, el CCU ocupa el tercer lugar en enfermedad por concepto de cáncer en la población femenina (13 de cada 100 mujeres con cáncer tienen el de cérvix) (CCSS, 2014).

Así mismo, se registra que cada diez horas hay un caso nuevo de cáncer cervical en Costa Rica. Se registraron 816 casos en el 2012, lo que se traduce en una tasa de 43 de cada 100 mil mujeres. No obstante, la incidencia ha disminuido 50,5 por cien mil mujeres en el año 2000 a 43 por cien mil mujeres en 2012. (CCSS, 2014).

Datos del Registro Nacional de Tumores (RNT, 2012) difieren con los reportados por la CCSS (2014), referentes a la tendencia de la incidencia del CCU en Costa Rica. Los datos reportados señalan un ascenso de la tasa de incidencia en el 2009 con 22 casos nuevos por cada 100 mil mujeres a 32.51 por cada 100 mil mujeres en el 2010; posteriormente desciende en el año 2011 a 27.10 y en el 2012 a 26.43 por cada 100.000 mujeres.

Si bien se registra una disminución de la incidencia del CCU en Costa Rica en los últimos años, se muestra una disminución muy lenta, lo que implica que se están haciendo detecciones tardías y que se deben realizar mayores esfuerzos para una mejor cobertura a través del tamizaje con la citología. (RTN, 2012).

Al analizar gran cantidad de estudios, los diferentes autores coinciden en que la las tasas de incidencia del CCU más altas se registran en los países en vías de desarrollo, y que el CCU se posiciona en el segundo lugar dentro de todos los tipos de cánceres entre las mujeres, a nivel mundial.

## **CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

En el presente capítulo se exponen conclusiones derivadas del análisis profundo de la información suministrada por los diversos autores mencionados a lo largo de la investigación. Asimismo, se exponen recomendaciones esenciales, aplicables y dirigidas a diferentes instituciones, profesionales de salud y estudiantes, que busquen ampliar sus conocimientos en el área tratada. Ambos aspectos, conclusiones y recomendaciones, fueron elaborados bajo el foco de los objetivos planteados en este trabajo, con el fin de brindar una respuesta apropiada a la pregunta de investigación.

### **Conclusiones**

La infección por el VPH es una condición que predispone el desarrollo de cáncer de cérvix; en sinergia con otros factores asociados como la falta de pruebas de detección, permite que una infección por VPH se cronifique y que las lesiones precancerosas evolucionen hacia un CCU invasivo.

Los VPH 16/18 son clasificados como de alto riesgo, ya que son los responsables del 70% de los casos de cáncer de cérvix, y los VPH 6 /11 son los causantes del 100% de las verrugas ano-genitales.

En Costa Rica, el CCU ocupa el tercer lugar en enfermedad por concepto de cáncer en la población femenina, y es el segundo cáncer más común en mujeres a nivel mundial en los países en vías de desarrollo.

La tasa de incidencia y mortalidad por cáncer cervicouterino en Costa Rica ha disminuido en los últimos años; sin embargo, muestra una disminución muy lenta, lo que implica una falla en las detecciones tempranas de lesiones neoplásicas de alto riesgo.

El 80% de los casos nuevos de CCU corresponde a los países en vías de desarrollo, siendo los países de África, América Latina y el Caribe los que presentan mayores tasas de incidencia, y los países de Europa y Norteamérica son los que presentan las menores tasas de incidencia.

Algunos factores que provocan que los países en vías de desarrollo presenten las mayores tasas de incidencias son el bajo nivel educativo y el limitado acceso a los servicios de salud, que constituyen una barrera para el acceso al tamizaje, diagnóstico y tratamiento de cáncer de cuello uterino.

Entre los factores de riesgo que incrementan la vulnerabilidad a contagiarse por una infección por VPH corresponden al inicio de una vida sexual a edades tempranas, pobreza, educación, infección por clamidia, promiscuidad, y que el hombre sea portador del VPH.

Dentro de los factores de riesgo de cáncer cervicouterino se encuentran el tabaquismo, el uso prolongado de anticonceptivos orales, factores socioeconómicos, inmunosupresión, falta de pruebas de detección temprana y multiparidad.

Los métodos, para la prevención del cáncer de cérvix, consisten en la educación para la salud que promuevan prácticas sexuales seguras para evitar el contagio del VPH, pruebas de detección temprana como el Papanicolaou, detección de la presencia de tipos de VPH de alto riesgo e inmunización.

Las vacunas contra el VPH han demostrado una alta efectividad, con un porcentaje de eficacia cercano al 100% en la prevención de lesiones precancerosas de cuello de útero y verrugas anogenitales, en el caso de la vacuna tetravalente.

Se ha demostrado un alto perfil de seguridad de las vacunas, ya que no se han registrado efectos adversos graves significativos, en comparación con la cantidad de vacunas aplicadas a nivel global desde su comercialización, y los efectos adversos más comunes relacionados con las vacunas fueron el dolor transitorio de intensidad leve a moderada, eritema e inflamación en el lugar de inyección.

La OMS recomienda que se vacune a las niñas de edades comprendidas entre los 9 y los 13 años antes del inicio de la actividad sexual, ya que esta es la medida de salud pública más costo-eficaz contra el CCU.

El costo de la aplicación de las vacunas contra el VPH es mucho menor, en comparación con los gastos que incurre el Seguro Social por conceptos de atención hospitalaria y tratamiento del cáncer cervicouterino, e incapacidades laborales como consecuencia de la enfermedad.

Si bien las vacunas han demostrado ser eficaces y seguras, es importante que exista una sinergia en cuanto a la vacunación y las pruebas de detección temprana, ya que la vacunación contra el VPH no reemplaza las pruebas de detección del cáncer cervicouterino.

La calidad de vida, en mujeres con diagnóstico de cáncer de cérvix, se ve alterada en todas sus dimensiones, que abarcan el ámbito psicológico, social, familiar, económico y sexual, y la dimensión psicológica es la que más se ve afectada, y las alteraciones que más comúnmente sufren esas pacientes son la depresión, trastornos de ansiedad y disminución de la actividad sexual.

## **Recomendaciones**

### **Universidad Internacional de las Américas**

La universidad debe propiciar la investigación científica, no solamente como un requisito de graduación para sus estudiantes, sino como requisito en todas las materias, incorporándolo a través de los planes de estudio, para que así el estudiante mejore sus capacidades investigativas y se vea enriquecido tras su realización; además, debe realizar campañas de salud para promover estilos de vida saludable en la población estudiantil. Se les recomienda, a los profesores de Farmacia, profundizar en temas como el de la importancia de la inmunización, sus beneficios y los efectos adversos más comunes.

### **Estudiantes de Farmacia**

Se les invita, a los estudiantes, a estar constantemente en contacto con la investigación, leyendo acerca de los temas que se realizan en las diferentes tesis e investigaciones de la carrera de Farmacia disponibles en la biblioteca de la Universidad Internacional de las Américas, con énfasis en los trabajos relacionados con temas de inmunización, que representa una medida de prevención en el ámbito de la salud. También se les recomienda tener una participación activa en las campañas de sensibilización y detección temprana del VPH, para lograr una mayor educación en la población acerca de estos temas.

### **Farmacéuticos**

Se les recomienda estar en constante actualización en temas relacionados con la inmunización, para poder brindar una información acertada al paciente y también a otros profesionales del área de la salud, así como promover la aplicación de las vacunas contra el VPH e informar, a otros profesionales de la salud, acerca de los beneficios que representa la vacunación contra el VPH. También se les recomienda prestar una mayor atención a las consultas de síntomas de una infección por el VPH, para lograr orientar a estos pacientes a la consulta médica, con el fin de brindar un diagnóstico y tratamiento oportuno a los pacientes antes de que las lesiones causadas por este virus evolucionen a cáncer de cérvix. Entre otras recomendaciones, participar en actividades de promoción de la salud y de prevención de enfermedades de transmisión sexual.

### **Colegio de Farmacéuticos**

Se recomienda promover la investigación en los colegiados, tras su incorporación al colegio profesional, para así garantizar el conocimiento de los farmacéuticos en todos los temas relacionados con la salud, y promover la inmunización como parte de la salud pública para evitar el contagio de enfermedades.

**Médicos**

A los médicos se les recomienda educar a sus pacientes en materia de prácticas sexuales seguras, retrasar el inicio de la vida sexual, así como promover el uso de preservativos y suministrarlos a quienes ya hayan iniciado su vida sexual, advertir contra el consumo de tabaco, que por lo general comienza en la adolescencia y es un factor de riesgo importante para el desarrollo de CCU y de otros tipos de cáncer. Y también se les recomienda a los ginecólogos, específicamente, educar a las mujeres sobre la importancia de realizarse periódicamente pruebas de detección temprana, como el Papanicolaou.


**Ministerio de Salud**


Se le recomienda ampliar los programas de educación que abarquen temas relacionados con las enfermedades de transmisión sexual, sus riesgos y cómo prevenirlas. Promover la educación para la salud y los conocimientos sobre la salud, tanto en centros educativos, comunidades como en centros de atención médica; así como implementar proyectos de promoción de estilos saludables de vida en los diferentes niveles, como sexualidad sana y detección de factores de riesgo de cáncer cérvico-uterino. Así mismo, se recomienda mantener la vacuna contra el VPH dentro del esquema básico nacional de inmunizaciones.

## Anexos

Anexo 1. Esquema de vacunación oficial en menores de 6 años en Costa Rica, 2012.

Vacuna ▼	Edad ►	Nacimiento	1 mes	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	15 meses	18 meses	19-23 meses	2-3 años	4-6 años
BCG ( <i>Bacilo Calmette-Guerin</i> )												
Hepatitis B												
Rotavirus												
DTPa( <i>Difteria, Tétanos y Pertussis acelular</i> )												
Hib ( <i>Haemophilus Influenzae tipo B</i> )												
Vacuna de Poliovirus Inactivado												
Neumococo 13 Valente												
Influenza trivalente					Anual: para grupos de riesgo							
SRP ( <i>Sarampión, Rubéola y Paperas</i> )												Ingreso a la escuela
Varicela												

 Dosis de Esquema Básico

 Dosis de Refuerzo

Fuente: Ministerio de Salud, 2012



## Referencias

- Academia Europea de pacientes. (2017). Farmacoepidemiología. Conceptos epidemiológicos: incidencia y prevalencia. Recuperado de <https://www.eupati.eu/es/farmacoepidemiologia-es/conceptos-epidemiologicos-incidencia-y-prevalencia/>
- Acuña, E., Fallas, M., Ramos, N. y Velásquez, D. (2007). Infecciones del virus del papiloma humano tipos 16 y 18: la incidencia, la prevalencia, la prevención y las investigaciones realizadas en Costa Rica. Universidad de Costa Rica, Costa Rica, pp. 155-160.
- Acuña, K., Vega, M., Salazar, N. y Escalante, C. (2016). Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR-HSJD: Vacuna contra virus del papiloma humano: Análisis de esquemas de dos dosificaciones. Costa Rica, volumen 6 (3). DOI: ISSN 2215-2741, p. 34.
- Agencia Europea de Medicamentos [EMA] (2017). Gardasil, suspensión inyectable en jeringa precargada vacuna frente al Virus del Papiloma Humano [Tipos 6, 11, 16, 18] (Recombinante, adsorbida). Recuperado de [http://www.msds.es/static/section/images/Prospecto\\_Gardasil\\_tcm2353-636773.pdf](http://www.msds.es/static/section/images/Prospecto_Gardasil_tcm2353-636773.pdf)
- Aguilar, C. (2013). Dimensiones psicológicas entre parejas que enfrentan cáncer. Servicio de Psico-Oncología del Instituto Nacional de Cancerología, México. Recuperado de <http://www.incanmexico.org/incan/docs/tesis/2014/altaespecialidad/Art.%20Psc%20Aguilar.pdf>
- Almonte, M., Murillo, R., Sánchez, G., Salmerón, J., Ferreccio, C., Ponce, E. y Herrero, R. (2010). Nuevos paradigmas y desafíos en la prevención y control del cáncer de cuello uterino en América Latina. Salud Pública de México, 52 (6), 544-559. Recuperado de [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S003636342010000600010&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003636342010000600010&lng=es&tlng=es)
- Álvarez, C., Castro, E., Virginillo, J., Bruno, J., González, C., Vallejos, J. y Diéguez, A. (2012). Actualización de la estadificación de cáncer de cuello uterino. Oncología. Volumen 76. Número 2. Recuperado de <http://www.scielo.org.ar/pdf/rar/v76n2/v76n2a13.pdf>
- Arias, S. (2018). Protéjase contra el Cáncer de Cuello Uterino. Captura híbrida. Detección y tipificación del papiloma virus humano. Instituto de Patología y Biología Molecular. Recuperado de <http://www.ariasstella.com/PRUEBAS/capturahibrida.html>

- Arzuaga, M., De Souza, M, y Azevedo, V. (2012). El cáncer de cuello de útero: un problema social mundial. *Revista Cubana de Enfermería*, 28 (1), 63-73. Recuperado de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S086403192012000100007&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086403192012000100007&lng=es&tlng=es).
- Asociación Española Contra el Cáncer (2018). Evolución del cáncer de cérvix. Recuperado de <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-cervix/evolucion-cancer-cervix>
- Astorga, L (2017). Costa Rica pone en marcha investigación de impacto mundial para luchar contra el cáncer de cérvix. *La nación*. Recuperado de <https://www.nacion.com/ciencia/salud/costa-rica-pone-en-marcha-investigacion-de-impacto/C5SF7DI5K5GC7DZE2PRTUYJQMI/story/>
- Baldur, B., Dehlendorff, C., Junge, J., Munk, C. y Kjaer, S. (2014). Incidence of cervical lesions in Danish women before and after implementation of a national HPV vaccination program. *Dinamarca*, volumen 25(7). Recuperado de <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10552-014-0392-4>
- Barbón, A. (2009). Análisis de algunos factores de riesgo de lesiones premalignas de cuello uterino en un área de salud. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 8 (4). Recuperado de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729519X2009000400005&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729519X2009000400005&lng=es&tlng=es)
- Bárzaga, O. (2010). Carcinoma de células escamosas invasivo diferenciado: presentación de un caso. *Revista Archivo Médico de Camagüey*. Recuperado de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-02552010000400016&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552010000400016&lng=es&tlng=es)
- Beltrán, F. (2014). Aspectos generales sobre la estructura y función de las proteínas codificadas por el virus del Papiloma Humano. *Revista CENIC. Ciencias biológicas*. Vol. 45. Recuperado de <http://revista.cnic.edu.cu/revistaCB/articulos/aspectos-generales-sobre-la-estructura-y-funci%C3%B3n-de-las-prote%C3%ADnas-codificadas-por-el-virus>
- Benuto, R. y Berumen, J. (2009). Virus oncogénicos: el paradigma del virus del papiloma humano. *Dermatología Revista Mexicana*. volumen (5), pp. 234-42. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2009/rmd095e.pdf>

- Bruni, L., Serrano, B., Bosch, X. y Castellsagué, X. (mayo,2015). Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica: Vacuna frente al virus del papiloma humano. Eficacia y seguridad, 33 (5), pp. 1-13. Recuperado de <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-vacuna-frente-al-virus-del-S0213005X15001408>
- Caja Costarricense de Seguro Social. (2014). Cáncer cérvicouterino disminuye, pero continúa siendo un reto para el país. Recuperado de <https://www.ccss.sa.cr/noticia?cancer-cervicouterino-disminuye-pero-continua-siendo-un-reto-para-el-pais>
- Carvajal, C. (2017). El impacto del diagnóstico médico como experiencia traumática. Algunas reflexiones. Revista médica clínica Condes. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864017301463>
- Castillo, L. (2007). El cáncer de cérvix y su influencia en la calidad de vida de las mujeres. Universidad de la Sabana. Recuperado de <https://core.ac.uk/download/pdf/47066455.pdf>
- Castillo, M. (2015). Prevención secundaria del cáncer cervical invasivo en Asturias. Historia citológica de las mujeres diagnosticadas de cáncer cervical invasivo en Asturias. Universidad de Oviedo. Tesis doctoral. Recuperado de [http://digibuo.uniovi.es/dspace/bitstream/10651/33740/1/TD\\_MartaMariaCastilloNu%C3%B1ez.pdf](http://digibuo.uniovi.es/dspace/bitstream/10651/33740/1/TD_MartaMariaCastilloNu%C3%B1ez.pdf)
- Castillo, I., Padilla, J., Zurbarán, M., Pertuz, D., Padilla, M. y Jiménez, E. (2015). Calidad de vida en mujeres con cáncer cérvico-uterino, Cartagena (Colombia) 2012. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología Vol. 66 No. 1. DOI: <http://dx.doi.org/10.18597/rcog.4>
- Castro, J. (2010). Virus del papiloma humano. Universidad Internacional de las Américas. Costa Rica, pp. 65-67.
- Castro, J., Hernández, C. y Madrid, V. (2011). La anticoncepción hormonal como factor de riesgo para cáncer cervicouterino: evidencias biológicas, inmunológicas y epidemiológicas. México. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2011/gom119c.pdf>
- Celis, M., Aldas, G. y Toro, F. (2010). Estudio de cohorte sobre el impacto del diagnóstico de displasia cervical e infección por virus del papiloma humano en la función sexual de mujeres en un hospital de segundo nivel en Bogotá, Colombia. Revista Colombiana de

Obstetricia y Ginecología Vol. 61 No. 4. Recuperado de <http://www.scielo.org.co/pdf/rcog/v61n4/v61n4a03.pdf>

Centro para el control prevención de enfermedades (CDC) (febrero, 2017). Enfermedades de transmisión sexual (ETS). Recuperado de <https://www.cdc.gov/std/spanish/vph/stdfact-hpv-vaccine-young-women-s.htm>

Centro para el control prevención de enfermedades (CDC) (2015). Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Safety. Recuperado de <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/hpv-vaccine.html>

Cevallos, E., Pazmiño, F. y Batalla, C. (2017). Factores de riesgo que influyen en el virus del papiloma humano (VPH). *Revista Caribeña de Ciencias Sociales*. Recuperado de <http://www.eumed.net/rev/caribe/2017/05/factores-papiloma-humano.html>

Chan, W., Aguilar, L., Soley, C. y Arguedas, A. (2008). Estado actual de la vacuna recombinante contra el virus del papiloma humano. Volumen 50 (4). Recuperado de <http://www.scielo.sa.cr/pdf/amc/v50n4/3796.pdf>

Chitussi, M. (2013). Útero: cuerpo y cuello. Endometrio. Trompas de Falopio. Patología. Recuperado de <http://michaelchitussi.blogspot.com/2013/09/utero-cuerpo-y-cuello-endometrio.html>

Concha, M. (2007). Diagnóstico y terapia del virus papiloma humano. *Revista chilena de infectología*, 24 (3), 209-214. Recuperado de <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182007000300006>

Cortés, J., Garcia, P., Muñoz, E., Torres, F., Torné, B., García A., Cisterna, R., Vidart, J., Abizanda, M., Lozano, P., Vilaplana, E., Poveda, V. (2009). Vacunas profilácticas frente al virus del papiloma humano: Documento de consenso 2008. DOI: 10.1016/S1138-3593(09)70178-9

Crosignani, J., De Stefani, A., Fara, G., Isidori, A., Lenzi, A., Liverani, C., Lombardi, A., Mennini, F., Palu, G., Pecorelli., Peracino, A. y Signorelli, C. (2013). The erradicación of HPV infection through universal specific vaccination. *BMC Public Health*. Recuperado de <https://bmcpublihealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-13-642>

Díaz, B., Báez, Y., Báez, M., Pérez, J. y García, P. (2014). Presencia de algunos factores de riesgo de cáncer de cérvix en mujeres con citologías normales. *Revista Cubana de Medicina General Integral*. Recuperado de

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S086421252014000200005&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086421252014000200005&lng=es&tlng=es).

Espín, J., Cardona, A., Acosta, Y., Valdés, M. y Olano, M. (2012). Acerca del cáncer cervicouterino como un importante problema de salud pública. Cuba. Recuperado de [http://bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol28\\_4\\_12/mgi16412.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol28_4_12/mgi16412.htm)

Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO). (2009). Guía global para la prevención y control del cáncer cervicouterino. Recuperado de [https://www.figo.org/sites/default/files/uploads/wg-publications/gynec-cancer/Spanish\\_version.pdf](https://www.figo.org/sites/default/files/uploads/wg-publications/gynec-cancer/Spanish_version.pdf)

Ferrá, M., Santana, J. y Barreto, G. (2011). La infección por papiloma virus humano en la mujer: una revisión del tema. Revista Archivo Médico de Camagüey, 15 (6), 1073-1086. Recuperado de 2018, de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-02552011000600015&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552011000600015&lng=es&tlng=es).

Frontela, M., Rodríguez, Y., Hernández, M., Menéndez, M. (2014). Infección por Chlamydia trachomatis como cofactor en la etiología del cáncer cervical. Revista Cubana Obstetricia y Ginecología. Recuperado de [http://www.bvs.sld.cu/revistas/gin/vol40\\_1\\_14/gin08114.html](http://www.bvs.sld.cu/revistas/gin/vol40_1_14/gin08114.html)

Gamboa, O. y Raúl, M. (junio 2016). Revista Colombiana de Cancerología: Estimación de la carga económica de las lesiones preneoplásicas y el cáncer de cuello uterino en Colombia. Implicaciones para la vacunación contra el VPH, Colombia, volumen 20 (2), pp. 61-72. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0123901516300075>

Ganoza, M., Serrano, A. y Ribotty, V. (2010). Los Virus: Ciclo Lítico y Lisogénico. Biología Médica. Recuperado de <http://biologiamedica.blogspot.com/2010/09/los-virus-ciclo-litico-y-lisogenico.html>

Garland, S., Skinner, R. y Brotherton, J. (2011). Adolescent and young adult HPV vaccination in Australia: achievements and challenges. El Sevier. Vol. 53 (1) Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.yjmed.2011.08.015>

GlaxoSmithKline [GSK]. (2017). CERVARIX. Vacuna frente al Virus del Papiloma Humano [Tipos 16,18] (Recombinante, adyuvada, absorbida). Recuperado de [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000721/WC500024632.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf)

- Globocan (2012). Cervical Cancer. Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Recuperado de <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/cervix-new.asp>
- González, G. y Nuñez, J. (2015). Tratamiento de las verrugas genitales: una actualización. Revista chilena de obstetricia y ginecología. Recuperado de <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchog/v80n1/art12.pdf>
- Grases, P. (2010). Adenocarcinoma del cuello uterino y sus lesiones preinvasivas. Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela. Volumen 70 (2). Recuperado de [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S004877322010000200007&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S004877322010000200007&lng=es&tlng=es).
- Grillo, C., Martínez, M. y Morales, B. (2008). Revista colombiana de obstetricia y ginecología. Virus del papiloma humano: aspectos moleculares y cáncer de cérvix Volumen 59 (4). Recuperado de <http://www.scielo.org.co/pdf/rcog/v59n4/v59n4a07.pdf>
- Guerra, A. y González, E. (2008). El virus del papiloma humano. Repercusión en la patología dermatológica de las nuevas vacunas. Madrid. Volumen 5 (4). Recuperado de <http://www.masdermatologia.com/pdf/0026.pdf>
- Gutiérrez, M. (2017). El tiempo. A vacunar contra el virus del papiloma humano. Recuperado de <http://www.eltiempo.com/vida/ciencia/beneficios-de-la-vacuna-contr-el-virus-del-papiloma-humano-99524>
- Gutiérrez, M., Suárez, J. y Cabreras, D. (2011). Estrategia de intervención en mujeres con citologías alteradas negadas al seguimiento. Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología. Recuperado de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-600X2011000200010&lng=es&tlng=pt](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2011000200010&lng=es&tlng=pt).
- Hariri, S., Johnson, M., Bennett, N., Bauer, H., Park, I., Schafer, S., Nicolai, L., Unger, E. y Markowitz, L. (2014). Population-based trends in high-grade cervical lesions in the early human papillomavirus vaccine era in the United States, volume 121 (16) DOI: 10.1002/cncr.29266
- Harper, D. y DeMars, L. (2017). HPV vaccines. A review of the first decade. Vol. 146 (1) <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.04.004>

- Harri, R., Rebolled, M., Camacho, F., Carmona, L. y Díaz, A. (2010). Ácido tricloroacético, una opción terapéutica en la hiperplasia epitelial focal. Presentación de un caso. Volumen 26 (6), 323-326. Recuperado de [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0213-12852010000600006&lng=es&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852010000600006&lng=es&tlng=es).
- Hernández, L., Padilla, S y Quintero, L. (2012). Factores de riesgo en adolescentes para contraer el virus del papiloma humano. Recuperado de <http://www.revista.unam.mx/vol.13/num9/art96/art96.pdf>
- Hernández, D., García, T. y Pérez, R. (2015). Panorama epidemiológico del cáncer cervicouterino. México. Recuperado de [www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2015/ims152f.pdf](http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2015/ims152f.pdf)
- Hildesheim, A., Wacholder, S., Catteau, G., Struyf, F., Dubin, G. y Herrero, R. (2014). Efficacy of the HPV-16/18 vaccine: final according to protocol results from the blinded phase of the randomized Costa Rica HPV-16/18 vaccine trial. Costa Rica, DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.06.038
- Ibáñez, C. (2017). Qué es la Epidemiología. Recuperado de [http://www.madrimasd.org/blogs/salud\\_publica/2007/04/08/63013](http://www.madrimasd.org/blogs/salud_publica/2007/04/08/63013)
- Indicadores de género y salud (2012). Costa Rica. Recuperado de <http://www.inec.go.cr/sites/default/files/documentos/poblacion/publicaciones/replancev-2012-02.pdf>
- Instituto Nacional de Cáncer (2016). Vacunas contra los virus del papiloma humano. Estados Unidos.
- Instituto Nacional de Cáncer (2017). El cáncer de cérvix. Recuperado de <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cuello-uterino/significado-cambios-en-cuello-uterino>
- Instituto Nacional del Cáncer. (2014). Pruebas de Papanicolaou y del virus del papiloma humano. Recuperado de <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cuello-uterino/hoja-informativa-prueba-pap-vph#q9>
- Instituto Nacional de Cáncer. (2017). Genética del cáncer. Recuperado de <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/genetica>

- Jaramillo, M. (2017). Factores de riesgo que predisponen al cáncer de cuello uterino en mujeres que laboran en el mercado Pequeño Productor de Loja. Tesis doctoral. Recuperado de <http://dspace.unl.edu.ec/jspui/bitstream/123456789/19706/1/TESIS%20Maritza%20Jaramillo.pdf>
- Kavanagh, K., Pollock, K., Potts, A., Love, J., Cuschieri, K., Cubie, H., Robertson, C y Donaghy, M. (May, 2014). British Journal of Cancer: Introduction and sustained high coverage of the HPV bivalent vaccine leads to a reduction in prevalence of HPV 16/18 and closely related HPV types. Escocia, volumen 110 (11) DOI: 10.1038/bjc.2014.198
- Linares, M. (2015). ¿Cómo se trata la infección por el virus del papiloma humano? Personas que conviven con el VPH. Recuperado de <https://www.personasque.es/VPH/salud/tratamiento/tratamiento-virus-papiloma-2776>
- Nazal, O. y Cuello, M. (2014). Revista chilena de obstetricia y ginecología: Evolución histórica de las vacunas contra el Virus Papiloma Humano. Chile, volumen 79 (6), pp. 455-458. Recuperado de <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262014000600001>
- Núñez, José (2017). Cigarrillo y cáncer de cuello uterino. Revista chilena de obstetricia y ginecología Chile. Vol. 82 (2). Recuperado de <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262017000200014>
- Martín, J. (2013). Diferencias entre virus y bacterias: desde su tamaño hasta su tratamiento. Recuperado de <https://www.efesalud.com/diferencias-entre-virus-y-bacterias-desde-su-tamano-hasta-su-tratamiento/>
- Mateos, M., Pérez, S., Pérez, M. y Rodríguez, I. (2016). Diagnóstico microbiológico de la infección por el virus del papiloma humano. España. Recuperado de <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia57.pdf>
- Medina, E., Oliver, P., Neyra, E., Pérez, A., Orozco, J. y Contreras, N. (2014). Neoplasia intraepitelial cervical, análisis de las características clínico-patológicas. Gaceta Mexicana de Oncología. Vol. 13 (1) Recuperado de <http://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-neoplasia-intraepitelial-cervical-analisis-las-X166592011427863X>
- Medina, F., Sánchez, J., Calderaro, F., Borges, A., Rennola, A., Naranjo, M., Reigosa, A., López, E., Guillén, N., Vásquez, J., Di Giampietro, L., López, N., Bolívar, L., González, C.,

- Ávila, M., González, M., Oberto, J., Díaz, A., Vici, G., Manzo, A., Fernández, L., Peña, O., Moreira, E., Rezić, M., Castillo, J., Lion, L., Barbosa, D., Aguilera, M., Capote, L., Pérez, A., Lugo, J., Rodríguez, I., Anzola, F., Vento, G., Fuentes, M., Nass, I., Palacios, P., Umbria, C., Rebolledo, M., Chacón, M., Márquez, R., Hernández, Y., Pérez, J., Lozada, M. y Melet, A. (2011). Cáncer de cuello uterino: Consenso nacional para el diagnóstico y tratamiento. *Revista Venezolana de Oncología*. Recuperado de [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0798-05822011000200010&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-05822011000200010&lng=es&tlng=es).
- Menéndez, A. y Puig-Tintoré, L. (2011). *Oncogénesis por VPH. Infecciones por el virus del papiloma humano*. Madrid. Recuperado de [https://www.researchgate.net/publication/283015735\\_Oncogenesis\\_por\\_VPH](https://www.researchgate.net/publication/283015735_Oncogenesis_por_VPH)
- Merck. Six-year Efficacy Data for GARDASIL. (2017). Recuperado de <http://investors.merck.com/news/press-release-details/2017/Six-year-Efficacy-Data-for-GARDASIL-9-Presented-at-EUROGIN-2017-Congress/default.aspx>
- Ministerio de Salud (2012). *Plan Nacional para la Prevención y Control del Cáncer 2011-2017*. San José, Costa Rica. Recuperado de [https://www.ministeriodesalud.go.cr/gestores\\_en\\_salud/consejo\\_nacional\\_cancer/DM\\_plan\\_nacional\\_para\\_la\\_prevenccion\\_y\\_control\\_del\\_cancer.pdf](https://www.ministeriodesalud.go.cr/gestores_en_salud/consejo_nacional_cancer/DM_plan_nacional_para_la_prevenccion_y_control_del_cancer.pdf)
- Ochoa, F., Guarneros, D. y Velasco, M. (2015). *Gaceta Mexicana de Oncología: Infección por virus del papiloma humano en mujeres y su prevención*, México, volumen 14 (3), pp. 157-163. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665920115000607>
- Ochoa, F. (2014). *Gaceta Mexicana de Oncología: Virus del papiloma humano. Desde su descubrimiento hasta el desarrollo de una vacuna. Parte I/III*, México, volumen 13 (5). Recuperado de <http://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-virus-del-papiloma-humano-desde-X1665920114805966>
- Odongua, N., Moon, Y., Ran, M., Eun, J. y Ha, S. (2007). Associations between Smoking, Screening, and Death Caused by Cervical Cancer in Korean Women. Recuperado de <https://doi.org/10.3349/ymj.2007.48.2.192>
- Ojeda, J. (2010). *Virus papiloma humano: de la biología a la clínica*. Medwave. *Revista biomédica revisada por pares*. Chile. DOI: 10.5867/medwave.2010.07.4619

Organización Mundial de la Salud (2007). Control integral del cáncer cervicouterino. Guía de prácticas esenciales. Recuperado de [http://www.rho.org/files/WHO\\_CC\\_control\\_spanish\\_2007.pdf](http://www.rho.org/files/WHO_CC_control_spanish_2007.pdf)

Organización Mundial de la Salud (2008). Mejor detección, tratamiento y vacunas asequibles para prevenir muertes por cáncer cervicouterino. Recuperado de [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&view=article&id=142&Itemid=259&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&view=article&id=142&Itemid=259&lang=es)

Organización Mundial de la Salud (2015). Papilomavirus humanos (PVH) y cáncer cervicouterino. Recuperado de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/es/>

Organización Mundial de la Salud (2014) Principios y consideraciones para agregar una vacuna al programa nacional de inmunización. Recuperado de [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/136849/9789243506890\\_spa.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/136849/9789243506890_spa.pdf?sequence=1)

Picconi, M. (2013). Detección de virus papiloma humano en la prevención del cáncer cérvico-uterino. Medicina (Buenos Aires). Volumen 73 (6), pp 585-596. Recuperado de 2018, de [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0025-76802013000800017&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802013000800017&lng=es&tlng=es).

Pinto, B. (2016). La vacuna contra el Virus del Papiloma Humano: estado de la cuestión, principio de proporcionalidad y consentimiento informado, Colombia, volumen 22 (2), pp. 1-13. Recuperado de <https://dx.doi.org/10.4067/S1726-569X2016000200012>

Porras, N (2017). Análisis epidemiológico de mujeres con carcinoma epidermoide de cérvix, 2007-2015. Recuperado de <http://www.scielo.sa.cr/pdf/amc/v59n1/0001-6002-amc-59-01-00022.pdf>

Porras, K. (2017). Comisión de Vacunación aprobó vacuna contra papiloma humano a esquema público. Monumental. Recuperado de <http://www.monumental.co.cr/2017/10/09/comision-de-vacunacion-aprobo-vacuna-contra-papiloma-humano-a-esquema-publico/>

Quirós, I. (2012). Plan de atención al cáncer de cérvix 2.012-2.013. Caja Costarricense de Seguro Social San José, Costa Rica.

Registro Nacional de Tumores [RNT] (2012). Situación Epidemiológica del Cáncer. Recuperado de <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/estadisticas-y->

bases-de-datos/estadisticas/estadistica-de-cancer-registro-nacional-tumores/2722-situacion-epidemiologica-del-cancer/file

- Reina, J., Muñoz, N. y Sánchez, G. (2008). El estado del arte en las infecciones producidas por el virus del papiloma humano. Colombia. Vol. 39 (2). Recuperado de <http://www.scielo.org.co/pdf/cm/v39n2/v39n2a9.pdf>
- Rodríguez, T. y Yazigi, R. (2011). Vacunación para virus papiloma humano: prevención de entidades precursoras del Cáncer de Cuello Uterino. Chile, volumen 22 (4). Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864011704497>
- Rodríguez, D., Pérez, J. y Sarduy, M. (2014). Infección por el virus del papiloma humano en mujeres de edad mediana y factores asociados. Revista Ginecología y salud reproductiva. Recuperado de [http://www.bvs.sld.cu/revistas/gin/vol40\\_2\\_14/gin09214.htm](http://www.bvs.sld.cu/revistas/gin/vol40_2_14/gin09214.htm)
- Rodríguez, I. (2017). Estudio en Costa Rica halló solo efectos secundarios leves en aplicación de vacuna contra papiloma. La nación. Costa Rica.
- Román, G. (2008). Captura híbrida de ADN del virus de papiloma humano en la detección de tipos de alto riesgo para el cáncer de cérvix uterino. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2008/rmc084k.pdf>
- Sanabria, J. (2009) Virus del papiloma humano (HPV). Artículo de revisión. Cuba. Recuperado de <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/histologia/virusdelpapilomahumanosanabria.pdf>
- Sarduy, M. (2008). Neoplasia Intraepitelial Cervical: Preámbulo del cáncer cérvicouterino. Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología, 34 (2). Recuperado el 04 de mayo de 2018, de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138600X2008000200004&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138600X2008000200004&lng=es&tlng=es)
- Serrano, B., Alemany, L., Ruiz, P., Tous, S., Lima, M., Bruni, L., Jain, A., Clifford, G., Lin, Q., Weiss, T. y Bosch X. (December, 2014). Potential impact of a 9-valent HPV vaccine in HPV-related cervical disease in 4 emerging countries (Brazil, Mexico, India and China). Vol. 38 (6), pp. 748-756. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.canep.2014.09.003>

- Sociedad Americana del Cáncer [ACS] (2014). ¿Qué es cáncer de cuello uterino (cervical)? Recuperado de <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-cuello-uterino/acerca/que-es-cancer-de-cuello-uterino.html>
- Sociedad Americana del Cáncer [ACS] (2015). Estadificación del cáncer. Recuperado de <https://www.cancer.org/es/tratamiento/como-comprender-su-diagnostico/estadificaciondelcancer.html>
- Sociedad Americana del Cáncer [ACS] (2017). ¿Cuáles son los factores de riesgo del cáncer de cuello uterino? Recuperado de <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-cuello-uterino/causas-riesgos-prevencion/factores-de-riesgo.html>
- Sociedad Americana del Cáncer [ACS] (2017). El VPH y las pruebas del VPH. Recuperado de <https://www.cancer.org/es/cancer/causas-del-cancer/agentes-infecciosos/vph/vph-y-pruebas-para-vph.html>
- Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) (2012). Cáncer de cuello uterino: una guía para pacientes. Recuperado de <https://www.esmo.org/content/download/6673/115548/file/ES-Cancer-de-Cuello-Uterino-Guia-para-Pacientes.pdf>
- Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica [ASCO] (2017). Cáncer de cuello uterino: Factores de riesgo. Recuperado de <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-cuello-uterino/factores-de-riesgo>
- Solís, M. (2017). Concluye estudio preventivo de cáncer uterino en mujeres guanacastecas. El Mensaje. Recuperado de <http://www.periodicomensaje.com/salud/1540-este-ano-2017-concluye-estudio-preventivo-de-cancer-uterino-en-mujeres-guanacastecas>
- Solís, M. (2012). CCSS intensifica lucha contra cáncer de cuello de útero. Recuperado de <https://www.ccss.sa.cr/noticia?ccss-intensifica-lucha-contra-cancer-de-cuello-de-utero>
- Sotoca, M. (2007). Problemas relacionados con la medicación de los pacientes procedentes de un centro de salud que son causa de ingreso en su hospital de referencia. (Tesis doctoral). España, Universidad de Barcelona.
- Sturgeon, C. y Diamandis, E. (2011). Guías de práctica de laboratorio clínico. Uso de los marcadores tumorales en el cáncer de hígado, de vejiga, cervical y gástrico: Capítulos 4 y 5. Acta bioquímica clínica latinoamericana. Recuperado de [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S032529572011000200014&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S032529572011000200014&lng=es&tlng=es).

- Tejeda, D., Serrano, M. y Gómez, F. (2007). Cáncer de cuello uterino: Estado actual de las vacunas frente al virus del papiloma humano, España, volumen 30 (2), pp. 1-18. Recuperado de [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0378-48352007000200002](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352007000200002)
- Torrecilla, A., Pedregal, M., Garcia, F. y Ruiz, J. (2011). Efectos adversos de la vacunación contra el virus del papiloma humano. España. Vol. 43 (1). Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2010.05.007>
- Tusón, M. (2017). La vacunación, una cuestión de ciencia. Periódico Heraldo. Recuperado de <https://www.heraldo.es/noticias/suplementos/tercer-milenio/divulgacion/2017/04/22/la-vacunacion-una-cuestion-ciencia-1171181-2121028.html>
- Valdivia, I., Aguayo, F., Pruyas, M., Snijders, P., Corvalán, A. y Ferreccio, C. (2010). Genotipos de virus papiloma humano (VPH) en pacientes con cáncer cérvico-uterino en un hospital público y una clínica privada de Santiago, Chile. Revista chilena de infectología. Vol. 27 (1). <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182010000100001>
- Van Kriekingea, G., Castellsagué, X., Cibula, D. y Demarteaua, N. (2013). Estimation of the potential overall impact of human papillomavirus vaccination on cervical cancer cases and deaths. Vol. 32 (6). Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.11.049>
- Vargas, S. y Estrada, C. (2012). Virus del papiloma e indicaciones de la vacuna tetravalente. Revista médica de Costa Rica y Centroamérica. pp. 455-459. Recuperado de <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/604/art3.pdf>
- Vázquez, A., González, J., De la Cruz, F., Almirall, A. y Valdés, R. (2008). Factores de riesgo del cáncer de cérvix uterino. Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología. Recuperado de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=s0138-600x2008000200007](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s0138-600x2008000200007)
- World Health Organization (2014). Comprehensive cervical cancer control. A guide to essential practice. Chapter 3. Community mobilization, education and counselling. 2nd edition. Geneva.
- Xi, L., Koutsky, L., Castle, P., Edelstein, Z., Meyers, C., Ho, J. y Schiffman, M. (2009). Relationship between cigarette smoking and human papilloma virus types 16 and 18 DNA load. Cancer Epidemiol Biomarkers. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0763

Yamamoto, N., Mori, R., Jacklin, P., Osuga, Y., Kawana, K., Shibuya, K. y Taketani, Y. (2012). Introducing HPV vaccine and scaling up screening procedures to prevent deaths from cervical cancer in Japan: a cost-effectiveness.