



# **REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA: LA EFICACIA DE LA VACUNA CONTRA LA INFECCION POR EL HPV EN EL PERÍODO 2007-2017**

**Medicina Familiar y Comunitaria, Montevideo**

**Ciclo de Metodología Científica II-2017**

**Grupo 98**

## **INTEGRANTES DEL EQUIPO:**

Br. Aguado Lucia

Br. Arámbulo Mariana

Br. Guedes Alexandra

Br. Redondo Gimena

Br. Rodríguez Natalia

Br. Sastre Karen

## **ORIENTADOR**

Dr. Asistente Olivera Martín

## **COLABORADORES**

Dr. Prof. Vignolo Julio

Dr. Asist. Alegretti Miguel

## INDICE

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| 1. Resumen                        | 3  |
| 2. Introducción                   | 4  |
| 3. Marco teórico                  | 5  |
| 4. Objetivo general y específicos | 9  |
| 5. Materiales y métodos           | 10 |
| 6. Resultados y discusión         | 11 |
| 7. Conclusión                     | 17 |
| 8. Referencias bibliográficas     | 18 |
| 9. Anexos                         | 20 |

## RESUMEN

Los papilomavirus humanos (HPV) son la causa de infección vírica más común del tracto reproductivo, ocurre en mujeres y hombres sexualmente activos y algunos pueden tener infecciones recurrentes. Si bien el 90% de estas infecciones se resuelven espontáneamente, el resto de las pacientes pueden llegar a presentar consecuencias, como el CCU (cáncer de cuello de útero), verrugas anogenitales y afecciones orofaríngeas.

A nivel mundial, el CCU es el cuarto cáncer más frecuente en la mujer, y específicamente en el Uruguay se sitúa en el tercer lugar de los cánceres ginecológicos. Dada la inserción de la vacuna contra el HPV en el Esquema Obligatorio de Vacunación un nuestro país, se decide realizar una búsqueda bibliográfica sobre la eficacia de la implementación de programas de vacunación contra el HPV en el período 2007-2017 a nivel mundial.

Se realizó una búsqueda en PubMed, Timbó, Scielo, Cochrane, en la cual se seleccionaron 11 artículos científicos, entre estos estudios de cohorte, meta análisis y revisiones bibliográficas.

Los resultados encontrados muestran que la vacuna ha sido eficaz en prevenir las lesiones por los virus del HPV, reduciéndose así la incidencia del mismo y las patologías que causan.

**PALABRAS CLAVE:** HPV, vacuna, eficacia, cáncer de cuello uterino, prevención primaria, neoplasias carcinomatosas intraepiteliales.

## INTRODUCCION

Los HPV son la causa de infección vírica más común del tracto reproductivo, ocurre en mujeres y hombres sexualmente activos y algunos pueden tener infecciones recurrentes. Los HPV se transmiten por vía sexual, sin ser necesaria la penetración para su transmisión, infectando epitelios de la piel y mucosa (epiteliotropo).

Las infecciones por HPV suelen desaparecer sin ninguna intervención, meses después del contagio, y alrededor del 90% remite al cabo de dos años, constituyendo éstas las lesiones benignas (condilomas).

Un pequeño porcentaje de las infecciones provocadas por determinados tipos de HPV (serotipos 16 y 18) pueden evolucionar a CCU.

A nivel mundial, el CCU es el cuarto cáncer más frecuente en la mujer, y específicamente en el Uruguay se sitúa en el tercer lugar. Más del 85% se producen en los países en desarrollo. En esos países el tratamiento precoz previene hasta el 80% de los casos de CCU.

La elevada tasa de mortalidad mundial por CCU (52%) podría reducirse con programas de detección y tratamiento eficaces.

La OMS recomienda la adopción de un enfoque integral para prevenir y controlar el CCU. El enfoque ha de ser multidisciplinario e interdisciplinario, incluir componentes como la educación y sensibilización de la comunidad, movilización social, vacunación, detección, tratamiento oportuno y los cuidados paliativos.

En Uruguay se cuenta con dos tipos de vacunas: vacuna bivalente contra serotipos 16 y 18, y otra tetravalente que incorpora a las dos anteriores los subtipos 6 y 11.

Esta vacuna se habilitó en Setiembre del 2007 en el Uruguay por el Ministerio de Salud Pública (MSP), pero es recién en el año 2017 que se incorpora como obligatoria en el Certificado Esquema de Vacunación (CEV). No se puede evaluar la eficacia de la vacuna contra el HPV en Uruguay actualmente, dado que se instaló recientemente, por lo tanto no se cuenta con una base de datos que proporcione dicha información; es por esto que se utilizan datos a nivel mundial y se extrapolan a nuestra población.

Basado en lo anterior es que nos proponemos realizar una revisión bibliográfica acerca de la eficacia de la vacuna contra el Virus de Papiloma Humano, en mujeres sexualmente activas durante el período 2007-2017. Se recabó información general sobre las características del virus HPV y las patologías asociadas a su infección en los seres humanos, se determinó los distintos tipos de vacunas usadas contra la infección por HPV y sus características, cuáles han sido los principales factores que incluyen en la eficacia de la vacuna a nivel mundial y la relación entre otras medidas de prevención primaria para la infección por HPV y la vacunación.(1–3)

## MARCO TEÓRICO

El Virus del Papiloma Humano (HPV) fue observado por primera vez en 1950 en muestras de papilomas de piel visualizadas en microscopio electrónico. Harold zur Hausen fue el pionero en la investigación del HPV. En 1983 se marcó un punto clave en relación al estudio de este virus cuando los investigadores Dürst, Gissman y otros colaboradores de zur Hausen utilizando muestras de cáncer de cuello uterino (CCU) pudieron aislar los tipos HPV16 y HPV18; siendo éstos dos tipos encontrados en la mayor parte de las mujeres con CCU. Sin embargo, años antes en 1842 el investigador Demenio Rigoni-Stern estableció como un factor de riesgo para el CCU a la transmisión sexual, y el origen infeccioso de las verrugas causadas por el HPV fue definido por Giuseppe Ciuffo en el año 1907.

En la década de 1970, mediante estudios de hibridación y restricción se estudió el ADN obtenido de verrugas de lesiones cervicales. Este estudio demostró que no todos los virus obtenidos eran iguales, por lo cual se los clasificó en diferentes tipos HPV1, HPV2, y así sucesivamente a medida que se iban descubriendo. (4)

El HPV es un virus ADN doble hebra compuesto por una cápsula proteica que infecta células epiteliales de piel y mucosa. Pertenece a la familia *Papillomaviridae*, la cual contiene 29 géneros, siendo 5 de ellos pertenecientes al papiloma humano. Los diferentes tipos del virus tienen una conformación genómica similar compuesta por dos regiones, la región E y L. La región E, denominada región temprana es la encargada de la replicación del ADN viral y la región L, denominada región tardía codifica proteínas estructurales de la capsida, las cuales son importantes en la unión de la célula blanco.

Diferentes tipos de HPV afectan diferentes zonas del cuerpo, la mayor parte de los tipos que producen condilomas son de fácil tratamiento, no cancerígenos, siempre y cuando se haga un seguimiento y control médico adecuado. Se conocen más de 100 tipos de HPV en los cuales 40 afectan la mucosa genital. Los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 83 son los 15 tipos de HPV clasificados como oncogénicos, pudiendo así provocar neoplasias malignas a nivel genital y oral.

Se puede clasificar los diferentes tipos de HPV de dos formas, HPV H-SIL (alto grado) y HPV L-SIL (bajo grado).

Los tipos HPV16 y HPV18 son los responsable de más del 70% de los casos de CCU, por lo cual son considerados como H-SIL con alto potencial maligno. Las lesiones intraepiteliales de tipo escamosa de bajo grado producidas por los tipos HPV6 y HPV11 pueden ser observados en la clínica como condilomas. Estos últimos, son los responsables del 90% de los casos de L-SIL.

El HPV es la forma de ITS más común, y la mayor parte de la población sexualmente activa lo contrae en algún momento de su vida.(5)

### **PRINCIPALES CONSECUENCIAS DE LA INFECCIÓN**

Las lesiones benignas son los llamados condilomas que corresponden a verrugas genitales. Dentro de las lesiones malignas se encuentran aquellas que son de carácter premaligno afectando vulva, vagina, cuello de útero y ano; las cuales pueden evolucionar a lesiones carcinomatosas evolucionando a cáncer de vulva, vagina, cuello de útero, cáncer de pene, cáncer de boca y faringe. Dentro de las lesiones que produce este virus, también se encuentran las papilomatosis laríngeas y las papilomatosis recurrentes de la vía aérea, afectando además tráquea y bronquios, causando así cuadros obstructivos. (6)

### **FACTORES DE RIESGO FRENTE A LA INFECCIÓN**

En cuanto a los factores de riesgo que predisponen a la población a contraer la infección por HPV destacamos: conducta sexual, sistema inmune comprometido, tabaquismo y screening inadecuado (PAP).

Referido a la conducta sexual, se tomó en cuenta el número de parejas sexuales, considerando la edad de inicio de relaciones sexuales, conocimiento de pareja HPV positivo.

El tabaquismo aumenta al doble el riesgo de cáncer cervical, demostrándose por la relación directa entre la intensidad y duración del hábito con las lesiones pre-invasoras.

A su vez las mujeres que están inmunodeprimidas tienen un mayor riesgo de contraer la infección y a la persistencia del virus, como es el caso de pacientes VIH positivas en las cuales se ve un riesgo 10 veces mayor en comparación con las VIH negativas. Otros estados de inmunocompromiso son: quimioterapia, trasplantados, diabetes mellitus, entre otros. (7,8)

### **EPIDEMIOLOGÍA DEL CCU**

La segunda causa de muerte en Uruguay es el cáncer (7550 muertes por año, siendo 3299 de sexo femenino). El CCU se encuentra en tercer lugar, precedido del cáncer de mama en primer lugar seguido del colorrectal, dentro de las causas neoplásicas del sexo femenino.

Para el desarrollo del CCU es necesaria una previa exposición al virus del HPV. Como se mencionó anteriormente este virus genera lesiones a nivel del epitelio, clasificados según citología, en H-SIL y L-SIL. Estas últimas son las lesiones consideradas pre-malignas progresando a cáncer en más del 12% según los estudios publicados por la Comisión Honoraria de Lucha Honoraria contra el Cáncer.

Para el desarrollo del CCU es imprescindible la presencia de lesiones tipo H-SIL.

Según el artículo “Naprotecnología: ciencia y persona en la infección por el virus del papiloma humano (vph) en mujeres y preadolescentes”(7) el proceso de carcinogénesis cervical del HPV requiere cuatro etapas: adquisición ante la exposición del HPV, persistencia de los principales serotipos oncogénicos del HPV, progresión de las lesiones precancerosas y cáncer invasivo”. En cuanto a las lesiones vinculadas en dicho proceso se clasifican en neoplasia cervical intraepitelial (CIN) 1, 2 y 3.

CIN 1 corresponde a la fase inicial donde ocurre la mutación a nivel celular, la cual es casi siempre resuelta por el sistema inmune competente.

CIN 3 corresponde ya a la lesión carcinogénica, la cual progresa a carcinoma cervical.

CIN 2 corresponde al tipo de lesión intermedia. (8)

### **PREVENCIÓN PRIMARIA PARA LA INFECCIÓN POR HPV**

En Uruguay se cuenta con las pautas del MSP para la realización del screening para la detección temprana del cáncer de cuello de útero, el cual se realiza mediante la técnica de papanicolau (PAP), la cual consiste en una obtención mediante raspado de células escamosas del epitelio cervical uterino del exocérvis y endocérvis, permitiendo de esta manera detectar lesiones precursoras, o poder realizar un diagnóstico de cáncer ya establecido.

Se recomienda la realización de este procedimiento a todas las mujeres a partir de los 21 años (independientemente de su historia sexual), hasta los 69 años de edad, repitiéndose cada 3 años en caso de que no se determine la existencia de lesiones. En caso de existir factores de riesgo asociados como inmunodepresión o de confirmarse la existencia de lesiones en una oportunidad, la frecuencia debe ser según las normas del protocolo.

Es necesario que este cribado se realice de forma regular y a repetición para alcanzar su máxima sensibilidad diagnóstica, determinándose de esta manera una evidencia en la reducción de la incidencia de cáncer cérvico-uterino y una consiguiente disminución de la mortalidad. Debemos destacar que es la educación el principal pilar para la prevención, ya que adoptando tempranamente conductas adecuadas para evitar la transmisión y la adherencia al tamizaje de forma correcta es lo que determina una disminución en la prevalencia del virus y del cáncer de cuello uterino.

### **VACUNAS**

Desde que la Food and Drug Administration (FDA) autorizó la vacuna contra el HPV ha existido controversia con respecto a su uso, manifestando que la implementación a los programas de vacunación tendrán un alto costo con respecto a su efectividad, un riesgo de mortalidad respecto a su administración y falta de evidencia respecto a sus beneficios.

A lo largo de estos años y luego de diferentes estudios con respecto al costo efectividad de la vacuna, se evidencia que ésta es un buen método de prevención y ya es implementada en diferentes países en conjunto con los métodos preventivos ya existentes. Dado estas evidencias, la OMS argumenta que “ambas vacunas contra el HPV continúan teniendo un excelente perfil de seguridad”. (6)

Las estrategias preventivas frente a las infecciones por transmisión sexual contra el HPV como los métodos de doble barrera no han sido efectivas, lo que se evidencia en la prevalencia de esta infección. Es por esto que la aplicación de la vacuna ha sido incorporada como prevención primaria en nuestro país, habiendo actualmente en el Uruguay dos tipos de vacunas, Gardasil y Cervarix aprobadas desde el año 2007.

La vacuna Gardasil es una vacuna tetravalente que contiene partículas no infecciosas similares al virus (VLPs) para los serotipos: 6 (20 µg), 11 (40 µg), 16 (40µg) y 18 (20 µg) expresadas en células de levadura *Saccharomyces cerevisiae*. Esta utiliza el adyuvante hidroxifosfato sulfato de aluminio.

En cambio, Cervarix es una vacuna bivalente que incluye VLPs para los subtipos HPV 16 y 18 en iguales concentraciones (20 µg). Utiliza como adyuvante una formulación compuesta por hidróxido de aluminio (AS04) y un lipopolisacárido (lípidos A).

Se demostró que a largo plazo se genera una protección contra estos serotipos, produciendo memoria inmunológica de tipo IgG, observándose niveles muy elevados a los cinco años tras la inmunización con Gardasil y cinco años y medio con Cervarix. Manteniendo estos niveles altos de anticuerpos en las mujeres aproximadamente hasta los 55 años de edad. (9)

Basándonos en el manual de vacunación para HPV del MSP, podemos destacar algunos efectos adversos al momento de la aplicación de la misma, siendo estos en su mayoría coincidentes con los efectos producidos por las vacunas en general. Los más frecuentes son: reacción inflamatoria en el sitio de inyección con consiguiente edema, dolor y eritema; cefalea, fiebre, náuseas y vómitos, diarrea, dolor abdominal, prurito, urticaria, artromialgias, síndrome de impregnación viral.

Los efectos menos frecuentes son: adenomegalias, reacciones anafilácticas, síncope o respuesta vasovagal en el momento de la inyección. (8)



## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Realizar una revisión bibliográfica acerca de la eficacia de la vacuna contra el Virus de Papiloma Humano, en mujeres sexualmente activas durante el período 2007-2017.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Recabar información general sobre las características del virus HPV y las patologías asociadas a su infección en los seres humanos.
2. Determinar los distintos tipos de vacunas usadas contra la infección por HPV y sus características.
3. Determinar cuáles han sido los principales factores que influyen en la efectividad de la vacuna a nivel Mundial
4. Analizar la relación entre la vacunación y otras medidas de prevención primaria para la infección por HPV.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Se realizó una búsqueda bibliográfica por parte de estudiantes de Facultad de Medicina (UDELAR) en el período de mayo a octubre del año 2017.

La estrategia de búsqueda fue acceder a bases de datos como Scielo, Timbó, Pubmed, Cochrane, utilizando palabras claves relevantes como HPV, CERVIX, CANCER, VACCINE y EFFECTIVENESS, en combinación con el operador “AND”.

En Timbo se realizó la búsqueda mediante las palabras claves mencionadas, se encontraron 7193 artículos, se utilizaron los filtros “publicaciones académicas” y filtro en periodo de tiempo 2007-2017, quedando de esta manera una cantidad de 2881 artículos, de los cuales se revisaron los primeros 180, valorando los títulos y resúmenes, para de esa manera seleccionar los más cercanos al objetivo planteado. Se obtuvieron 37 artículos de los cuales se seleccionaron 7. En la plataforma Pubmed se realizó la búsqueda mediante Mesh, utilizando el término “human papilloma virus” donde se seleccionó “papilomaviridae” y utilizando el termino AND

Se agregó “vaccine”, eligiendo “vaccine potency” quedando de esta manera 5 artículos, de los cuales se seleccionaron 2.

En Scielo se busco con las palabras “Human papilloma virus AND vaccine AND effectiveness” donde quedaron 5 artículos, seleccionándose 2.

Para la selección final de los artículos se realizó una lectura crítica, tomando en cuenta fecha y país de publicación, tamaño muestral, tipo de estudios, validez interna y externa de los artículos, número de referencias bibliográficas.

Además se realizó revisión de literatura nacional en: “Guía de práctica Clínica de Tamizaje de cáncer de cuello de útero” (MSP), “Vacunas frente al virus papiloma humano” (Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer), “Temas de Neoplasias. Aspectos moleculares y celulares del cáncer adaptados para el CEFA”.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los artículos seleccionados para esta revisión fueron un meta-análisis, un estudio doble ciego, un ensayo clínico controlado, un estudio descriptivo (transversal), un caso-control, 4 revisiones sistemáticas y 2 estudios de cohorte.

En artículos más recientes como el de “Naprotecnología: ciencia y persona en la infección por el virus del papiloma humano (hvp) en mujeres y preadolescentes” (publicado en el año 2017) se realizó el análisis de programas dirigidos a la educación sexual, basados tanto en la prevención sanitaria como en la antropología de la sexualidad, y apoyados por las instituciones familiares, que han demostrado una mejor acogida ante los riesgos de las enfermedades de transmisión sexual, y entre ellas la infección por el HPV.

Destaca que hoy por hoy podemos afirmar la fuerte asociación entre la presencia del HPV con la aparición del CCU, demostrándose científicamente esta asociación en el 99,7% de los casos.

Este estudio considera, al igual que los estudios anteriormente mencionados, que la vacunación contra el HPV es una acción de prevención primaria que ha tenido un impacto significativo y ha sido eficaz. Y afirma que la vacunación contra el HPV ha demostrado que la tasa de displasia en las pacientes vacunadas disminuye frente a las no vacunadas y, por tanto, es menor la incidencia de cáncer de cuello uterino.

Por último, cabe destacar el dilema ético que se menciona ya que los investigadores consideran que la obligatoriedad de la vacunación coloca al proveedor de servicio médico en un dilema ético.(7)

Respecto a la **efectividad de la vacuna** encontramos diversos artículos que consideramos relevantes con nuestro objetivo.

En cuanto al artículo “Reducción de lesiones cervicales de alto y bajo grado asociado a la vacuna bivalente para el HPV en Escocia” publicado en el año 2014, se realizó un estudio de cohorte en mujeres nacidas entre 1988 y 1992 para determinar el impacto de la vacuna bivalente (Cervarix) contra el HPV. Se tomó una muestra de 200867 mujeres las cuales se dividieron en 5 grupos etarios. Se tomaron los datos epidemiológicos y sanitarios de estas pacientes según una base de datos nacional, enviándolos al Centro de información de Servicio Nacional de Salud. Se comparó según regresión logística los grupos de vacunadas y no vacunadas, siendo las vacunadas aquellas nacidas entre 1990 y 1992 y las no vacunadas las nacidas entre 1988 y 1989. De los resultados se observó que del total de pacientes, el 53% se realizaron su primer

screening a los 20 años o menos. Las que tenían menos screening realizados eran las del grupo más joven, nacidas en 1992.

De todas las pacientes, el 72% no recibieron la vacuna, el 24% estaban vacunadas con las 3 dosis. El 99% de las nacidas entre 1988 y 1989 no estaban vacunadas ya que no entraban en el programa de vacunación. De las nacidas en 1992 el 74% tenían la vacunación completa.

Se excluyeron aquellas que ya presentaban alguna lesión previa al último screening.

En total se detectaron 4854 lesiones CIN, 1753 tipo 1, 1698 tipo 2 y 1403 tipo 3.

Se observó una alta reducción de incidencia de CIN 3 en los grupos de mujeres nacidas entre 1990-92 las cuales tenían las 3 dosis de vacunación, en comparación con aquellas que no estaban vacunadas o no tenían la vacunación completa. En aquellas que tenían dos dosis, se vio una reducción de incidencia de CIN 1 y 2 pero no fue significativo.

También se observó una reducción de lesiones en aquellas nacidas en 1989 debido a la alta adherencia al screening.

Se vio que la buena adherencia a la vacunación y al screening es en conjunto la mejor medida preventiva para disminuir la incidencia de lesiones CIN. También se comprobó que la vacuna es efectiva, cumpliendo su mayor grado de efectividad con las 3 dosis completas. (10)

Respecto al artículo “Cambio en la prevalencia de HPV en mujeres de Estados Unidos de 18-59 años de edad, 2009-2014” , siendo que el programa de vacunación contra el HPV se implementó en el año 2006, se tomaron datos de mujeres dentro de dicho rango etario, dividiéndolas en 4 grupos según la edad.

Las mujeres fueron interrogadas y examinadas y se les pidió que se realicen un exudado vaginal para obtención de pruebas de HPV. Dentro del interrogatorio se destacó el estado de vacunación de las pacientes.

Se tomaron en cuenta 14 variables como hábitos tóxicos, sexuales, educativos, etc. No se identificó una variación importante entre las variables, excepto por la cantidad de compañeros sexuales en el último año y el estado de vacunación.

Se observó una disminución de la incidencia del HPV 16, 18, 11 y 6 en todas las mujeres entre los años 2009-2014. Se resaltó una disminución en los serotipos 16 y 18 y una baja frecuencia en los serotipos 11 y 6.

La disminución de HPV se observó más en el grupo etario de 18-26, observándose una disminución de la prevalencia de los serotipos 18 y 16 de 13% en los años 2009- 2010 a un 5% en los años 2013-2014, lo que demuestra que la reducción de la prevalencia coincide con la implementación de la vacuna.(11)

El artículo “Eficacia de las vacunas de proteínas L1 de Papilomavirus Humano (Cervarix y Gardasil) en la reducción del riesgo de neoplasia intraepitelial cervical: Un meta-análisis”

Este meta-análisis, publicado en junio de 2017 intenta evaluar la eficacia de las vacunas Cervarix y Gardasil contra serotipos de HPV 6, 11, 16 y 18 para prevenir las neoplasias carcinomatosas intraepitelial CIN. Para lo cual se seleccionaron 3 publicaciones relevantes.

Se analizó una muestra de 14.383 personas entre 16 y 26 años, pertenecientes a tres países (Alemania, Polonia, Brasil) de las cuales todas habían recibido tres dosis de inmunización.

Se vió que las vacunas fueron eficaces con un intervalo de confianza del 95% frente a las lesiones de cérvix, en 95% para CIN1, 97 %CIN2 y 95% CIN3.(12)

En el estudio “Vacunas contra el VPH - Una revisión de la primera década”, publicado en abril de 2017, se llevó a cabo una revisión para evaluar la eficacia de reducción de riesgo de CCU, con las tres vacunas contra HPV disponibles: Cervarix, Gardasil, y Gardasil 9.

En los resultados obtenidos se observó que cualquiera de las tres vacunas mencionadas confieren protección contra lesiones intraepiteliales cervicales grado 2 o mayores, aunque Cervarix resultó más eficaz en prevenir este tipo de lesión que Gardasil.

Cuando se estimó el grado de CIN3 o mayor se demostró que Cervarix proporciona un 93% de protección, que resulta significativamente mayor que aplicando Gardasil que fue un 43%.

En cuanto a Gardasil 9 no se disponen de datos suficientes para evaluar CIN3.

Si bien ésta ha sustituido a Gardasil en varios países desarrollados se observó que Cervarix protege contra la infección por HPV de igual manera que Gardasil 9.

El programa de dos dosis ha sido recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) desde 2015. Para las mujeres de 15 años o más, se sigue recomendando el programa de vacunación con tres dosis.(13)

En el artículo “estado actual de la vacuna recombinante contra el virus del papiloma humano” publicado en el 2008, se evaluó la eficacia de las vacunas gardasil y cervarix mediante estudios de doble ciego, fases 1 y 2 randomizados y controlados con placebo.

Para gardasil se realizaron 4 estudios donde se analizaron a más de 20.500 mujeres de América Asia Europa y Oceanía con edades entre los 16 y 26 años.

En los sujetos en los que se estudió que eran seronegativos para VPH 6, 11, 16 y 18 en el día 1, presentaron una eficacia de 98,8% en la prevención de neoplasias cervicales intraepiteliales grado 2 o 3, un 100% para neoplasias vulvares y vaginales intraepiteliales grado 2 o 3 y un 98,8% para verrugas genitales. Mientras que en la población general donde no se tomó en cuenta el estado de VPH basal en el día 1, se vio una eficacia de 39% para la prevención de

neoplasias cervicales intraepiteliales, 69% para neoplasias vulvares y vaginales intraepiteliales grado 2 o 3 y un 68,5% para verrugas genitales.

Se vio que los vacunados desarrollaron niveles de anticuerpos contra los serotipos 6, 11, 16 y 18 claramente superiores a los que corresponden al grupo placebo.

Durante la fase 3 se demostró que en las adolescentes y preadolescentes de 9 a 15 años presentaban el doble de títulos de anticuerpos comparado con las mujeres adultas.

Para cervarix se realizaron 2 estudios donde se evaluaron a 19.778 mujeres con edades entre los 15 y 25 años se demostró una eficacia del 100% para la prevención de neoplasias cervicales grado 2 o 3.

En este artículo se demuestra que la vacuna contra el VPH es eficaz para la prevención de infecciones y neoplasias ano-genitales asociadas al virus. Viéndose mayor eficacia en adolescentes y pre adolescentes. (14)

En la revisión "vacuna cuadrivalente contra el virus del papiloma humano (HPV): una revisión de seguridad, eficacia y fármaco-economía" publicada en el 2011, se analizaron estudios de doble ciego, canonizado controlado con placebo, fases 2 y 3, así como análisis por intención de tratar, donde se vio una clara eficacia de la vacuna para prevenir lesiones pre-malignas y otras lesiones ano-genitales relacionadas con los serotipos 6, 11, 16 y 18.

Según otros estudios que se analizaron en esta revisión se observó que no existe relación entre efectos adversos graves con la administración de la vacuna. También considera necesario agregar otros serotipos a la inmunización más allá de las incluidas en las vacunas cuadrivalentes y bivalentes.

Se evidencio que los profesionales adoptaron esta vacuna, destacando su seguridad y la buena tolerancia por parte de los pacientes.(15)

El artículo "Monitoreo de la prevalencia específica de tipo de HPV a lo largo del tiempo a través de la clínica. Vigilancia: una perspectiva sobre la efectividad de la vacuna", publicado en el año 2012 se basó en estudiar la factibilidad de la prevalencia de distintos serotipos de HVP en mujeres de 18 a 49 años de edad (que proporcionaron muestras clínicas para la investigación), en el periodo de 2003-2005 en diferentes ciudades de Estados Unidos..

El trabajo se basó en realizar estudios sobre los genotipos de HPV y su prevalencia tanto en la era pre-vacunal como en la post-vacunal.

Obtuvieron como resultado que el genotipo 16 fue el que tuvo prevalencia más alta en. La era pre-vacunal. En la era post-vacunal las prevalencias de los genotipos prevenibles de HPV con la administración de la vacuna, fueron estables.

En los tres años del proyecto se observó que la edad media de las mujeres participantes fue de 29 años, y que el 59% de las muestras clínicas utilizadas fueron mujeres de 18 a 29 años.

En este artículo se observa que si bien hay variabilidad en los serotipos encontrados a lo largo de los tres años de estudio, fue el serotipo 16 el más prevalente, para el cual se comprobó la eficacia de la vacuna, principalmente en el grupo etario más joven. También destaca que es posible prevenir con la vacuna la aparición de otros serotipos menos frecuentes.(16)

El artículo llamado “La introducción y la alta cobertura sostenida de la vacuna bivalente del hpv llevan a una reducción de la prevalencia del hpv 16-18 y los tipos de hpv estrechamente relacionados” publicado en el 2014 determina el impacto de la inmunización contra el hpv implementado en Escocia en el 2008.

Lo que se realizó fue un estudio transversal, en el que se muestrearon 1000 mujeres entre 20 y 21 años de edad, donde algunas habían sido vacunadas y otras no.

Los datos recabados fueron tomados de mujeres que asistieron a su cita de revisión cervical durante el periodo 2009-2012, se tomaron muestras citológicas anónimas. De estos datos se obtuvieron 4 resultados de serotipos circulantes de HPV: HPV 16 o 18; tipos asociados con protección cruzada encontrándose los tipos HPV 31, 33 o 45; otros de alto riesgo; y otros tipos de hpv.

Se comprueba que la vacuna bivalente está asociada con una reducción significativa de la prevalencia de HPV. También se observa que existe una protección cruzada contra el virus, y los autores aseguran que esta vacuna tiene un impacto favorable para HPV 16, 18, 31, 33 y 45, en la población estudiada. Siendo alentadores estos resultados para los países que han aceptado y/o incorporado esta vacuna.(17)

De los 3 artículos que mencionan el **costo-efectividad** de la vacuna contra el HPV, todos coinciden en que el costo- efectividad es más favorable cuando se combina la vacunación con las técnicas de screening.

Aplicado este tipo de prevención primaria se evitaría la progresión a lesiones H-SIL que generan un gasto a nivel de servicio de salud 13 veces mayor en comparación con lesiones L-SIL.

De esta revisión se destaca que la inmunidad cruzada permite generar protección inmunológica contra otros serotipos, aumentando de esta manera la eficacia de la vacuna. Específicamente se vio en la vacuna Cervarix, con un 70% de eficacia contra el VPH 31 y 45.

Hay que tener en cuenta también otros aspectos como el grupo etario, ya que a menor edad de administración de la vacuna mayor es la efectividad. Con respecto a la cobertura de vacunación,

se observa que en países menos desarrollados hay una menor incidencia de cobertura vacunal y el riesgo de padecer lesiones de alto grado se hace mayor.(18,19)

La edad es un factor importante en la eficacia de la vacuna también, ya que se evidenció que las mujeres de menor edad que fueron vacunadas presentan mejor título de anticuerpos. Por otro lado se vio que la doble vacunación contra el HPV es costosa y causa daño sin evidencia de una mejor prevención de las infecciones por HPV.

Todos los artículos utilizados en esta revisión bibliográfica coinciden que la mejor manera de prevenir la evolución a lesiones H-SIL que pueden progresar a CCU, es la vacunación combinada con el screening.



## CONCLUSIÓN

En las revisiones y artículos analizados podemos concluir que las vacunas Gardasil y Cervarix son seguras y efectivas para prevenir la infección por el HPV con sus consecuentes lesiones.

Se vio que la vacuna tiene mejores resultados si se les aplica a las adolescentes o preadolescentes, que a edades más tardías.

Si bien la vacunación contra el HPV es un buen método de prevención primaria contra el CCU, esta debe ser combinada con técnicas de Screening para lograr una disminución significativa del mismo. Se destaca el PAP y la colposcopia, así como intervenciones a nivel educacional con el afán de inculcar medidas para una Sexualidad saludable y responsable, enmarcado en políticas públicas de Salud desde una perspectiva de Género.

En el futuro es necesario contar con estudios en los cuales se evalué el impacto de la implementación de la obligatoriedad de la vacunación contra el HPV en el Uruguay y la disminución de la infección por HPV así como la incidencia de CCU, ya que es el tercer cáncer más frecuente en la mujer uruguaya, y es el VPH el virus implicado en el 99.7% de estos casos. Una hipótesis a plantear es que la implementación de la vacunación contra el HPV en el esquema obligatorio de vacunaciones, lograría un descenso de infecciones por HPV y la incidencia de CCU en el Uruguay como lo demuestra la evidencia científica analizada de la experiencia de otros países a nivel mundial.

**CONFLICTO DE INTERESES:** Declaramos no haber recibido financiación por parte de empresas o instituciones públicas o privadas para realizar esta investigación

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

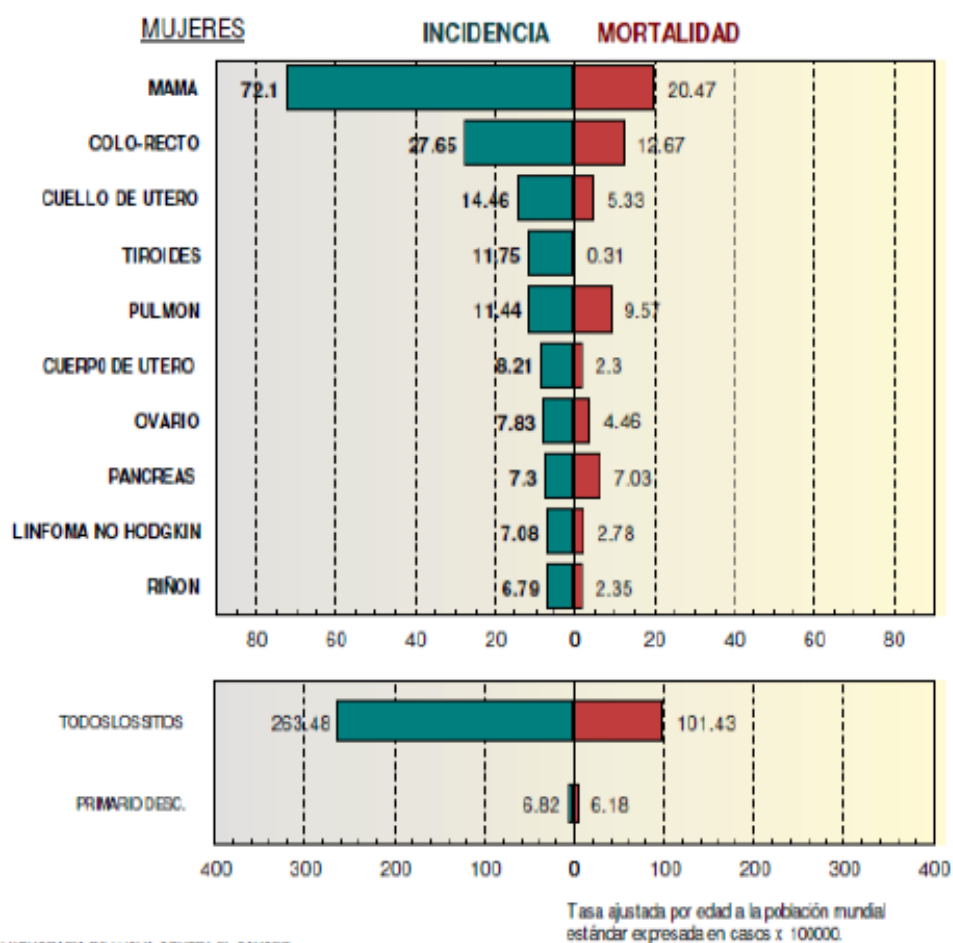
1. Luttjeboer J, Setiawan D, Cao Q, CAHH Daemen T, Postma MJ. Threshold cost-effectiveness analysis for a therapeutic vaccine against HPV-16/18-positive cervical intraepithelial neoplasia in the Netherlands. *Vaccine* [Internet]. 2016;34(50):6381–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.10.019>
2. Juntasopeepun P, Davidson PM, Srisomboon J. Issues and challenges in implementing cervical cancer screenings in the emergence of HPV vaccination in Thailand. *Collegian* [Internet]. 2012;19(1):45–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.colegn.2011.08.002>
3. Howitt BE, Herfs M, Tomoka T, Kamiza S, Gheit T, Tommasino M, et al. Comprehensive Human Papillomavirus Genotyping in Cervical Squamous Cell Carcinomas and Its Relevance to Cervical Cancer Prevention in Malawian Women. *J Glob Oncol* [Internet]. 2017;3(3):227–34. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JGO.2015.001909>
4. Ochoa-carrillo FJ. Virus del papiloma humano . Desde su descubrimiento hasta el desarrollo de una vacuna . Parte I / III. 2016;13(5):308–15.
5. Roca DR. Temas de Neoplasias Aspectos moleculares y celulares del cáncer adaptados para el CEFA. Montevideo; 2009. 69-80 p.
6. Nazzari O, Cuello M. Evolución histórica de las vacunas contra el Virus Papiloma Humano. 2014;79(6):455–8.
7. Murcia Lora JM, Esparza Encina ML, Alcázar Zambrano JL. Naprotecnología: ciencia y persona en la infección por el virus del papiloma humano (VPH) en mujeres y preadolescentes. *Pers y Bioética* [Internet]. 2017;21(1):23–45. Available from: <http://personaybioetica.unisabana.edu.co/index.php/personaybioetica/article/view/6124/pdf>
8. Bottaro Soledad, Doctora en Medicina. Especialista en Ginecología A, FMED.UDELAR. en G, Fernández María Laura D en ME en MF, FMED.UDELAR. y CA en MF y C, González Fernando, Doctor en Medicina, Especialista en Ginecología P, Adjunto en Ginecología E en TGIFU, et al. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO [Internet]. 2014. p. 1–44. Available from: [http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos\\_adjuntos/Guía\\_cuello\\_uterino\\_MSP\\_2014\\_1.pdf](http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/Guía_cuello_uterino_MSP_2014_1.pdf)
9. Aemps. Vacunas frente al Virus del Papiloma Humano. 2015;3. Available from: <http://www.mysu.org.uy/wp-content/uploads/2015/07/Folleto-Vacuna-HPV.pdf>

10. Pollock KGJ, Kavanagh K, Potts A, Love J, Cuschieri K, Cubie H, et al. Reduction of low- and high-grade cervical abnormalities associated with high uptake of the HPV bivalent vaccine in Scotland. *Br J Cancer* [Internet]. 2014;111(9):1824–30. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/bjc.2014.479>
11. Berenson AB, Hirth JM, Chang M. Change in Human Papillomavirus Prevalence Among U.S. Women Aged 18–59 Years, 2009–2014. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2017;130(4):693–701. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00006250-201710000-00006>
12. Mohammad Reza Haghshenas TM, Kheradmand M, Afshari M, Mahmood, Moosazadeh. Review Article Efficacy of Human Papillomavirus L1 Protein Vaccines (Cervarix and Gardasil) in Reducing the Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Meta- analysis. 2017;1–6.
13. Harper DM, DeMars LR. HPV vaccines – A review of the first decade. *Gynecol Oncol*. 2017;146(1):196–204.
14. Acón WC, Morales LA, Soley C, Mohs AA. Estado actual de la vacuna recombinante contra el virus del papiloma humano. 2009;97–105.
15. Pomfret TC, Gagnon JM, Gilchrist AT. Quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine: A review of safety, efficacy, and pharmacoeconomics. *J Clin Pharm Ther*. 2011;36(1):1–9.
16. Gaffga NH, Flagg EW, Weinstock HS, Shlay JC, Ghanem KG, Koutsky LA, et al. Monitoring HPV type-specific prevalence over time through clinic-based surveillance: A perspective on vaccine effectiveness. *Vaccine* [Internet]. 2012;30(11):1959–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.01.021>
17. Kavanagh K, Pollock KGJ, Potts A, Love J, Cuschieri K, Cubie H, et al. 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. *Br J Cancer* [Internet]. 2014;110(11):2804–11. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/bjc.2014.198>
18. Sinanovic E, Moodley J, Barone MA, Mall S, Cleary S, Harries J. The potential cost-effectiveness of adding a human papillomavirus vaccine to the cervical cancer screening programme in South Africa. *Vaccine*. 2009;27(44):6196–202.
19. Techakehakij W, Feldman RD. Cost-effectiveness of HPV vaccination compared with Pap smear screening on a national scale: A literature review. *Vaccine*. 2008;26(49):6258–65.

## ANEXOS

### DATOS OBTENIDOS DE LA COMISION HONORARIA DE LUCHA CONTRA EL CANCER

#### CANCER EN URUGUAY 2009-2013 PRINCIPALES SITIOS (ordenados por Incidencia)

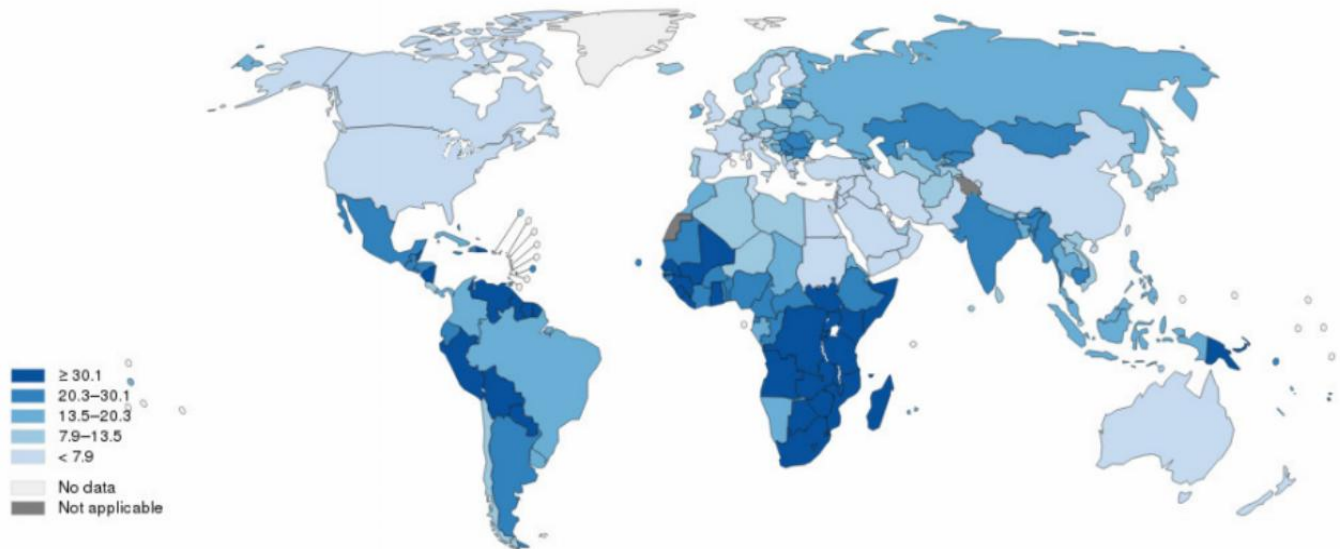


COMISION HONORARIA DE LUCHA CONTRA EL CANCER  
REGISTRO NACIONAL DE CANCER

## DATOS OBTENIDOS DE LA COMISION HONORARIA DE LUCHA CONTRA EL CANCER

### INCIDENCIA DEL CANCER DE CUELLO DE UTERO

Estimated age-standardized rates (World) of incident cases, cervical cancer, worldwide in 2012



All rights reserved. The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization / International Agency for Research on Cancer concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate borderlines for which there may not yet be full agreement.

Data source: GLOBOCAN 2012  
Map production: IARC  
(<http://gco.iarc.fr/today>)  
World Health Organization

 World Health Organization  
© International Agency for Research on Cancer 2017

## DATOS OBTENIDOS LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TAMIZAJE DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO (MSP)

| <p>L-SIL ( lesión escamosa intraepitelial de bajo grado )</p> <p>H-SIL (lesión escamosa intraepitelial de alto grado)</p> <p>AGC ( células glandulares atípicas ) (*3)</p> <p>AIS ( adenocarcinoma in situ ) Carcinoma escamoso</p> | <p><b><u>21-29años</u></b><br/> Repetir PAP c/6 meses por 1 año ( 2 PAP )</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si ambos resultados son negativos, vuelve a tamizaje rutinario</li> <li>• Si cualquiera informa ASC-US o mayor lesión referir a colposcopia</li> </ul> <p><b><u>Mayor o igual a 30 años</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Realizar Colposcopia</li> </ul> <p><b><u>Menor 21 años ( *2)</u></b><br/> Repetir PAP c/12 meses por 2 años (2 PAP)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A los 12 meses solo si resultado es H-SIL referir a colposcopia</li> <li>• A los 24 meses si es negativo vuelve a tamizaje rutinario; si ASC-US o mayor lesión realizar colposcopia.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Colposcopia con biopsia dirigida y/o muestra endocervical</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Colposcopia con muestra endocervical.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Referir a especialista</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| RESULTADO PAP                                                                                                                                                                                                                       | RECOMENDACIÓN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <p>Insatisfactorio</p> <p>ASC-US ( células escamosas atípicas de significado incierto ) (*1)</p>                                                                                                                                    | <p>Repetir PAP en tres meses.</p> <p><b><u>21-29 años</u></b><br/> Repetir PAP c/6meses por 1 año ( 2 PAP )</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si ambos son negativos vuelve a tamizaje de rutina</li> <li>• Si cualquiera de los dos resultados es ASC-US o mayor lesión realizar colposcopia.</li> </ul> <p><b><u>Mayor o igual a 30 años:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si no se cuenta con test de HPV manejo como mujeres entre 21 y 29 años.</li> <li>• Si se cuenta con test de HPV y de acuerdo a su resultado: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ HPV negativo: vuelve a tamizaje de rutina.</li> <li>✓ HPV positivo: colposcopia</li> </ul> </li> </ul> <p><b><u>Menor 21 años (*2)</u></b><br/> Repetir PAP c/12 meses por 2 años(2 PAP)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A los 12 meses, solo HSIL debe ser referida a colposcopia</li> <li>• A los 24 meses, si es negativo vuelve a tamizaje de rutina; si ASC-US o mayor lesión referir a colposcopia.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Referir a colposcopia sin repetir la citología o realizar test de HPV, sólo se recomienda en situaciones donde hay una alta probabilidad de pérdida de la paciente durante el seguimiento</li> </ul> |
| <p>ASC-H ( células escamosas atípicas, no se puede excluir H-SIL )</p>                                                                                                                                                              | <p>Realizar Colposcopia</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |