

**IMPACTO DE LA VACUNA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO
EN MUJERES EN EDAD FÉRTIL: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE
LITERATURA**



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Bogotá D.C., Abril de 2014

**IMPACTO DE LA VACUNA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO
EN MUJERES EN EDAD FÉRTIL: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE
LITERATURA**

ANDREA XIMENA BELALCÁZAR BERNAL

Trabajo de grado para optar al título de Especialista en Ginecología y Obstetricia

Asesores Temáticos

Dr. Amaury García

Asesores Metodológicos

Dra. Mariana Villaveces

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Bogotá D.C., Abril de 2014

Autora

Andrea Ximena Belalcázar Bernal

Médico Cirujano Universidad de Caldas

Estudiante Especialización en Ginecología y Obstetricia

Universidad del Rosario

email:andreaximenab60@gmail.com

“La Universidad del Rosario, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Dedico este trabajo a Dios porque a lo largo de mi vida siempre ha sido mi guía y la luz en mi camino, a mis amados padres por sus grandes enseñanzas que me han permitido ser lo que hoy soy, a mis hermanos por sus sabios consejos y comprensión desde la distancia, a mis sobrinos porque su sola existencia me roba una sonrisa.

Agradecimientos

Agradezco de manera especial a los Doctores Mariana Villaveces y Amaury García por su valioso apoyo y orientación en la ejecución de este proyecto de grado, sin su guía no hubiera sido posible culminar este trabajo.

A la Universidad del Rosario por abrirme las puertas y permitirme realizar mi sueño de ser especialista en Ginecología y Obstetricia, en cuyos recintos he aprendido a ser constante, dedicada, perseverante en la continua búsqueda de la excelencia, no solo académica sino personalmente también.

A cada uno de los profesores y compañeros porque a través de estos tres años hemos vivido momentos de aprendizaje y apoyo mutuo.

A mi novio por su cariño y sabiduría en sus consejos del día a día; a mis amigas de apartamento por estos años de convivencia en los cuales han hecho que mis momentos difíciles seas más llevaderos.

A todos, Gracias.

Tabla de contenido

	pág.
1. Introducción	14
2. Planteamiento del problema	15
3. Justificación	16
4. Marco teórico	17
4.1 Generalidades sobre VPH	17
4.2 Epidemiología	18
4.3 Cuadro clínico	18
4.4 Diagnóstico	19
4.4.1 Citología cervicovaginal	19
4.4.2 Colposcopia - biopsia	22
4.5 Tipificación VPH	23
4.6 Correlación de la terminología en las pruebas diagnósticas	25
4.7 Tamizaje y recomendaciones	25
4.8 Fundamentos de la medición de RNA mensajero en el tamizaje	28
4.9 Algoritmo de manejo pacientes con ASCUS en Colombia	29
4.10 Vacunas contra VPH	30
4.11 Vacunación contra VPH en Colombia	31
4.12 Estado del arte	33
5. Objetivos	39
5.1 Objetivo General	39
5.2 Objetivos específicos	39
6. Metodología	40

6.1	Tipo y diseño del estudio	40
6.2	Estrategia PICOT	40
6.3	Diagrama del protocolo	41
6.4	Población de referencia	41
6.5	Fuentes de información y recolección de datos	42
	6.5.1 Estrategia de búsqueda para identificación de estudios	42
	6.5.2 Bases de datos	43
	6.5.3 Identificación de los estudios	43
6.6	Criterios de elegibilidad	43
6.7	Desenlaces medibles	44
6.8	Control de errores y evaluación de estudios incluidos	45
6.9	Plan de análisis	45
6.10	Extracción de los Datos	45
7.	Consideraciones éticas	47
8.	Aspectos administrativos	48
	8.1 Cronograma	48
	8.2 Presupuesto	49
	8.3 Organigrama	50
9	Resultados	51
10.	Discusión	59
11.	Conclusiones	63
12.	Bibliografía	64
13.	Anexos	66
	13.1 Tabla de artículos relacionados con vacuna contra VPH	

Lista de tablas

	pág.
Tabla 1 <i>Correlación de la terminología entre displasia/carcinoma, NIC y Bethesda</i>	25
Tabla 2 <i>Recomendaciones de tamizaje y sus resultados</i>	27
Tabla 3 <i>Escala de evidencia de literatura</i>	45
Tabla 4 <i>Relación de artículos por base de datos</i>	51
Tabla 5 <i>Causas de exclusión de los artículos relacionados con vacuna contra VPH</i>	52
Tabla 6 <i>Artículos incluidos en la revisión sistemática de literatura Relacionados con vacuna bivalente VPH</i>	54
Tabla 7. <i>Artículos incluidos en la revisión sistemática de literatura Relacionados con vacuna cuadrivalente contra VPH</i>	56
Tabla 8 <i>Artículos incluidos en la revisión sistemática de literatura Relacionados con la comparación entre la vacuna bivalente y la vacuna cuadrivalente contra VPH</i>	57

Lista de figuras

	pág.
Figura 1 <i>Fotografía de virus de papiloma humano</i>	17
Figura 2 <i>Imagen histológica de citología cervical normal</i>	20
Figura 3 <i>Algoritmo para tratamiento ASCUS en Colombia</i>	29
Figura 4 <i>Diagrama de flujo de resultados de la búsqueda de artículos relacionados</i>	51

Lista de siglas

ASCUS	Atipias en células escamosas de significado indeterminado (<i>de sus siglas en ingles</i>)
ASCCP	Sociedad Americana para colposcopia y Patología Cervical.
CNPI	Comité Nacional de Práctica de Inmunizaciones
DNA	Acido desoxirribonucleico
FDA	Administración de comida y medicamentos (<i>de sus siglas en ingles</i>)
L-SIL	Lesión intraepitelial de bajo grado (<i>de sus siglas en ingles</i>)
RNA	Acido ribonucleico
NIC	Neoplasia intracervical
VPH	Virus Papiloma Humano
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

Introducción. Con la creación de la vacuna contra el virus de papiloma humano en los años ochentas, se ha promovido su aplicación de manera sistemática para evitar el cáncer cervical, que es la segunda causa de mortalidad por cáncer en mujeres en edad fértil. Actualmente se desconoce el impacto de los resultados de su aplicación. Se pretendió evaluar la mejor evidencia relacionada con los resultados de la vacuna contra VPH en mujeres en edad fértil.

Metodología Se realizó una revisión sistemática de literatura incluyendo los artículos con mejor evidencia en los últimos cinco años. Los términos mesH incluyeron HPV vaccine, women, efficacy entre otros. Todos los artículos fueron clasificados por evidencia antes de ser analizados.

Resultados Se encontraron un total de 557 artículos relacionados con el tema de los cuales 21 cumplieron criterios para su selección. La mayoría de artículos fueron clasificados como evidencia II. Las causas más frecuentes de exclusión fueron por tema no acorde y título.

Discusión Los resultados de la revisión sistemática permiten definir que la eficacia de la vacuna contra VPH, tanto y la vacuna bivalente como y la cuadrivalente supera el 97% cuando se completan tres dosis. No hay reportes de eventos adversos graves, la edad de aplicación ideal es entre 9-14 años de edad.

Palabras clave: Vacuna VPH, vacuna bivalente, vacuna cuadrivalente, eficacia, mujeres.

Introduction. After the creation, in the 90s, of the vaccine against human papilloma virus, it has been promoted its application to prevent cervical cancer worldwide, because it is the second leading cause of cancer mortality in women of childbearing age. The results of its application are unknown. This study intended to assess the best evidence regarding the results of the HPV vaccine in women of childbearing age.

Methods A systematic literature review was performed including items with best evidence during the last five years. Mesh terms included HPV vaccine, women and outcomes, among other issues. All studies were classified by evidence before being analyzed.

Results A total of 557 articles were found related to the topic, from which 21 met the criteria for selection. Most articles were classified as evidence II. The most frequent reasons for exclusion were subject not consistent and title.

Discussion The results of the systematic review define the efficacy of the vaccine against HPV above 97%, for both vaccines, bivalent and quadrivalent when three doses are completed. There are no reports of serious adverse events; the ideal age for its application is 9-14 years old.

Keywords: HPV Vaccine, bivalent vaccine, quadrivalent vaccine efficacy women.

1. Introducción

Las especies pertenecientes a la familia de los papilomavirus son un grupo diverso de virus de la familia *Papillomaviridae* que bajo ciertas circunstancias pueden experimentar transformación maligna⁽¹⁾. La infección por el VPH es una de las infecciones de transmisión sexual más común⁽²⁾ y su importancia clínica radica en que este grupo de virus presenta un gran tropismo por los epitelios, e infectan predominantemente la piel y las membranas mucosas, incluida la mucosa genital. Se sabe que hasta un tercio de las citologías presentan sospecha de VPH a nivel cervical⁽²⁾. El VPH se relaciona con el cáncer cervical.

La vacuna contra VPH salió al mercado desde los años ochenta cuando, por medio de biotecnología australiana se construyeron partículas similares al virus (no infecciosas)⁽¹⁵⁾ basadas en la cápsula del mismo, y la información fue vendida a la industria farmacéutica para su comercialización. A pesar que actualmente existen dos vacunas contra el VPH, una bivalente y otra cuadrivalente, la más usada es la vacuna cuadrivalente por su protección más amplia contra los subtipos 6/11/16/18.

Hasta la fecha existen diferentes publicaciones sobre el tema tanto en mujeres como en hombres, pero no se conoce la evidencia sobre su eficacia, seroconversión, seguridad, presencia de efectos adversos con respecto a la disminución en las tasas de morbilidad y mortalidad por cáncer cervical.

2. Planteamiento del problema

El cáncer de cuello uterino, a nivel mundial es el segundo tipo de cáncer más frecuente en la mujer y “prácticamente todos los casos están relacionados con la infección genital por papilomavirus humanos VPH. Cerca de un 80% de los casos y una proporción aún mayor de las muertes por esta causa se registran hoy en países de bajos ingresos económicos...”⁽⁵⁾. América Latina y el Caribe, poseen las tasas de incidencia y mortalidad más altas del mundo⁽¹⁾, generalmente 20 por cada 100.000 mujeres y 25 por 100.000 respectivamente (siendo superado por África oriental y Melanesia), en donde las más afectadas se encuentran entre los 35 -54 años.⁽⁶⁾

Existen más de 100 tipos conocidos de papilomavirus, aproximadamente 40 de ellos infectan y el región anogenital. Se ha estimado que entre el 50 y el 80% de las mujeres pueden contraer la infección a lo largo de su vida, pero la mayoría de ellas son asintomáticas y resuelven espontáneamente. Aquellos casos de infección persistente pueden progresar a cáncer cervicouterino. Se sabe que existen 19 subtipos llamados de “alto riesgo oncogénico”

A pesar de las extensas campañas a nivel mundial, hasta la fecha no hay consenso en cuanto a las tasas de seroconversión y presencia de efectos secundarios por la vacuna, al igual que la edad óptima de aplicación, pues los resultados han sido contradictorios.

Se pretende actualizar la evidencia disponible hasta la fecha para evaluar los resultados de la vacuna contra VPH en mujeres en edad fértil, tanto de la vacuna bivalente como la cuadrivalente.

Pregunta de investigación

¿Cuál es el impacto en los resultados obtenidos con la vacuna del virus del papiloma humano en mujeres en edad fértil, teniendo en cuenta la mejor evidencia disponible en la literatura?

3. Justificación

La vacunación masiva contra el VPH supone una reducción en los índices de morbimortalidad por el cáncer cervical, mediante la disminución de la aparición de las verrugas.

La prevención de esta infección puede reducir de manera efectiva una de las causas más comunes de patología femenina, al disminuir la incidencia de cáncer genital específicamente el cervicouterino. Por medio de la evidencia clínica se pueden proponer protocolos que justifiquen la aplicación masiva y su inclusión dentro de las vacunas obligatorias durante la preadolescencia para hacer un seguimiento en los índices de esta patología a largo plazo.

El control de esta enfermedad podría generar un alto impacto en la salud femenina, no solo durante la edad fértil sino después, evitando los altos costos que genera la atención del cáncer por hospitalizaciones, hemorragia genital y desarrollo de inmunodeficiencia (propias del cáncer) para garantizar mujeres sanas y productivas en la sociedad.

Por medio del análisis de la mejor evidencia relacionada con la vacuna del papiloma humano se intenta actualizar la información disponible para ofrecer herramientas que ayuden a mejorar los índices de esta infección, siendo esta una patología prevenible.

4. Marco teórico

4.1. Generalidades sobre VPH

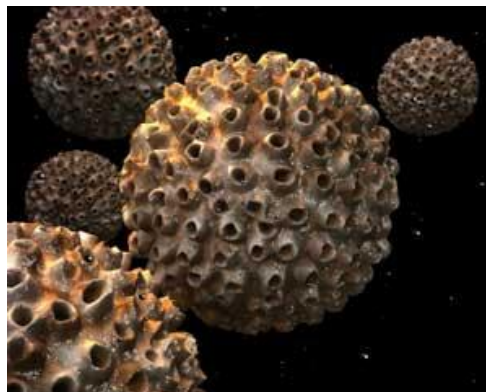
El VPH pertenece a cinco de 18 géneros de la familia *Papillomaviridae*: alfa, beta, gamma, mu y nu. Los papilomavirus se caracterizan por ser pequeños virus no envueltos que miden entre 45 a 55 nm de diámetro, con una cápsula capsodeicosáedrica de proteína.

De acuerdo al tropismo celular y a las diferentes manifestaciones clínicas del VPH se han constituido tres grupos clínico-patológicos: cutáneo, mucoso y el grupo de la epidermodisplasia verruciforme⁽¹⁾.

Actualmente se conocen más de 100 tipos diferentes⁽³⁾, pero son de gran interés el grupo con afinidad hacia las mucosas, cuyo riesgo de progresión a una transformación maligna constituye dos grupos: un subgrupo de bajo riesgo o no oncogénico que incluye los tipos virales 6,11,42,43 y 44, cuyas principales manifestaciones clínicas son los condilomas acuminados y la lesión intraepitelial de bajo grado (L-SIL)⁽⁴⁾. En contraste, en el segundo subgrupo están los virus de alto riesgo u oncogénicos que incluyen los tipos 16,18,31,33,35,39,45,51,56,58,59,67 y 68, y se asocian a todo el espectro de lesiones intraepiteliales de alto grado, tanto del epitelio escamoso como del glandular.

En el año 2008, el médico alemán Haraldzur Hausen (1936- actualmente) recibió el premio Nobel de Medicina por el descubrimiento de VPH como una causa de cáncer cervical⁽⁸⁾

Figura 1. Fotografía microelectrónica VPH



Tomado de: www.aecc.es Prevención del cáncer de cuello uterino, 2013

4.2 Epidemiología

El cáncer es una de las principales causas de muerte en todo el mundo según la OMS, afecta sin distinción alguna a toda la población, dañando cualquier sistema o tejido humano haciendo de éste “un grupo de enfermedades que tienen un común denominador: la transformación de células normales en otras que se comportan de forma peligrosa en el cuerpo humano”⁽³⁾. Así mismo, genera grandes costos económicos en los sistemas de salud en todo el mundo.

En Colombia es la segunda causa de morbimortalidad por cáncer; para el 2009, se presentaron 1.615 defunciones por cáncer de cuello uterino en Colombia⁽²⁾; de los cuales 276 casos ocurrieron en Bogotá. Así mismo, según estadísticas del Instituto Nacional de Cáncer, este evento ocupa el segundo lugar luego del cáncer de mama. En Bogotá se identifican anualmente 747 casos de este tipo de cáncer, lo que da como cálculo una tasa cruda anual 21,3 x 1000 mujeres⁽⁵⁾.

Un gran incremento en la incidencia de infección genital por VPH ocurre en la edad en que las mujeres inician su vida sexual, la gran mayoría de las infecciones por VPH no causan síntomas y en algunos casos son aniquiladas por el sistema inmune en meses⁽⁸⁾. Esta patología presenta dos picos claros: durante la adolescencia y entre los 45-55 años.

Por otro lado los subtipos de alto riesgo 16 y 18 son los responsables de 65% de los casos de cáncer cervical⁽⁹⁾. El tipo 16 causa del 41 al 54% de todos los cánceres cervicales, y también se ha asociado con cáncer de pene, ano y de cabeza y cuello⁽¹⁰⁾.

4.3 Cuadro clínico

El cuadro clínico es variable, y puede ir desde cuadros asintomáticos con resolución espontánea hasta la presentación de cáncer cervicouterino invasivo que puede causar la muerte⁽¹⁹⁾.

Las infecciones se clasifican en:

- Latentes las cuales no presentan lesiones visibles y son solo detectadas por medio de exámenes paraclínicos como la citología

- Subclínicas las cuales se diagnostican mediante la colposcopia
- Clínicas las cuales se manifiestan como condilomas acuminados en las mucosas.

Todas las modalidades de tratamiento presenta un índice alto de lesiones recidivantes, pero sus manifestaciones dependen del lugar de infección, características del huésped y el subtipo de virus⁽¹⁹⁾.

El bajo conocimiento sobre los subtipos de VPH que presenta la población nos lleva a iniciar un manejo a ciegas a todas las mujeres que presentan infección por este virus dado el alto riesgo que existe para tener una infección por un virus oncogénico.

4.4 Diagnóstico

Dependiendo del cuadro clínico que se presente, el diagnóstico más certero se realiza mediante las pruebas de tamizaje masivo como la citología. A pesar que las pruebas de tipificación de VPH son más efectivas que la citología en el tamizaje primario, estas pruebas no están disponibles de forma masiva en un sistema de salud como el nuestro.

4.4.1 Citología cervicovaginal

La citología es el estudio de células individuales que tiene el propósito de determinar anomalías morfológicas de las células examinadas que proceden de la descamación de superficies epiteliales, de líquidos corporales o se obtienen por aspiración con aguja. Antiguamente le llamaban prueba de Papanicolaou

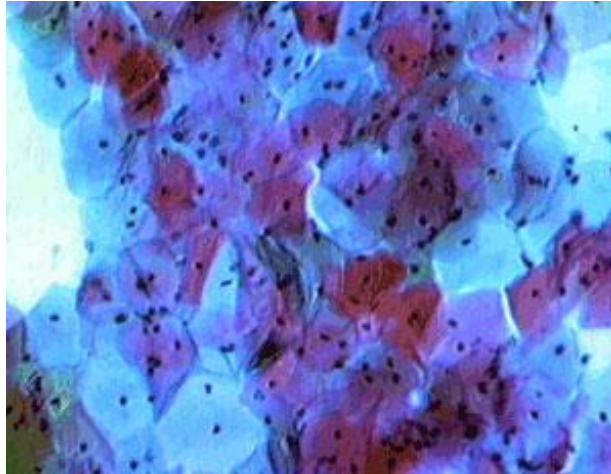
La citología cervical o cervicovaginal estudia las células exfoliadas de la unión escamo-columnar del cuello uterino y ha sido por años el principal método de búsqueda de cáncer cervicouterino, ampliamente reconocido por programas de control y prevención de cáncer como un test que ha reducido la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino.

Algunos datos indican que programas bien organizados de búsqueda citológica de cáncer, han disminuido la mortalidad por esta causa hasta en un 70%.

La principal limitación actual en cuanto al tamizaje es no poder llegar a toda la población, especialmente de bajos recursos; está demostrado que en los países en donde se hace tamizaje entre el 60 y el 75% de los cánceres de cérvix corresponden a mujeres que no han sido cribadas. Además existen limitaciones propias de este procedimiento de tamizaje como

son la dificultad para la obtención de la muestra, la naturaleza subjetiva y repetitiva de la lectura, errores de interpretación y la variabilidad interobservador⁽⁷⁾

Figura 2. *Imagen histológica de citología cervical normal*



Tomado de: “La citología” Clínica de reproducción asistida Ginecología y Obstetricia Barcelona Institut Marques. 2013

Las recomendaciones para la toma de la muestra es la obtención en la mitad del ciclo menstrual, no aplicación previa de óvulos, cremas vaginales, duchas, no relaciones sexuales 48 horas antes de la toma; en el período posparto no se debe realizar antes de haber transcurrido como un mínimo de 6 a 8 semanas después del parto, momento para el cual ya habrían sucedido los cambios reparativos necesarios en el cuello uterino; si la mujer es posmenopáusica y en frotis previos no se observaron células endocervicales o el extendido fue atrófico, puede prepararse el cuello uterino con tres semanas de tratamiento a base de una crema de estrógeno intravaginal.

Técnica

Para el procedimiento se debe preparar a la paciente en posición de litotomía, con la vejiga vacía, se realiza una inspección cuidadosa de genitales externos, introducción del espéculo con la mano no dominante en un ángulo de 45 grados, y posteriormente rotación en el tercio medio y apertura de las valvas del espéculo con especial cuidado de no traumatizar el cérvix, se valora su aspecto anotando la presencia de lesiones macroscópicas, se obtiene la muestra exocervical con la espátula de Ayres utilizando el extremo que mejor se ajusta a la anatomía, se hace girar 360° en la unión escamocolumnar por toda la circunferencia del

orificio, conservándola en contacto con todo el exocervix. Se obtiene una muestra endocervical con citocepillo, el cual se introduce en la mitad y se hace un movimiento de 180°. En caso de un conducto cervical estrecho, la inserción y extracción o el giro del cepillo por solo un cuarto de vuelta suele reunir suficientes células, ya que un giro de más 180° aumenta la posibilidad de sangrado. De igual forma el cepillo debe insertarse a lo largo del eje del cuello uterino, se extiende la primera muestra en la mitad de la placa por ambos lados de la espátula y teniendo en cuenta que el extendido no sea grueso o muy delgado, la segunda muestra del citocepillo se desenrolla sobre el portaobjetos en la dirección opuesta a la cual se obtuvo, dando vueltas al mango del cepillo, se extiende la muestra en forma circular u horizontal en la otra mitad de la placa, inmediatamente se fija con el citofijador a una distancia de 30 cm de la placa o en una mezcla de alcohol al 90% más éter durante mínimo 5 min, se debe secar la placa durante 7 min, se adjunta la placa en la caja portaobjetos al formato previamente diligenciado.

El informe de la citología cervico-uterina según el Sistema Bethesda debe incluir siempre los siguientes parámetros, en el orden que se enuncia a continuación:

- Calidad de la muestra: Satisfactoria (con o sin presencia de células endocervicales/zona de transformación) o insatisfactoria
- Categorización general: anormalidad o presencia de lesiones intraepiteliales o malignidad
- Tipo de lesión identificada (en caso de ser positiva): Microorganismos, otros hallazgos no neoplásicos (como inflamación, radiación, regeneración, atrofia y otros)
- Otros como anormalidades en células escamosas especificando si son ASC-US o ASC-H, L-SIL, H-SIL o carcinoma in situ o invasor entre otras.
- Anormalidades de células glandulares como AGC, endocervicales o endometriales
- Otras neoplasias malignas

Dentro de las limitaciones de la citología se encuentran su baja sensibilidad, falsos positivos hasta del 40%, baja reproducibilidad para lesiones de bajo grado, calidad desigual del programa, el requerimiento de políticas de estado con financiamiento sostenido debido

a los elevados costos de los programas, y la cobertura e impacto muy limitado en los países en desarrollo.

En tamizaje con citología solo los programas bien organizados han reducido la incidencia y mortalidad por cáncer cervical, se ha considerado que son difíciles de organizar y muy costosos pues requieren de un registro central para garantizar alta cobertura y seguimiento de mujeres con riesgo, un control de calidad de toma de muestra y de la citología y asegurar el tratamiento y seguimiento de las mujeres con lesiones.

Por otro lado, existe otro tipo de citología, la citología en base líquida que también es una prueba diagnóstica eficaz para el diagnóstico de todas las lesiones cervicales precancerosas. Su vial es un medio líquido el cual, al ser centrifugado elimina ciertos detritus celulares, moco cervical y sangre. Esto aumenta la sensibilidad de la prueba ⁽¹¹⁾

4.4.2 Colposcopia y biopsia

La colposcopia es un procedimiento especializado para valorar las condiciones detalladamente del cuello uterino ⁽¹²⁾. Su indicación principal es cualquier resultado positivo en la citología cervicovaginal ⁽¹²⁾. Es un procedimiento que se realiza en el consultorio, bajo la consiente autorización expresa de la paciente. Su propósito es mejorar la caracterización de la patología cervical que presente la paciente y que conllevó a un resultado alterado en las pruebas de tamizaje.

El colposcopio es un microscopio de campo estereoscópico, binocular, de baja resolución con una fuente de iluminación potente, que aumenta las características visualmente del epitelio cervical dependiendo de su reacción ante la solución salina, el ácido acético entre 3 y el 5% y una solución yodo yodurada de Lugol en pasos sucesivos.

Se cree que el ácido acético causa edema de las células epiteliales, en particular del epitelio cilíndrico y de cualquier zona de epitelio escamoso anormal, lo que causa una precipitación o coagulación reversible de las proteínas nucleares y las citoqueratinas en los casos en que se encuentran presentes cuando hay lesiones intraepiteliales (NIC) ⁽¹²⁾. Posteriormente se procede a la aplicación de una solución yodada, a lo que se le llama la prueba de Schiller, que permite que ocurra una captación de yodo por parte de los epitelios que contienen glucógeno, osea los epitelios sanos como el epitelio escamoso normal, y por tanto se tiñen

de color marrón castaño o negro después de la lugolización. El epitelio cilíndrico no capta el yodo y no se tiñe, pero cambia ligeramente de color por la capa delgada de solución yodo yodurada. Las zonas de epitelio escamoso metaplásico inmaduro pueden no teñirse con el yodo o bien teñirse de manera parcial. En los casos que hay erosión o descamación de las células epiteliales por infección del cuello, estas lesiones no se tiñen con el yodo y se mantienen claramente incoloras contra un fondo negro o caoba circundante. Las zonas con leucoplasia (hiperqueratosis) no se tiñen con el yodo. Los condilomas pueden no teñirse con yodo o, en ocasiones, teñirse de manera parcial. Por otro lado, las zonas de lesiones intraepiteliales NIC y las de cáncer invasor no captan el yodo (por su ausencia de glucógeno) y se ven como zonas gruesas de color amarillo mostaza o color azafrán.

En general se recomienda la aplicación rutinaria y sistemática de solución de lugol en la práctica colposcópica, ya que ayuda a identificar las diferentes lesiones que pueden pasar desapercibidas en el examen con solución salina y con ácido acético, así como también ayudar a delimitar la extensión anatómica de las zonas con mayor compromiso⁽¹²⁾.

Una vez que se detecta una zona de transformación anormal, debe evaluarse el área y compararla con el resto del cuello uterino. Si se encuentra cualquier otra área anormal, el colposcopista deberá decidir en ese momento de dónde tomar una o varias biopsias en sacabocado para su evaluación histopatológica⁽¹²⁾.

4.5 Tipificación de VPH

En cuanto a las pruebas de tipificación, existen algunas que pueden detectar la infección como tal, y otras que pueden detectar la relevancia clínica de esta. Se sabe que el diagnóstico certero de VPH se hace mediante estas pruebas, a pesar que los índices de la infección por el virus del papiloma humano han mejorado notablemente desde hace algunos años con el tamizaje con citología. Hoy en día existen 17 pruebas basadas en la detección de DNA, la mayor parte basadas en la detección de PCR y genotipado, las cuales permiten conocer los subtipos identificados y en menor proporción, sirven como pruebas para evaluar los componentes del virus, el RNA mensajero o sus proteínas.

Una prueba de ellas, y la más usada es la captura de híbridos 2 por PCR o también llamada genotipificación, en la cual se usa la biología molecular para detectar infección; es muy útil en programas de tamizaje. La identificación del p16 muestra células con expresión activada

de los oncogenes E₆ y E₇, mientras que la detección del RNA mensajero supone una infección. La expresión de las oncoproteínas E₆ y E₇ no solo mide la infección sino que permite la categorización de la lesión, especialmente en su estadio, si tiende a la autocuración al no detectar proteínas o si va avanzando hacia la progresión maligna.

Esta técnica tiene una alta sensibilidad clínica, mucho más alta que la citología; tiene un punto de corte de 5.000 copias para el tamizaje adecuado de VPH, y su sensibilidad es mayor al 90%. Es una prueba simple en su ejecución, es reproducible, es flexible a la variación operativa y ofrece un resultado correcto en un 99.9% con reproducibilidad excelente tanto intra como interlaboratorios; presenta un bajo riesgo de contaminación, no requiere proteínas de amplificación ni de equipos exclusivos, espacios de trabajo específicos con flujo unidireccional. Dentro de las pocas limitaciones se encuentra que algunas amplificaciones dirigidas a regiones no presentes del genoma pueden generar falsos negativos.

Esta prueba tiene 4 pasos:

- Desnaturalización de la doble cadena de ADN
- Unión con las cadenas de ARN que son específicas para esa cadena de ADN desnaturalizada.
- Nueva unión de estas cadenas ADN y ARN en un frasco o en un tubo de ensayo, el cual cuenta con un medidor fosforilado que emite unidades de radioluminiscencia
- Lectura de las unidades por parte de la cámara en forma automática

Detecta 13 tipos de VPH de alto riesgo. Por tanto este examen se puede utilizar como un filtro de los resultados que presentan lesiones indeterminadas como resultado de la citología con L-SIL, o como prueba secundaria para determinar el riesgo de oncogenicidad que presenta el virus encontrado. También en el triage de ASC-US (aprobado por muchas sociedades médicas en Norteamérica, FDA) se puede usar como tamizaje primario.

Las limitaciones de y el prueba de VPH son su baja especificidad, un valor predictivo positivo más bajo, baja utilidad en mujeres menores a 30 años debido a que las citologías con lesiones de bajo grado están comúnmente infectadas por VPH de alto riesgo.

4.6 Correlación de la terminología entre las pruebas diagnósticas

Debido a la terminología de las diferentes pruebas, la OMS creó una comparación de la terminología entre la displasia, el carcinoma in situ, NIC y sistema Bethesda para su entendimiento.

Tabla 1. Correlación entre la terminología displasia/carcinoma in situ, NIC y Bethesda

Cuadro 2.1: Correlación entre la terminología displasia/carcinoma <i>in situ</i> , NICy Bethesda			
Terminología de displasia	Terminología NIC original	Terminología NIC modificada	Sistema Bethesda Terminología LIE (1991)
Normal	Normal	Normal	Dentro de los límites normales
Atipia	Atipia colocítica, condiloma plano, sin cambios epiteliales	NIC de bajo grado	Cambios celulares benignos (infección o reparación) ASCUS/ AGUS L-LIE
Displasia o discariosis leve	NIC 1	NIC de bajo grado	L-LIE
Displasia o discariosis moderada	NIC 2	NIC de alto grado	H-LIE
Displasia o discariosis grave	NIC 3	NIC de alto grado	H-LIE
Carcinoma <i>in situ</i>	NIC 3	NIC de alto grado	H-LIE
Carcinoma invasor	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor

NIC: neoplasia intraepitelial cervical; L-LIE: lesión intraepitelial escamosa de bajo grado; (H-LIE): lesión escamosa intraepitelial de alto grado; ASCUS: Células escamosas atípicas de significado incierto; AGUS: Células glandulares atípicas de significado incierto.

Tomado de: R. Sankaranarayanan, John W. Sellors, La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intracervical: Manual para principiantes. OMS - International Agency for Research on cáncer 2003

4.7 Tamizaje y recomendaciones

Cuando se habla de tamizaje se refiere a una serie consecutiva, rutinaria y sistemática de algún procedimiento que debe ser evaluable, medible en el tiempo con mejoría en los índices de morbimortalidad. El objetivo del tamizaje es disminuir la morbilidad y mortalidad por cáncer de cérvix, al identificar lesiones que probablemente progresen a una transformación maligna, y por otro lado evitar la detección y tratamiento innecesarios de aquellas lesiones benignas que no se transforman. Es importante recalcar que no es posible prevenir todos los cánceres cervicales ya que no existe ninguna prueba de tamizaje que

tenga una sensibilidad del 100%, siempre hay un riesgo residual de cáncer tras una ronda de tamizaje.

Actualmente existen dos técnicas de tamizaje en el cáncer cervical: la citología que cuenta con más de 70 años y la prueba de tipificación de VPH.

Con el transcurso de los años se han modificado las recomendaciones de cuándo debe una mujer empezar a realizarse la citología, siendo la más vigente aquella descrita en el año de 1995 cuando se aconsejó que toda mujer a los 18 años debería iniciar a tomarse la citología con una periodicidad o al iniciar la vida sexual, independientemente de la edad ⁽¹⁰⁾

Esta recomendación se basó en que la prueba de Papanicolaou tiene una sensibilidad entre el 50 y 60%, por lo que la corta frecuencia permitiría detectar alguna alteración que no se hubiese identificado previamente.

Las guías de la Sociedad Americana del Cáncer, la Sociedad Americana para Colposcopia y Patología Cervical y las Guías Para La Prevención y la Detección Temprana De Cáncer Cervical establecen que las mujeres menores de 30 años no deberían realizar el test de VPH, sino la citología cada 3 años a partir de los 21 años de edad, porque por debajo de esta edad el cáncer es excepcional. Aquí entra la importancia de la vacuna contra VPH. También se recomienda finalizar el tamizaje con citología a los 65 años, siempre y cuando haya un resultado negativo durante diez años consecutivos o si fue llevada a histerectomía sin historia de NIC. Si la mujer ha tenido una lesión de NIC 2 el tamizaje se debe prolongar por 20 años, o también en las mujeres con antecedente NIC 2, NIC 3 o adenocarcinoma.

En el año 2006 se sugirió la prueba combinada con otra para la detección del VPH (hibridación in situ por ejemplo), con una frecuencia de cada 3 años, a partir de los 21 años en mujeres inmunocomprometidas (únicamente), sin embargo sus altos costos no permitieron su introducción en nuestro país de forma rutinaria.

Por último y con vigencia actual, las guías recomiendan hacer citología con prueba de VPH en toda mujer entre los 30 y 65 años de edad con una frecuencia de 5 años ⁽¹³⁾.

Aquellas mujeres vacunadas contra VPH se comportan igual que las mujeres no vacunadas, así que las recomendaciones permanecen iguales en ambas poblaciones ⁽¹³⁾

Tabla 2. *Recomendaciones de tamizaje y sus resultados*

Población	Método de tamizaje recomendado	Manejo de los resultados	Comentarios acerca de la tipificación de VPH
Edad menor a 21 años	No tamizaje		La prueba de VPH no debe utilizarse para el cribado o manejo de ASCUS en este grupo de edad
Edad entre 21 – 29 años	Citología cada 3 años	<p>Citología negativa, VPH negativo, ASCUS b: nuevo tamizaje con CCVen 3 años</p> <p>-VPH positivo con citología negativa:</p> <p>Opción 1: 12 meses de seguimiento con cotest</p> <p>Opción 2: Test para VPH 16 o VPH 16/18</p> <p>Si VPH 16 o VPH 16/18 (+) referir a colposcopia</p> <p>Si VPH 16 o VPH 16/18 negativo 12 meses de seguimiento con cotest.</p> <p>Cotest negativo, VPH negativo o ASC-US nuevo tamizaje en 5 años</p> <p>VPH positivo, ASC-US en citología o L-SIL o más severa referirse a las guías de ASCCP.</p>	El test de VPH no debería ser usado en este grupo de edad.
Edad entre 21 – 29 años		<p>Citología negativa o VPH negativo, ASC-US b, nuevo tamizaje con citología</p> <p>VPH positivo, ASC-US b, citología o L-SIL o H-SIL consultar guías de ASSCP⁽¹²⁾</p>	

Edad mayor de 65 años	No tamizaje		Mujeres con historia de NIC 2 o diagnóstico más severo deberían continuar tamizaje de rutina por al menos 20 años.
Posterior a histerectomía	No tamizaje		Sin historia de NIC 2 o diagnóstico más severo en los últimos 20 años aún cáncer cervical: no tamizaje
Vacunación para VPH	No tamizaje	Recomendaciones iguales a mujeres sin vacuna, por edad.	

Tomado de ASCCP Sociedad Americana para colposcopia y Patología Cervical. 2010

4.8 Fundamentos de la medición de RNA mensajero en el tamizaje

La expresión persistente de los oncogenes E₆ y E₇ es un paso necesario en la carcinogénesis inducida por el VPH, la detección de E₆ y E₇ RNA mensajero es un indicador no solo de la infección sino también de la progresión al cáncer, esto le confiere mayor especificidad que el test de VPH para las lesiones de alto grado en comparación con la detección de DNA.

En el norte de Europa se realizó un estudio llamado *Tromsø* y fue publicado en el año 2010; se hizo durante el 2006 y el 2009 en mujeres de 25 a 69 años, a quienes se les realizó prueba de Papanicolaou. Sus principales resultados fueron: 2.298 mujeres (4.7%) tenían ASC-US o L-SIL, se realizó prueba de RNA mensajero a 1.798 mujeres (78.2%), 327 mujeres (18.2%) resultaron positivas para RNA mensajero, 232 mujeres (12.9%) resultaron positivas para NIC 2 por biopsia (enero 2006-diciembre 2009), 144 mujeres (8%) resultaron positivas para NIC 3 o cáncer⁽¹⁴⁾

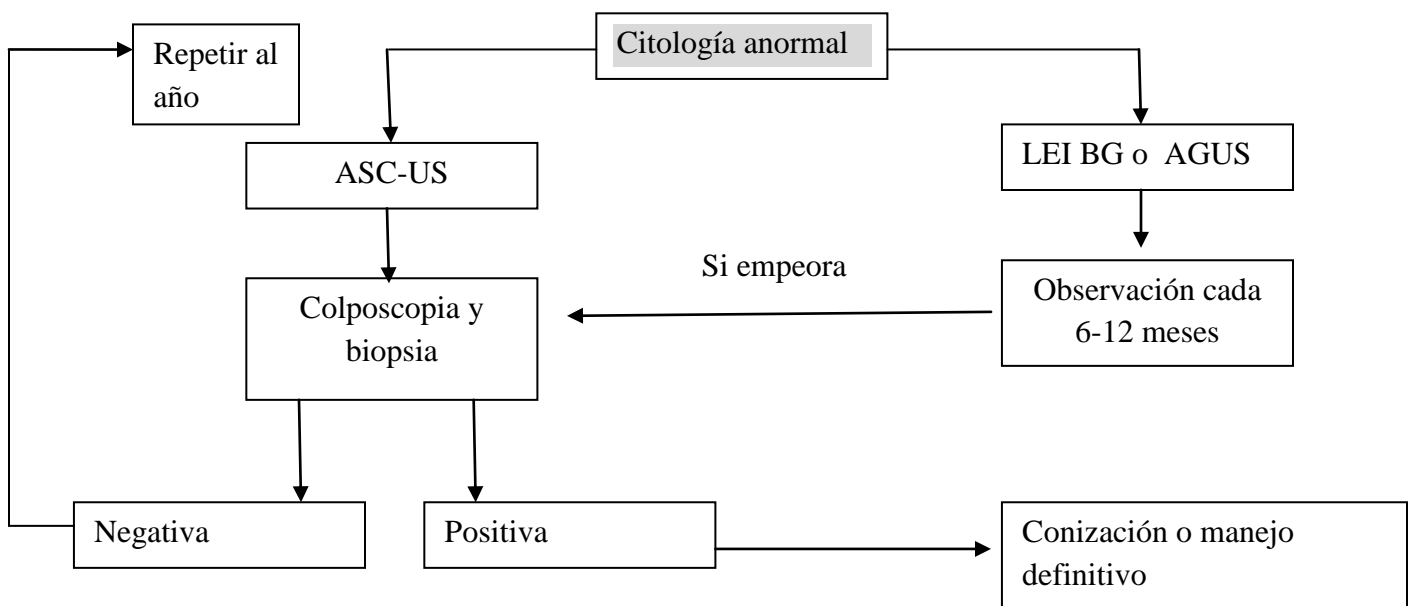
Al comparar la prueba de VPH con la prueba de ARN mensajero se considera que la prueba de VPH tiene un valor predictivo positivo de un 20% para NIC 2 con una detección del 12% utilizando la captura híbrida como test de VPH, si hacemos RNA mensajero el cual tiene un VPP del 57%; si analizamos el seguimiento de pacientes con ASC-US y L-SIL en cuanto a captura híbrida II o el estudio del RNA mensajero la sensibilidad es muy alta para los dos⁽¹³⁾. Y el prueba de VPH RNA mensajero tiene alta especificidad, alto VPP, puede usarse en mujeres menores de 30 años, porque nos identifica mujeres con lesiones activas y puede utilizarse en mujeres con NIC.

4.9 Algoritmo de manejo de pacientes con ASCUS en Colombia

El algoritmo actual en nuestro país, siguiendo las recomendaciones de la Secretaría Distrital de Salud, en todas las pacientes con ASC-US en la citología es el siguiente:

Ante cualquier resultado anormal de citología en el distrito se realiza colposcopia y biopsia. En otros lugares del mundo consideran la tipificación de ADN para VPH en toda mujer con ASC-US en citología y que sea menor de 25 años de edad⁽¹⁴⁾ (Ver figura 3). Desafortunadamente en nuestro medio no se realiza la tipificación de VPH de rutina. Por lo mismo, se pretende implementar este manejo con el fin de disminuir los costos, recursos e intereses no solo de los médicos sino de las pacientes y de esta forma mejorar la oportunidad en el diagnóstico y tratamiento de la infección por VPH, a mediano o largo plazo.

Figura 3 Conducta ante citología anormal



Tomado de: Guías de manejo Secretaría distrital de salud. 2010

Un estudio realizado en la India llamado “Sankaranarayanan” con una población de 131.746 mujeres mayores de 30 años se estudiaron 4 brazos de comparación uno fue el brazo control, lo comparó con la citología, test de VPH y la inspección visual asistida; por medio de este estudio se llegó a la conclusión que el valor predictivo positivo y la sensibilidad del test de VPH es muy superior al del Papanicolaou y habría que hacer un viraje en cuanto a las técnicas del tamizaje. Según este trabajo el riesgo de detectar NIC 2,

psoterior a una prueba de VPH negativo es extremadamente bajo a los 5-6 años, y el prueba de VPH ofrece mayor protección contra NIC 2 y cáncer invasor, en comparación con la citología convencional. En conclusión, una sola prueba de VPH fue suficiente para reducir la mortalidad por cáncer cervicouterino en comparación con imagen visual cervical y Papanicolaou.

Las ventajas de la tipificación para VPH frente a la técnica clásica de citología son evidentes en la reproducibilidad, en la automatización, monitorización, sensibilidad, valor predictivo negativo y con pequeños inconvenientes. Revisiones de 15 publicaciones de Bosch, muestran una sensibilidad de 25% por encima de la técnica tradicional de citología, colposcopia y biopsia con una disminución de la especificidad por debajo del 10 por 100.

Además la eficacia de la aplicación de esos programas de manera sistemática han permitido concluir que una prueba de VPH positivo es más sensible para predecir el desarrollo de un NIC 2 que una citología positiva; también que una prueba de VPH negativo tiene una baja posibilidad de desarrollar un NIC 2, tiene un elevado Valor predictivo negativo y aporta una reducción de la incidencia de cáncer de cérvix durante los siguientes 4-5 años, al igual que disminuye la mortalidad durante los siguientes 8 años.

Una de las grandes ventajas de esta prueba, la tipificación del VPH, es el intervalo de tamizaje cuando se realiza con la prueba de VPH habiendo obtenido una citología negativa el cual deberíamos repetir antes de los 3 años, a diferencia de las citologías que deben repetirse anualmente, ya que no hay ninguna indicación de repetir un test de VPH antes del año así sea positivo.

4.10 Vacunación contra VPH

En los años 80' comenzó a desarrollarse la vacuna contra VPH después de haber descubierto su relación con el cáncer cervical, en Estados Unidos. Posteriormente, en Australia, mediante biotecnología de punta descubrieron la forma de “construir” partículas similares al virus (no infecciosas) en 1994, quienes vendieron la idea al laboratorio Merck y Co ®.

En la actualidad existen dos vacunas contra VPH: una vacuna cuadrivalente que protege contra cuatro tipos de VPH: 6, 11, 16 y 18, llamada Gardasil ® (del laboratorio Merck &Co) y se administra en una serie de tres inyecciones en tejido muscular por un periodo de

6 meses⁽¹⁶⁾. Esta fue aprobada por la FDA para prevenir el cáncer de cuello uterino y algunos cánceres vaginales y vulvares en mujeres causados por los tipos 16 y 18 de los VPH; igualmente fue aprobada para su aplicación en hombres y mujeres para la prevención de cáncer de ano y lesiones anales precancerosas causadas por los tipos 16 y 18 de los VPH. Esta vacuna ha demostrado que previene las verrugas genitales. Se debe aplicar de rutina en hombres y mujeres de 9 a 26 años de edad.

La segunda vacuna es bivalente porque protege contra los subtipos 16 y 18, se llama Cervarix ® (del laboratorio Glaxo Smith Kline ®). También se administra en tres dosis por un periodo de 6 meses⁽¹⁵⁾.

Su verdadera efectividad contra la mortalidad con el cáncer de cérvix es desconocida⁽¹⁵⁾. Por otro lado, aunque se ha permitido su uso masivo en mujeres mayores de 9 años, hasta la fecha no se ha demostrado la protección inmunológica contra infecciones persistentes por otros subtipos de VPH. Es posible que un 30% de los casos de cáncer cervical no estén cubiertos con la vacuna⁽¹⁵⁾.

Por lo mismo es determinante que las pacientes en edad fértil continúen su esquema de tamizaje igual a que si no estuvieran vacunadas hasta completar la evidencia necesaria para suspender su realización⁽¹⁵⁾.

Los efectos colaterales más comunes reportados hasta la fecha son desmayo, vértigo, náuseas, dolor de cabeza y reacciones cutáneas⁽¹⁶⁾. Solo se ha reportado un caso de compromiso cerebral permanente en Francia con la aplicación de la vacuna en una mujer adolescente⁽¹⁷⁾.

4.11 Vacunación contra VPH en Colombia

En el año 2011 se contrató a la Universidad Nacional para realizar el estudio costo efectividad de las vacunas contra el VPH en Colombia⁽¹⁸⁾. El 3 de Mayo de 2012 se reunió con el CNPI con el objetivo de definir la introducción de la vacuna contra el Virus del Papiloma Humano (VPH) y de la Hepatitis A en el programa Ampliado de Inmunizaciones PAI. La recomendación final en consenso, para el país fue la introducción de la vacuna cuadrivalente debido al valor agregado que ésta tiene contra la protección de verrugas genitales y papilomatosis laríngea.

Revisando la literatura disponible sobre el esquema de vacunación contra VPH 0-2-6 meses por un esquema alternativo extendido que comprendía las mismas tres dosis pero con una ampliación del esquema, en un esquema de 0-6-60 meses, es decir un primer esquema hoy, una segunda dosis a los 6 meses y una tercera dosis a los 5 años.

Como parte de la estrategia nacional para reducir la morbilidad y mortalidad por cáncer de cuello uterino el Ministerio de Salud y Protección Social por recomendación del Comité Nacional de Prácticas de Inmunizaciones CNPI y en unión con la Federación Colombiana de Asociaciones de Obstetricia y Ginecología, La Sociedad Colombiana de Pediatría y la Federación Colombiana de Perinatología ha decidido incluir en el esquema único de vacunación la vacuna del Virus del Papiloma Humano cuyo esquema completo de vacunación contempla la aplicación de tres dosis.

Antecedentes al reconocimiento del Virus del Papiloma Humano como la principal causa asociada al desarrollo del cáncer de cuello uterino y sus lesiones precursoras se impulsó el desarrollo de vacunas profilácticas con el fin de evitar el desarrollo de lesiones preneoplásicas, luego de más de 20 años de investigación vacunas eficaces contra la infección por VPH lograron ser desarrolladas.

En la actualidad los dos tipos de vacunas profilácticas, es decir que previenen la infección contra el VPH, se encuentran disponibles comercialmente en el país, una de estas Gardasil de laboratorios Merck es una vacuna cuadrivalente compuesta de partículas similares al virus elaboradas a partir de proteína recombinante L1 de VPH 6, 11, 16 y 18 formulada con un adyuvante a base de hidroxifosfato de aluminio, el esquema licenciado de esta vacuna es de tres dosis que se da en los meses 0-2 y 6 y cada dosis contiene 20-40, 40-20 picogramos para vph 6,11, 16 y 18 respectivamente; la otra vacuna disponible en el mercado internacional es Cervarix, es una vacuna bivalente compuesta de partículas similares al virus (a partir de su cápsula) del virus 16 y 18, y formuladas con un adyuvante aso4 que contiene una combinación de hidróxido de aluminio y un inmunoestimulante; el esquema licenciado para la vacuna bivalente se compone de tres dosis que se dan en los meses 0-1 y 6 y cada dosis contiene 20 picogramos de partículas similares de vph 16 y 20 picogramos de partículas similares de VPH 18.

La vacunación del VPH con la vacuna cuadrivalente inició en agosto de 2012, se definió como población objeto las niñas de cuarto grado de primaria de todas las instituciones

educativas públicas y privadas que hayan cumplido 9 años de edad con un esquema de tres dosis que se dan en los meses 0-2 y 6 meses cada dosis, la implementación de la vacuna contra el cáncer de cuello uterino se inició en el mes de agosto del 2012 lanzada por la Presidencia de la República y el Ministerio de Salud y Protección Social bajo la Campaña “*que vivan las mujeres que viva la vida*”, dicha campaña contaba con el respaldo del Instituto Nacional de Cancerología, el Instituto Nacional de Salud y las sociedades académicas y científicas ya mencionadas.

4.12 Estado del arte

Desde la aprobación de las vacunas contra el VPH las agencias regulatorias en Norteamérica y en Europa múltiples países han adoptado la vacunación contra el VPH como una importante estrategia para la reducción del cáncer de cuello uterino, el interés por esta vacuna ha incentivado la investigación sobre estrategias que puedan optimizar el uso de las vacuna aumentando la cobertura y logrando una mayor eficiencia en los programas de vacunación, evidencia reciente indica que esquemas alternativos a los propuestos por los laboratorios farmacéuticos que producen las vacunas, muestran igual respuesta inmune a la observada en niñas vacunadas con el esquema original 0-2 y 6 meses y 0-1 y 6 meses, las alternativas han sido en dos aspectos: reducción del número de dosis o ampliación en el intervalo entre ellas, los países que han implementado esquemas alternativos en términos de ampliación del intervalo de las dosis 0-6 y 60 meses a niñas de 9 años son Canadá con sus estados de Quebec y British Columbia, México y Suiza⁽¹⁸⁾.

Los resultados de seguimiento de esos programas han mostrado que la respuesta inmune de las niñas que recibieron las dos primeras dosis bajo el esquema extendido presentan una respuesta inmune similar a lo observado en niñas que recibieron el esquema regular hasta 36 meses después, por otro lado la alternativa de reducción de dosis se está explorando en la India.

Actualmente cursa un estudio multicéntrico en varias provincias de ese país que tiene como objetivo evaluar la eficacia comparativa de 2 dosis vs 3 dosis de la vacuna cuadrivalente entre niñas de 10 a 18 años tomando como punto final la evaluación de las infecciones persistentes, las lesiones cervicales precancerosas y el cáncer invasor, recientemente el estudio ha informado que luego de 12 meses de seguimiento la respuesta inmune es similar

en los dos grupos. Estas experiencias han generado evidencia que sustente la modificación del esquema de vacunación en nuestro país, las experiencias en esos estudios así como los resultados de otras investigaciones han generado evidencia respecto a la modificación del esquema de vacunación tales como:

Un estudio realizado en 21 centros de Canadá y Alemania entre 2007 y 2010 con la vacuna bivalente mostró que la inmunogenicidad alcanzada con el esquema 0-6 meses no presenta inferioridad en la respuesta inmune al esquema aprobado 0-2-6 meses cuando se realiza evaluación a los 24 meses en niñas desde 9 a 14 años, en un subanálisis de un ensayo clínico aleatorizado que utiliza la vacuna bivalente realizado en Costa Rica se reporta que la eficacia contra infección persistente en mujeres que recibieron una o dos dosis es alta y similar a las mujeres que recibieron tres dosis después de un seguimiento a 4 años, igualmente en este estudio se observó que la persistencia de los anticuerpos es del 84% con un intervalo de confianza que oscila entre 50 y 96.3% con dos dosis y de 80% con el esquema de tres dosis, otro análisis de este mismo estudio indica que el título de anticuerpos contra vph 16 y 18 se mantienen altos durante 4 años no solo en mujeres que recibieron las tres dosis sino en aquellas que recibieron una y dos dosis.

Respecto a la vacuna cuadrivalente la extensión del intervalo de vacunación se basa en las siguientes evidencias científicas: un estudio realizado en niñas adolescentes en Vietnam demostró que la aplicación de la vacuna cuadrivalente en esquemas alternativos frente al estándar fue inmunogénica y bien tolerada, el uso de esquemas alternativos de dos dosis 0-3 y 9 meses y 0-6 y 12 meses comparados con el esquema estándar 0-2 y 6 meses no mostró diferencias en las concentraciones de anticuerpos, un ensayo clínico aleatorizado realizado por Dixon, en el cual se comparó el esquema de dos dosis de la vacuna cuadrivalente 0-6 meses en niñas de 9 a 13 años con el esquema estándar de tres dosis 0-2 y 6 meses en niñas de 9 a 13 años y en mujeres de 16 a 26 años no mostró diferencias significativas en la inmunogenicidad a los 7,18, 24 meses y 36 meses después de la primera dosis entre las niñas que recibieron dos dosis y las mujeres que recibieron las tres dosis del esquema estándar. Otro estudio llevado a cabo en India por Batla y colaboradores demostró que la inmunogenicidad para VPH 6,11,16 y 18 con el esquema de dos dosis fue similar a los 7 meses que la obtenida en 3 dosis entre niñas de 10 a 18 años, Oison y colaboradores en el 2007 concluyeron que la administración de una dosis extra de vacuna cuadrivalente a

los 60 meses genera una importante respuesta inmunitaria de memoria con niveles de anticuerpos que superaron a los medidos después de las primeras tres dosis.

En general los países que han modificado los esquemas han fundamentado la decisión ante la evidencia de la inmunogenicidad mantenida en el tiempo y en la evidencia que la vacuna induce a memoria inmune generándose más anticuerpos a mayor intervalo entre dosis, esta modificación ha estado acompañada de un sistema de implementación de vigilancia e inmunogenicidad de la vacuna, con el fin de determinar el momento en el que se debe administrar un refuerzo cuando el sistema de vigilancia así lo indique.

Por otra parte se ha evidenciado que la administración de dos dosis con intervalo extendido otorga ventajas operativas al permitir la inmunización de un mayor número de niñas y evitar que se presenten esquemas incompletos de vacunación; no es inusual que los países cambien los esquemas de vacunación luego de la inclusión de nuevas vacunas en los esquemas ampliados de vacunación, casos como los que realizamos con la vacuna contra el Neumococo, el cual inicialmente fue un esquema 2, 4 y 6 y el refuerzo a los 12 meses, actualmente estamos en un esquema 2, 4 y refuerzo a los 12 meses, igualmente con Hepatitis B, Hepatitis A, la cual se trabaja en dos dosis; países como Argentina que llevan aplicándola 7 años o Bogotá que lleva 3 años han demostrado que con una dosis hay una muy buena respuesta inmune, al igual que en nuestro país.

Con base en esta evidencia entonces el CNPI de Colombia en Diciembre de 2012 recomendó el esquema extendido de vacunación a los 0-6 y 60 meses, y al igual que, de manera adicional, se decidió iniciar vacunación con este mismo esquema a adolescentes desde los grados sexto a undécimo grado, con el fin de tener una mayor cobertura de la población vulnerable a la infección por el VPH; las niñas de grado quinto del 2013 que iniciaron su esquema de vacunación en el 2012 bajo el esquema convencional deben completarlo bajo este esquema de las tres dosis 0-2 y 6 meses dado que ellas recibieron la primera y segunda dosis con un intervalo de solo dos meses, las niñas a partir de 4 grado del 2013 se incluirán con el esquema de vacunación extendido 0-6 y 60 meses.

Países como México, Canadá, Chile y Suiza están iniciando esquemas alternativos que van acompañados de un riguroso sistema de vigilancia epidemiológica y estudios clínico-epidemiológicos que orientarán el monitoreo de la infección por el VPH, acciones similares se están adelantando desde el Ministerio De Salud y Protección Social

conjuntamente con el Instituto de Cancerología y el Instituto Nacional de Salud para el diseño e implementación del monitoreo y la vigilancia epidemiológica de esta importante estrategia de vacunación en las ciudades de Manizales, Girardot.

Con este panorama el Ministerio de Protección Social en el 2011 se inició la vacunación para todas las niñas de 4 grado de básica primaria, se decidió 4° y no irse por edad porque al revisar la evidencia que tenían algunos países, se encontró que la mejor cobertura de vacunación se tenían con estrategias cuando se llegaban a los colegios y no se convocaban a las niñas a los servicios de salud y se revisó en qué grado de escolaridad se encontraban las niñas de 9 años que es la menor edad a la que se puede iniciar la vacunación, se encontró que en 4 grado se concentra el 50% de las niñas de 9 años de edad, cerca del 20% de las niñas de 10 años y cerca del 10% de las niñas de 11 años , de esa forma se pudo intervenir cerca del 80% de las niñas en el 2011 a una temprana edad. Además operativamente es más fácil llegar a un grupo de niñas y adolescentes que tienen cierto sentido de cohesión, cierto nivel de amistad donde la presión de grupo juega un papel muy importante, por ejemplo si se convence a la niña representante de curso o a unas 10 niñas del curso, estas mismas van a motivar a sus compañeras de curso para que lo hagan. Esta ha sido una estrategia como una de las intervenciones más efectivas, con los padres de familia y tutores.

Con el cambio de esquema, el país hizo un esfuerzo adicional acompañados por la Presidencia de la República desde el Ministerio de Salud para que en el año 2013 se pudiera hacer una compra de vacunas adicionales y garantizar mayor cobertura y cubrir niñas desde 4 grado de bachillerato hasta grado 11, es decir que Colombia sería uno de los países del tercer mundo que tuvo la oportunidad de incluir un grupo tan grande de niñas , después de países como Australia quienes han incluido mujeres hasta los 26 años, con una inversión que le está costando al país para el año 2013 cerca de 100 millones de dólares, un gasto considerable para el país⁽¹⁸⁾.

El objetivo al introducir esta vacuna es disminuir la incidencia de cáncer cervicouterino a través de la vacunación contra el VPH, como estrategia primaria de prevención, se refiere a una estrategia primaria sin desconocer las estrategias complementarias que se deben continuar trabajando y fortaleciendo, con la vacunación se está previniendo cerca del 70% de los cánceres de cuello uterino que responden a los serotipos 16 y 18, nos queda aún un

30% de cánceres restantes, por lo tanto no se puede bajar la guardia y se debe continuar fortaleciendo las acciones para posicionar la toma de citología de cáncer de cuello uterino en todas las edades, que el protocolo dice que se debe iniciar la toma y a que esto sea una práctica rutinaria, con la vacunación no se debe olvidar del tema del cáncer cervicouterino, se debe tener presente que aún mueren mujeres por este tipo de cáncer.

También se está trabajando con las entidades territoriales para incluir niñas no escolarizadas o aquellas quienes están en condición de vulnerabilidad como población desplazada, comunidades indígenas, niñas que trabajan para poder llegar a ellas, además aquellas niñas que ya han terminado el bachillerato y tengan 15, 16 años puedan acceder a la vacuna; se está asumiendo también vacunar independiente de la edad en aquellas niñas por ejemplo que en grado 11 tienen 19 o 20 años pues la población que se incluye es desde 4 de primaria a grado 11 de bachillerato.

La meta para nuestro país ha sido vacunar al 95% de la población objeto con tres dosis de vacuna contra el vph, la cobertura para niñas de 4° grado de primaria con la primera dosis fue del 96% y del 87% para segundas dosis⁽¹⁸⁾.

Cuando se ha ido a los colegios a vacunar a las niñas y estas no se encuentran se entrega una boleta de remisión para que se acerquen a ciertos puntos que se han definido en las diferentes ciudades para que ahí le sea aplicada su dosis, de esta forma se puede garantizar un mejor seguimiento para poder identificar a aquellas niñas que en el colegio no se vacunaron y que debieron hacerlo en un IPS, esa campaña está comprometida con un sistema de vigilancia, de monitoreo y permite identificar a aquellas niñas que han quedado susceptibles y no se han podido vacunar en la oportunidad que les correspondía.

Los resultados de los estudios clínicos de mujeres de 16 a 23 años muestran claramente que ambas vacunas con un régimen de tres dosis tiene una alta eficacia profiláctica en la prevención de infecciones y lesiones precancerosas de VPH 16 y 18, la protección conferida por estas vacunas se ha demostrado hasta 8.4 años después de la vacunación para VPH 16 y 18 y 5 años de protección para la vacuna contra el VPH 6,11,16 y 18.

El Ministerio de Salud y Protección Social considerando las recomendaciones del Comité Nacional de prácticas de inmunizaciones CNPI y con base en el estudio de costo efectividad realizado por la Universidad Nacional de Colombia adoptó la vacuna cuadrivalente para ser incluida en el programa ampliado de inmunizaciones dado el valor

agregado de los subtipos 6 y 11 en la protección contra verrugas y papilomatosis laríngea⁽¹⁸⁾.

Ahora, con respecto a las pruebas de tamizaje y el protocolo actual a nivel nacional, se sabe que aunque con la citología se ha obtenido una reducción de hasta el 70 al 80% del cáncer de cérvix, se conoce que hoy en día el 80% de esta neoplasia se produce en países en donde no se han aplicado los programas de prevención. Teniendo en cuenta el tiempo que demora el protocolo actual de diagnóstico para infección por VPH, de citología, colposcopia, biopsia, se considera la posibilidad de reducir la cantidad de procedimientos en las pacientes con infección por VPH ante la disponibilidad de la tipificación, antes de la colposcopia.

La citología como seguimiento a los 3 años disminuye la tasa de incidencia acumulada de NIC 3 en 0.51% y la prueba de VPH al doble de tiempo a los 6 años disminuye la incidencia a 0.27%.

5.Objetivos

5.1 Objetivo general

Evaluar el impacto de los resultados de la aplicación de la vacuna del virus del papiloma humano en mujeres en edad fértil mediante una revisión sistemática de literatura

5.2 Objetivos específicos

- Realizar una búsqueda de artículos relacionados con la vacuna bivalente de VPH en mujeres en edad fértil
- Realizar una búsqueda de artículos relacionados con la vacuna cuadrivalente de VPH en mujeres en edad fértil
- Identificar los principales efectos adversos relacionados con la vacuna contra VPH en mujeres en edad fértil
- Obtener la mejor evidencia relacionada con la seroconversión y eficacia de las vacunas contra VPH

6 Metodología

6.1 Tipo y diseño general del estudio

Se realizó una revisión sistemática de literatura para evaluar la evidencia disponible relacionada con los resultados de la vacuna de VPH en mujeres en edad fértil. Se incluyeron todos los artículos entre 2010 y 2014 relacionados con el tema, encontrados en las principales bases de datos, se les asignó un código, fueron clasificados según la escala de evidencia y analizados en su totalidad por la investigadora principal (y asesores). Se incluyeron los estudios basados en evidencia (analíticos y experimentales) al igual que revisiones sistemáticas realizadas sobre el tema. Adicionalmente se realizó una búsqueda manual y en bola de nieve, para identificar toda la literatura hasta la fecha. Estos estudios fueron clasificados según la evidencia con la Escala de Salud Pública de Oxford para luego ser analizados y concluir la mejor evidencia relacionada con la vacuna bivalente, la vacuna cuadrivalente y comparación entre ellas con los principales resultados en las mujeres vacunadas contra VPH.

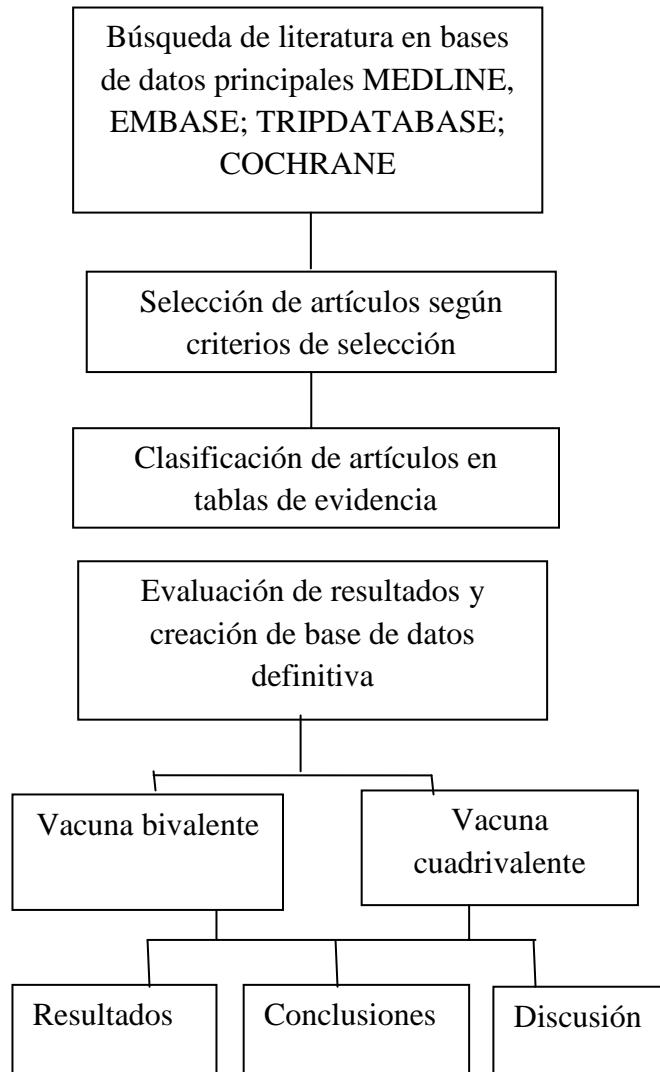
6.2 Estrategia PICOT

Tabla 4. Estrategia PICOT

P Población	I Intervención	C Comparación	O Resultados	T Tipo de estudio
Mujeres en edad fértil	Aplicación de vacuna contra VPH	No vacuna contra VPH o placebo	Seroconversión, efectos adversos, eficacia	Estudios analíticos, controlados aleatorizados y revisiones sistemáticas

Fuente: Autora 2014.

6.3 Diagrama del protocolo



6.4 Población de referencia y muestra

Población de referencia:

La población del estudio incluyó todos los artículos entre 2010 y 2014 relacionados con la vacuna contra VPH en mujeres en edad fértil teniendo en cuenta la mejor evidencia disponible hasta la fecha (debido a que la única evidencia disponible se encuentra en los últimos cinco años). Se seleccionaron los estudios con base en los siguientes criterios:

artículos que incluyeran mujeres en edad fértil con antecedente de cualquier patología cervical, vacunadas o no para evaluar los resultados de la misma. Se obtuvo información acerca del cegamiento y asignación al azar de las gestantes en cuestión.

Muestreo

Debido a la naturaleza del estudio, no se requirió el cálculo de una muestra estadística. Se incluyeron todos los artículos encontrados en las fechas establecidas basados en evidencia que cumplieran los criterios previamente establecidos

6.5 Técnicas para la recolección de información

Se realizó una búsqueda de la literatura en las principales bases de datos, Pubmed/Medline, Embase, tripdatabase y The Cochrane Central Register of Controlled Trials, durante los últimos cinco años, con los siguientes términos MesH: VPH vaccine, women, efficacy, en idioma inglés y español. Se realizó una búsqueda en literatura latinoamericana pero no arrojó ningún estudio que cumpliera criterios de inclusión (por el tipo de estudios).

Adicionalmente, se realizó una búsqueda en literatura gris, publicaciones no oficiales, y una búsqueda mensual automática mediante la identificación electrónica en el último año para evitar la pérdida de literatura relevante al tema.

6.5.1 Estrategia de búsqueda para identificación de estudios

Los siguientes términos MesH: HPV vaccine – Papillomavirus vaccine – Women - efficacy fueron cruzados en las principales bases de datos así:

("papillomavirus vaccines"[MeSH Terms] OR ("papillomavirus"[All Fields] AND "vaccines"[All Fields]) OR "papillomavirus vaccines"[All Fields] OR ("hpv"[All Fields] AND "vaccine"[All Fields]) OR "hpv vaccine"[All Fields]) AND ("women"[MeSH Terms] OR "women"[All Fields]) AND ("2010/04/09"[PDat] : "2014/04/07"[PDat])

Se usaron los siguientes límites: últimos 5 años, mujeres, tipo de estudio.

6.5.2 Bases de datos

Las bases de datos fueron consultadas mediante los metabuscadores de la Universidad del Rosario:

- Medline/Pubmed
- EMBASE
- Tripdatabase (con licencia gratuita)
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

Adicionalmente se realizó una búsqueda en literatura gris (en google académico) para evitar la pérdida de información relacionada con el tema, al igual que en formato de bola de nieve. La búsqueda en literatura latinoamericana (BVS LILACS) no arrojó ningún estudio que cumpliera criterios de inclusión.

6.5.3 Identificación de estudios

Una vez leídos la totalidad de los artículos, los que cumplieron criterios de inclusión fueron clasificados por evidencia. Se construyó un flujograma con el número de artículos incluidos y excluidos documentando las causas. A estos artículos se extrajo título, autor o autores, año de publicación, revista, tipo de estudio, resultados, observaciones, y población.

6.6 Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- Estudios tipo revisiones sistemáticas de literatura
- Investigaciones originales con nivel de evidencia III o menor.

Con referencia a la población de mujeres a incluir en los estudios evaluados se escogieron aquellos con:

- Mujeres entre 8 – 45 años de edad

- Con o sin patología cervical diagnosticada (incluida ASCUS, NIC o infección persistente)
- No distinción de comorbilidades
- Mujeres vacunadas contra VPH

Criterios de exclusión

- Estudios descriptivos, reportes de un caso, narraciones, monografías, trabajos de grado, cartas al editor, revisiones de la literatura
- Estudios repetidos en diferentes bases de datos

Con respecto a la población en estudio:

- Mujeres con diagnóstico de cáncer cervical previo.
- Mujeres embarazadas
- Mujeres con VIH

Criterios de eliminación

- Género masculino

6.7 Desenlaces medibles

Edad de aplicación: Hace referencia a la edad de aplicación de la vacuna en los estudios incluidos, en años cumplidos

Efectos adversos: Se refiere a cualquier evento o situación no deseadas posterior a la aplicación de la vacuna (Gardasil® o Cervarix®) como dolor en sitio de punción, náuseas, vómito, prurito, inflamación o incluso compromiso pulmonar o cerebral.

Presencia de lesión o patología cervical: Incluye cualquier patología en cérvix, como lesiones de alto o bajo grado, neoplasias.

Seroconversión: Es la presencia de anticuerpos específicos con VPH posterior a la aplicación de la vacuna mediante la medición de los títulos séricos.

6.7 Control de errores y evaluación de estudios incluidos

Se realizó una revisión exhaustiva sobre el tema en las diferentes bases de datos, dos revisores llevaron a cabo la evaluación de los estudios. Las discrepancias se resolvieron por consenso.

Se intentó evitar el sesgo del investigador al incluir toda la evidencia disponible sobre el tema y no solamente aquellos con resultados más favorables.

El sesgo de publicación se controló realizando la búsqueda en diferentes bases de datos utilizando términos mesH, al igual que la búsqueda manual y en bola de nieve posterior a la lectura de cada uno de los artículos que cumplieron criterios para su selección.

6.8 Plan de análisis

El análisis de los datos constó de dos partes. Inicialmente los datos se recolectaron por parte de la investigadora y asesores. Se incluyeron los datos de número de codificación, nombre del autor, año de publicación, revista, tipo de estudio, nivel de evidencia, resultado, observaciones y número de pacientes. Estos datos fueron clasificados según el tipo de vacuna aplicado (bivalente o cuadrivalente) o la comparación de ambas en los estudios sobre la vacuna de VPH en mujeres en edad fértil.

Posteriormente los estudios que cumplieron criterios de inclusión, fueron clasificados en tablas de evidencia, siendo analizados según la clasificación de la evidencia de US Agency for Healthcare Research and Quality. Se analizaron los estadísticos individualmente y en conjunto con el fin de encontrar la mejor evidencia relacionada con el tema.

Tabla 3. *Escala para evaluar la evidencia en la lectura crítica de literatura*

Clasificación de las recomendaciones en función de nivel de evidencia disponible

Ia	La evidencia científica procede de meta análisis de ensayos clínicos controlados y con asignación aleatoria
Ib	La evidencia científica procede de al menos un ensayo clínico controlado y con asignación aleatoria
IIa	La evidencia científica procede de al menos un estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin asignación aleatoria
IIb	La evidencia científica procede de al menos un estudio cuasi experimental, bien diseñado
III	La evidencia científica procede de estudios descriptivos no experimentales,

	bien diseñados como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles
IV	La evidencia científica procede de documentos y opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio

Tomado de: US Agency for Healthcare Research and Quality Oxford University

6.9 Extracción de los datos

Una vez llevada a cabo la extracción de datos y lectura de la totalidad de los artículos escogidos, se extrajeron los datos sobre los siguientes aspectos:

1. Diseño del estudio.
2. Revista y año de publicación
3. Tipo de desenlace relacionado con la aplicación de la vacuna contra VPH
4. Inclusión de los participantes:
 - a. Edad de aplicación de la vacuna
 - b. Tipo de vacuna aplicada
 - c. Número de pacientes que entraron en el estudio
 - d. Eventos adversos por la vacuna
 - e. Seroconversión y/o eficacia de vacuna

Cuando faltaron datos en un estudio publicado, se aclaró la observación en la tabla de resultados

7. Aspectos éticos

Este estudio se realizó de acuerdo a los principios declarados en la 18ª Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964). De acuerdo a la resolución 008430 del Ministerio de la Protección Social de Colombia, este estudio corresponde a una investigación sin riesgo ya que la información se recolectará de artículos y no se realizó intervención directa sobre ninguna población

Por ser una revisión sistemática de literatura no fue necesario presentarlo ante comité de ética e investigación, pero si cuenta con el aval de la Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario.

8. Aspectos administrativos

8.1 Cronograma

RESULTADOS										
		Fecha de ejecución de la actividad								
Actividad	Responsable	Enero – jun. 2011	Junio – dic. 2011	Enero – junio 2012	Julio – diciembre 2012	Enero – marzo 2013	Abril – junio 2013	Julio - Octubre 2013	Noviembre - Dic. 2013	Enero – Abril 2014
1. ALISTAMIENTO PARA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO										
Revisión bibliografía y propuesta de investigación	Andrea Belalcázar									
Anteproyecto	Andrea Belalcázar									
Revisión de anteproyecto y ajustes según correcciones pertinentes.	Andrea Belalcázar									
2. EJECUCION PROYECTO										
Inicio de la búsqueda de artículos y lectura de los mismos	Andrea Belalcázar									
Elaboración de la tabla de resultados	Andrea Belalcázar									
3. PROCESAMIENTO DE DATOS, ANALISIS Y RESULTADOS										
Clasificación de artículos por evidencia	Andrea Belalcázar									
Extracción y análisis de los datos	Andrea Belalcázar									
Presentación de resultados, discusión y conclusiones del estudio	Andrea Belalcázar									
4. DIVULGACION										
Redacción de trabajo de grado	Andrea Belalcázar y Asesores									
Revisión de trabajo de grado	Universidad del Rosario									
Presentación de informe final	Andrea Belalcázar									

8.2 Presupuesto

No hay potenciales conflictos de interés, no se recibió financiación externa. Todos los recursos provienen de recursos propios. Se requirió el acceso continuo a la red para obtención de literatura y un ordenador para el almacenamiento, organización y construcción del texto y las bases de datos necesarias para la obtención de resultados y conclusiones.

RUBROS		Valor	SUBTOTAL
Personal		Recursos propios	
Materiales		\$ 300.000,00	\$ 300.000
Material bibliográfico		\$ 500.000,00	\$ 500.000
Servicios técnicos		\$ 100.000,00	\$ 100.000
Mantenimiento		No financiable	
Software		\$ 1.000.000,00	\$ 1.000.000
MATERIALES	JUSTIFICACION	Valor	SUBTOTAL
Equipo portátil HP	Trabajo completo	\$1.800.000	\$1.800.000
Impresora	Informes y trabajo	\$ 280.000	\$280.000
Papelería	Informes	\$ 300.000,00	\$ 300.000
Cartuchos tinta	Informes	\$ 180.000	\$ 180.000
Cds	Informe de proyectos	\$ 50.000,00	\$ 50.000
BIBLIOGRAFIA		Valor	SUBTOTAL
Búsqueda de base de datos		\$ 300.000,00	\$ 300.000
Total		\$ 300.000,00	\$300.000
OTROS		Valor	SUBTOTAL
Transporte reuniones con asesores		\$100.000	100.000
Otros gastos		\$ 100.000	\$ 100.000
		TOTAL	\$5.310.000

8.3 Organigrama

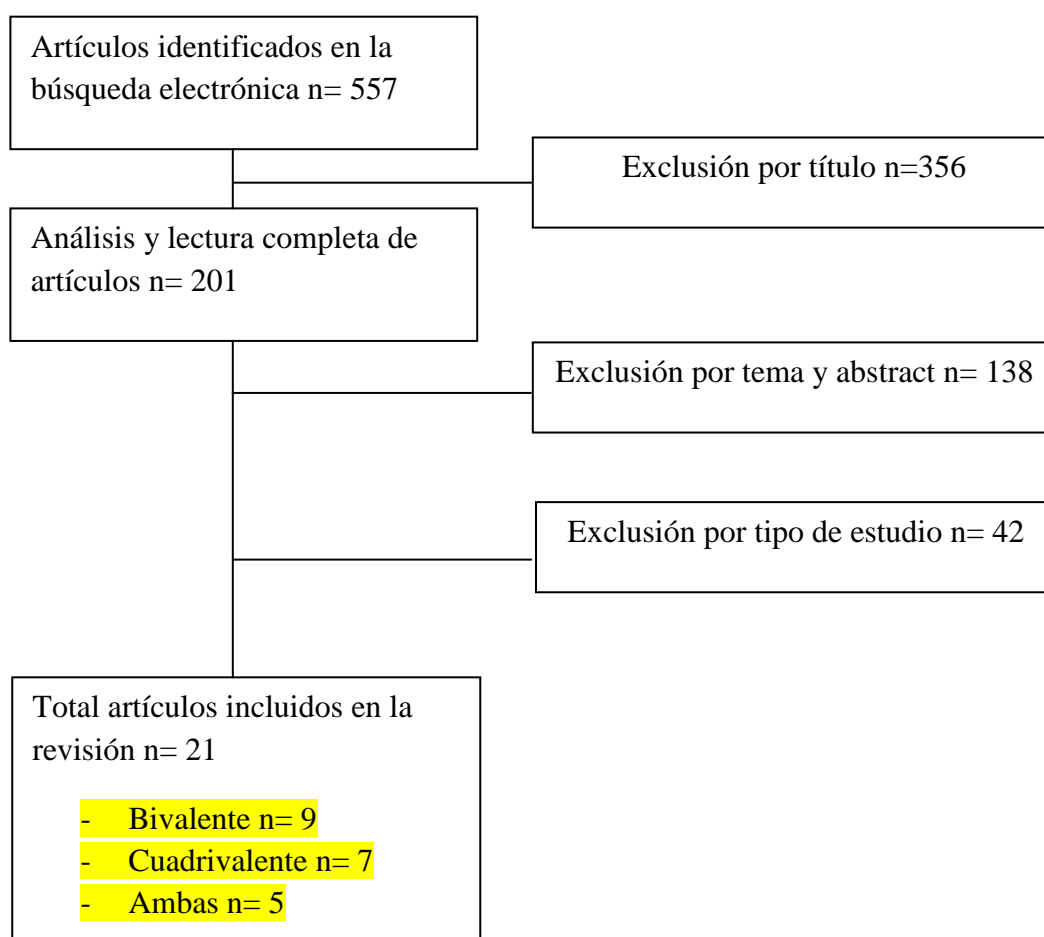
Figura 2. Organigrama del estudio



9. Resultados

La búsqueda arrojó un total de 557 artículos relacionados en revistas indexadas, 661 en literatura gris y 1 en formato bola de nieve, de los cuales 21 cumplieron criterios de inclusión.

Figura 3. Diagrama de filtros



La búsqueda se realizó en diferentes bases de datos, (Ver tabla 4) en las principales médicas disponibles como son: Medline/Pubmed, tripdatabase, Cochrane, EMBASE. Se identificaron los artículos por tipo de evidencia y tema analizado para proceder a su lectura crítica.

Tabla 4. *Relación de artículos por base de datos*

Base de datos consultada	Total artículos encontrados	Total de artículos seleccionados
Pubmed/Medline	221	14
Tripdatabase	329	7
EMBASE	6	0
Cochrane	1	1*
Google académico (literatura gris)	661	0
Búsqueda en bola de nieve	--	1

Fuente: Autora 2014

Las principales causas de exclusión de los artículos fue el tipo de artículo y tema (y abstract) no concordante con el tema a estudiar. Se encontraron dos estudios repetidos en las bases de datos Cochrane y tripdatabase* . (Ver tabla 5)

Tabla 5. *Causas de exclusión de los artículos*

Causa de exclusión	Número de artículos descartados
Por título	356
Por tipo de estudio (narraciones, editoriales, revisión de tema)	48
Tema y abstract no concordante	132

Vacuna bivalente

De 9 artículos seleccionados, 4 fueron evidencia tipo I tipo revisiones sistemáticas de literatura, 2 evidencia tipo II por estudios controlados aleatorizados y 3 estudios analíticos tipo cohorte con evidencia tipo III.

Al evaluar la seroprevalencia encontrada con la vacuna bivalente varió entre 99 – 100% hasta en un periodo de seguimiento de 2 años. La eficacia encontrada en diferentes estudios fue entre 96.9% y 99.7% para lesiones cervicales.

La tasa de reducción en el riesgo para lesiones cervicales posterior a la aplicación de la vacuna presentó un RR 1,05 (IC95% 1,01 - 1,05) en mujeres menores a 19 años y un RR 1,01 (IC95% 1,01 - 1,03) entre 20-24 años.

En cuanto a los efectos adversos reportados en los diferentes artículos, se encontró que el más común es el dolor en el lugar de la punción que ocurre en 8/10 personas, la inflamación que ocurre en 1/4 personas y la febrícula que puede ocurrir en 1/10 personas. No se reportaron alergias. En general se reporta una buena tolerancia a la vacuna con eficacia alta para prevenir NIC 2.

Otros desenlaces evaluados en los artículos, refiere que la vacuna bivalente ofrece protección cruzada con HPV 45 y 31.

No se recomienda realizar pruebas de tipificación antes de la vacunación.

En cuanto a la costo efectividad se demostró en un artículo con 100.000 niñas que con una vacunación a la edad de 12 años se previenen 646 casos en toda la vida de infección por HPV, con ganancia de 9.171 QALY. Con vacunación a los 26 años se previenen 340 casos con ganancia de 17.348 QALY. Con una vacunación a los 40 años se previenen 146 casos con una ganancia de 42.847 QALY. La vacuna no es costo efectiva a partir de los 33 años de edad.

Tabla 6. *Artículos incluidos dentro de la revisión sistemática de literatura relacionados con vacuna bivalente*

Nombre del artículo	Autores	Año de publicación	Nivel de evidencia
Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent vaccine against infection with human papillomaviruses types 16-18 in young women: an analysis of a double blinded randomized controlled trial	Pavavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmeron J, Wheeler y colaboradores	2009	Ib
Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine	Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Mosciky AB	2011	Ib

against HPV types 16 and 18: follow up from a randomised control trial	Romanowsky B , Roteli-Martins CM, Jenkins D, Dubin G.		
Cervical cancer vaccination: a new hope	Maruf Siddiqui	2011	Ia
Declining genital warts in young women in England associated with HPV 16/18 vaccination: an ecological study	Howeel jones R, Soldan K, Mesher D, Williams T, O Noel G, Hughes G.	2012	III
Efficacy of the HPV 16/18 AS04 adjuvanted vaccine against low risk HPV types : PATRICIA randomized trial: an unexpected observation	Szarewski, Skinnner R, Garland S, Romanowsky B, Schwars T, Apter D et al.	2012	III
Incremental cost-effectiveness evaluation of vaccinating girls against cervical cancer pre and post sexual debut in belgium	Demarteau N, Van Krieking G, Simon P	2013	III
Vaccinating women previously exposed to human papillomavirus: a cost effectiveness analysis of the bivalent vaccine	Turner H, Baussano I, Garnett G	2013	Iib
Comparison of antibody responses to human papillomavirus vaccination as measured by three assays	Hilary Robbins, Throy Kemp, Carolina Porras, Ana Cecilia Rodriguez, Mark Schiffman, Sholom Wachoider y colaboradores	2014	Iib
Efficacy immunogenicity and safety of the HPV -16 18 vaccine in healthy chinese women aged 18-25 years: results from a randomised controlled trial	Zhu FC, Chen W, Hu YM, Hong Y, Li J, Zhang YJ, Pan QJ Zhao FH, Yu JX, Yang X et al	2014	Ib

Fuente Autora 2014

Vacuna cuadrivalente

De 7 artículos se encontraron 5 con evidencia tipo II dado por estudios controlados aleatorizados y 2 artículos con evidencia tipo III por ser cohortes bien diseñados.

En cuanto a la seroprevalencia se analizó la presencia de anticuerpos neutralizadores en un estudio en mujeres vacunadas a los 9 años de edad. Se encontraron tasas altas de seroconversión y títulos de anticuerpos. Refiere no ser efectiva contra infección activa, pero si protege contra reinfección por HPV. En otro estudio se tomaron pruebas séricas de títulos contra HPV posterior a aplicación de vacuna cuadrivalente, dependiendo de la edad en dos dosis (niñas entre 9-13 años o tres dosis 16-26 años). Los títulos fueron similares a los 36

meses de aplicación de la última dosis de vacuna. Los títulos que más disminuyen son contra HPV 18 no así con títulos contra HPV16.

La eficacia de la vacuna encontrada en los artículos fue alta después de la aplicación de tres dosis, con un seguimiento de 4 años, e incluso se encontró protección cruzada contra otros subtipos de HPV. Reportan en diferentes estudios una eficacia posterior a la aplicación de la primera dosis de 76,9% (IC95% 78,1 - 94,8), con dos dosis la eficacia aumentó a 91,5%, con tres dosis a 97,4%. En otro estudio se demostró que la infección persistente por HPV cayó 87,6% (p 0,001) y la incidencia de infección por HPV-6 cayó 73,1% p 0,007 en las pacientes vacunadas. Se encontró una disminución significativa de lesiones en mujeres vacunadas 4.8/1000 vs 119/1000 personas-año con una reducción del riesgo RR 0,58 IC95% 0,58 - 0,91 con la vacuna. No hubo diferencias significativas con las mujeres que recibieron dos dosis de vacunas.

Con relación a eventos adversos, la vacuna fue bien tolerada y no se presentaron efectos secundarios en ningún reporte.

Otros desenlaces evaluados en artículos refieren que las niñas con (mínimo) un padre universitario tienen 15 veces más probabilidad de ser vacunadas antes de los 20 años de edad, comparado con niñas hijas de padres que no completaron bachillerato RR 15.4 IC95% 14,6 - 16,3. Después de los 20 años la tasa de vacunación disminuyó notablemente. La efectividad de la vacuna fue de 93% cuando se vacunan antes de los catorce años, y de 76% cuando es posterior a esta edad. Por tanto se concluyó en Suecia, que es imperativo vacunar a menor edad para maximizar el potencial de la vacuna cuadrivalente

Tabla 7. Artículos incluidos dentro de la revisión sistemática de literatura relacionados con la vacuna cuadrivalente

Nombre del artículo	Autores	Año de publicación	Nivel de evidencia
End of study safety, immunogenicity and efficacy of quadrivalent HPV (types 6,11,16,18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age.	Castellsaqué X, Muñoz N, Pitisuttihum P, Ferris D, Monsonego J, Ault K, Luna J, Myers E, Mallary S et al	2011	IIa
Spotlight on quadrivalent human papillomavirus (types 6,11,16,18) recombinant vaccine (Gardasil ® in the	McCormack PL, Joura EA	2011	IIa

prevention of premalignant genital
lesions, genital cancer and genital warts in
women

Efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6,11,16,18) vaccine (Gardasil) in Japanese women aged 16-26 years	Hiroyuki Yoshikawa, Kelko Ebihasa, Yoshiyuki Tanaka, Kilchiro Noda	2012	IIa
Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs. 3 doses in young women	Dobson S, McNeil S, Dionne M, Dawar M, Ogilvie G, Kradjen M, Sauvageau C, Scheifele D et al	2013	IIa
Impact of a population based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study	Gertig D, Brotherton J, Budd A, Drennan K, Chappell G, Saville M	2013	III
Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection	Olsson SE, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Brown DR, Koutsky LA et al	2013	IIa
Quadrivalent human papillomavirus vaccine effectiveness: a Swedish national cohort study	Leval A, Herweijer E, Ploner A, Eloranta S, Fridman S J, Dillner J, Young C, Netterlid E, Sparen P et al	2013	III

Comparación entre ambas vacunas

De cinco artículos que compararon la eficacia (y otros resultados) entre las dos vacunas se encontraron 3 con evidencia II dada por estudios aleatorizados controlados y 2 con evidencia tipo I dada por revisiones sistemáticas de literatura.

En cuanto a la seroconversión se encontró en un estudio que todas las pacientes, el 100%, presentaron seroconversión neutralizando anticuerpos contra HPV 16 y HPV 18 con la vacuna bivalente. Dos pacientes no presentaron seroconversión con la vacuna cuadrivalente. La memoria inmunológica fue mayor con Cervarix que con Gardasil a los 7 meses de haberse aplicado la vacuna. En otro estudio se encontró que los títulos para HPV 16-18 fueron significativamente más altos con la vacuna bivalente que con vacuna cuadrivalente 2.4 vs 7.7 (p 0,000); lo que supone mayor tiempo de protección. La

positividad IgG específica en secreciones cervicovaginales no fue diferente entre ambas vacunas. Ambas vacunas fueron bien toleradas.

En cuanto al riesgo medible para infección persistente (por VPH16 y VPH 18) después de la aplicación de la vacuna fue 0,06 IC95% 0,04 - 0,09. El riesgo de NIC2 fue 0,04 IC95% 0,01 - 0,11. Otro estudio reportó un riesgo para infección por HPV-16 de RR 0.47 IC95% 0,36 - 0,61, para HPV 18 es RR 0,16 IC95% 0,08 - 0,34; y para HPV 31, 33,45 y 52 fue RR 0,79 IC95% 0,67 - 0,92

Con relación a los efectos adversos se encontró en un estudio multicéntrico con más de 30.000 mujeres que los únicos efectos adversos fueron prurito y dolor en lugar de la punción con Cervarix® mas no con Gardasil®. En general todas las vacunas, bivalentes y cuadrivalentes son bien toleradas y seguras contra papiloma virus, y eficaces para prevenir infecciones persistentes y lesiones cervicales en mujeres jóvenes. Se requieren estudios a largo plazo, pero el potencial de las mismas aparentemente es muy positivo.

Por último, un grupo de investigadores realizó un seguimiento de la aparición de lesiones cervicales por dos años, comparando ambas vacunas, bivalente y cuadrivalente. La vacunación en general previno 7.976 de casos de alteraciones en CCV, 601 casos de NIC y 295 de cáncer cervical. Adicionalmente la vacuna cuadrivalente previno 25.848 casos adicionales que la vacuna bivalente no hizo. Con respecto a los costos, la vacunación masiva contra VPH evita un costo total de 2,385,354 euros-año.

Tabla 8. *Artículos incluidos dentro de la revisión sistemática de literatura relacionados con la comparación entre vacuna bivalente y vacuna cuadrivalente*

Nombre del artículo	Autores	Año de publicación	Nivel de evidencia
Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix ® and Gardasil ® human papillomavirus cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years	Mark Einstein, Mira Baron, Myron Levin, Archana Chatterjee, Robrt Edwards, Fred Zepp, Isabelle Carletti et al	2010	IIb
Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus 16-18 vaccine and HPV 6,11,16,18 vaccine. Follow up from 12-24 months in a randomized study of healthy women aged 18-45 years	Mark Einstein, Mira Baron, Myron Levin, Archana Chatterjee, Bradley Fox, Sona Scholar, Jeffrey Rosen et al	2011	IIa
Cost-consequences evaluation between bivalent and quadrivalent HPV vaccines in	Capri S, Gasparini R, Panatto D, Demarteau N	2012	IIa

Italy: the potential impact of different cross
protection profiles.

Efficacy and safety of human papillomavirus vaccine for primary prevention of cervical cancer: a review of evidence from phase III trials and national programs	Parta Basu, Dipanwita B, Priyanka S, Chandrani B, Jaydip B	2013	Ia
Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis	Lu B Kumar, Castellsague, Giuliano AR	2014	Ia

10. Discusión

Los virus de la familia papilomavirus humano, tienen una alta importancia clínica debido a su potencial transformación maligna y su tropismo por las mucosas⁽¹⁾ especialmente son ciertos subtipos de alto riesgo oncogénico como son 16,18,31,33,35,39,45,51,56,58,59,67 y 68. En los años ochentas un grupo de investigadores en Australia descubrió la forma de construir “partículas similares al virus” (VPL) mediante biotecnología, las cuales tienen un potencial beneficioso para la creación de la vacuna contra el VPH. En el año 2008 el médico alemán Haraldzur Hausen ganó el premio Nobel de Medicina por el descubrimiento de VPH como causa de cáncer cervical⁽⁸⁾.

A partir de esta información se desarrollaron dos vacunas, con especial énfasis en los subtipos oncogénicos que podrían estar relacionados con el cáncer de cérvix, los subtipos 6/11/16/18; una vacuna bivalente (contra VPH 16-18) y otra vacuna cuadrivalente (contra VPH 6-11-16-18). Los programas de prevención contra cáncer de cuello uterino fueron dirigiendo su interés hacia los resultados con la aplicación de estas vacunas en niñas pre y adolescentes, más allá de las pruebas de tamizaje como la citología, que se extiende de forma masiva a todas las mujeres.

El cáncer de cuello uterino es el segundo cáncer más frecuente en mujeres, después del cáncer de mama y se considera que los subtipos 16 y 18 son los responsables del 65% de los casos⁽⁹⁾. En Colombia se identifican 21.3/1000 mujeres año con esta patología según estadísticas de Instituto Nacional de Cáncer⁽⁵⁾.

Como parte de la estrategia nacional contra la reducción del cáncer de cérvix en nuestro país, a partir del 2012, se decidió incluir la vacuna del virus de Papiloma Humano con un esquema de tres dosis de aplicación de la vacuna cuadrivalente por su valor agregado contra mayor cantidad de subtipos, en niñas entre 9-14 años de edad, en cuarto grado de educación básica primaria. Esta estrategia es similar a otros países como Canadá, Alemania o Australia donde los esfuerzos para reducir la morbimortalidad en mujeres sustentan la aprobación de esta vacuna por la clara disminución de la presencia de lesiones cervicales y consiguiente disminución en el riesgo de la aparición de las mismas, una vez inician su vida

sexual. De todas maneras no es posible desmeritar el esfuerzo constante a través del tiempo que se ha realizado mediante la citología cervicovaginal como método de tamizaje en el país, que ha mostrado una reducción en la mortalidad por cáncer hasta en un 70%⁽⁵⁾.

Los resultados de la presente revisión sistemática demuestran una eficacia de la vacuna por encima de 97% después de la aplicación de tres dosis, incluso hasta un periodo de cinco años posteriores a la última dosis. Estos resultados son concordantes con ambas vacunas, la vacuna bivalente y la vacuna cuadrivalente. Incluso se ha logrado demostrar una eficacia hasta del 70% con tan solo la primera dosis de la vacuna, medidos por medio de la titulación de anticuerpos neutralizantes y seroconversión al mes de su aplicación. Reportan en diferentes estudios una eficacia posterior a la aplicación de la primera dosis de 76,9% (IC95% 78,1 - 94,8), con dos dosis la eficacia aumenta a 91,5%, con tres dosis a 97,4%.

Al evaluar la seroprevalencia con la vacuna bivalente varió entre 99 – 100%, siendo su eficacia entre 96.9% y 99.7% para lesiones cervicales. La seroprevalencia con la vacuna cuadrivalente, fue publicado en otro estudio en la revista JAMA, en la cual se dividieron dos grupos para la aplicación de dos o tres dosis teniendo en cuenta la edad de las pacientes: dos dosis a las niñas entre 9-13 años y tres dosis a mujeres entre 16-26 años. Después de un seguimiento de 36 meses, se encontró que los títulos fueron similares en ambos grupos. Llamó la atención que los títulos que presentaron una disminución más marcada fueron aquellos contra HPV 18 y no así con los títulos contra HPV16.

En general, al comparar los títulos para los diferentes subtipos de HPV se encontró que los títulos para HPV 16-18 fueron significativamente más altos con la vacuna bivalente que con vacuna cuadrivalente 2.4 vs 7.7 (p 0,000); lo que supone mayor tiempo de protección con la vacuna bivalente. La positividad IgG específica en secreciones cervicovaginales no fue diferente entre ambas vacunas.

En cuanto al riesgo medible para infección persistente (por VPH16 y VPH 18) después de la aplicación de la vacuna fue 0,06 IC95% 0,04 - 0,09. El riesgo de NIC 2 fue 0,04 IC95% 0,01 - 0,11. Otro estudio reportó un riesgo para infección por HPV-16 de RR 0.47 IC95% 0,36 - 0,61, para HPV 18 es RR 0,16 IC95% 0,08 - 0,34; y para HPV 31, 33,45 y 52 fue RR 0,79 IC95% 0,67 - 0,92. Todos con resultados estadísticamente significativos.

En otro estudio se demostró que la infección persistente por HPV cayó 87,6% (p 0,001) y la incidencia de infección por HPV-6 cayó 73,1% (p 0,007) en las pacientes vacunadas. Se

encontró una disminución significativa de lesiones en mujeres vacunadas 4.8/1000 vs 119/1000 personas-año con un riesgo RR 0,58 IC95% 0,58 - 0,91 en pacientes con la vacuna cuadrivalente. No hubo diferencias significativas con las mujeres que recibieron dos dosis de vacunas.

Con respecto a la memoria inmunológica llama la atención que la vacuna bivalente ofrece mayores tasas a largo plazo, comparada con la vacuna cuadrivalente después de un seguimiento a los 7 meses de haber completado el esquema completo de vacunación. Es posible que esto sea debido a la protección específica contra dos subtipos y no cuatro lo que puede desviar la atención del sistema inmunológico.

Aparte, los efectos adversos reportados en los diferentes artículos se centran en efectos menores, ningún evento mayor o fatal; en general ambas vacunas son seguras y bien toleradas. Se encontró en un estudio multicéntrico con más de 30.000 mujeres que los únicos efectos adversos fueron prurito y dolor en lugar de la punción con vacuna bivalente más no con la vacuna cuadrivalente. El efecto más común es el dolor en el lugar de la punción que puede ocurrir en 80% de los casos, seguido de inflamación en el sitio de punción 25% de los casos, y menos frecuente la febrícula que puede ocurrir en 10% de los casos. No se han reportado alergias. En la literatura gris se encontró un reporte de un caso ocurrido en Paris, Francia secundario a la vacuna cuadrivalente, hace aproximadamente dos meses (febrero 2014)⁽¹⁷⁾. Consiste en una niña de 15 años, sufrió una encefalomiелitis aguda posterior a la aplicación de la primera dosis de la vacuna, y posteriormente diferentes alteraciones en sistema nervioso central como parálisis fácil y paraplejia permanente; actualmente todavía el caso sigue en estudio. Infortunadamente no se encontró un reporte “formal” del mismo en la literatura indexada.

Con base en la literatura mundial, actualmente no se recomienda realizar pruebas de tipificación antes de la vacunación.

En cuanto a la costo efectividad se demostró en un artículo con 100.000 niñas que la vacunación es costo efectiva antes de los 33 años de edad, medida en QALY ganados, que varían desde 9.171 QALY a los doce años hasta 17.348 QALY a los 26 años de edad.

Por último comparando ambas vacunas, bivalente y cuadrivalente se encontró en un estudio controlado aleatorizado que la vacuna cuadrivalente previene mayor cantidad de casos de lesiones cervicales y NIC, con un cálculo aproximado de 25.848 casos adicionales

comparado con la vacuna bivalente. En nuestro país se decidió aplicar esta vacuna por medio de campañas masivas con resultados que hasta la fecha todavía no son medibles por el corto tiempo que ha transcurrido desde el inicio de esta estrategia. De todas maneras se considera que es imperativo vacunar a toda menor de edad para maximizar el potencial de la vacuna en el sistema inmunológico cuando se inicie la vida sexual activa.

Dentro de las fortalezas del presente estudio se encuentra la alta evidencia recolectada mediante el análisis de los artículos disponibles en la literatura, el rigor metodológico con el cual se realizó en diferentes bases de datos y la calidad de la información obtenida. Como limitaciones se encontró la ausencia de datos en nuestro país sobre las campañas de vacunación y especialmente literatura relacionada con el tema con datos propios que permitan reconocer el esfuerzo que se ha venido realizando para disminuir la morbimortalidad asociada a infecciones por HPV. También la ausencia de datos en Latinoamérica con estudios que soporten una alta evidencia hasta la fecha.

Con base en los resultados de la presente investigación, se obtienen unas altas expectativas a mediano y largo plazo en la reducción del cáncer cervical a nivel mundial con el advenimiento de las diferentes vacunas contra HPV. Es importante evaluar la aparición de efectos secundarios con mayor tiempo de vacunación en las mujeres en edad fértil.

11. Conclusiones

- La vacuna contra papiloma humano es segura con una eficacia por encima de 97% después de la aplicación de tres dosis con el fin de evitar la alta tasa de morbilidad (e incluso mortalidad) por cáncer cervical.
- La edad ideal de aplicación es entre 9-14 años de edad para maximizar el potencial beneficio de la misma.
- Tanto la vacuna bivalente como la cuadrivalente muestran resultados positivos en la protección contra la infección persistente y aparición de lesiones cervicales, comparada con personas no vacunadas o placebo.
- La vacuna contra papiloma humano no presenta eventos adversos serios reportados en literatura.
- Se considera que la vacunación contra VPH es una estrategia de prevención primaria y secundaria segura y eficaz contra el cáncer de cérvix.
- Se recomienda a toda mujer ser vacunada para promover la salud sexual femenina y reducir las tasas de una de las enfermedades más costosas en el país.

-

12. Bibliografía

1. David de la Fuente, Santos Gúzman y cols. “Biología del papiloma virus y técnicas de diagnóstico”. Artículo de revisión Revista Medicina Universitaria. Editorial Elsevier 2010
2. Stanley Margaret. “Pathology and epidemiology of HPV infection in females” Revista Gynecologic Oncology. Editorial Elsevier 2010
3. Doorbar, Quint y cols. “The biology and life-cycle of Human papillomaviruses” Artículo de revisión. Editorial Elsevier. Revista Vaccine 2012
4. Federico de Marco “Oxidative stress and HPV carcinogénesis” Artículo de revisión. Revista Viruses 2013
5. DANE “Defunciones por grupos de edad y sexo, según Departamento, Municipio De Residencia Y Grupos De Causas De Defunción”. Lista De Causas Agrupadas 6/67; 2008; Departamento Administrativo Nacional de Encuesta
6. PAHO PanamericanHealthOrganization. “Health and economic outcomes of HPV vaccination in 72 eligible countries” Revista Vaccine Editorial Elsevier 2008
7. Marcelino Hernandez Valencia y cols “El papanicolau para detectar cambios celulares por el papilomavirus” Temas de actualidad Revista Médica Instituto Mexicano de Seguro Social. 2013
8. Bodily Jason “Persistence of Human papilomavirus infection: keys to malignant progression” Artículo de revisión Revista Microbiology. Chicago 2011
9. Kenjiro Alonso Ojeda Ismael “Virus de papiloma humano” Escrito medline plus 2008. Modificado 2013.
10. Baseman JG, Koutsky LA (2005). «The epidemiology of human papillomavirus infections». *J. Clin. Virol.* 32 Suppl 1: pp. S16-2
11. Ricci, Perucca, Koljanin, Baeriswyl. “Citología de base líquida: revisión de la historia y los estudios al respecto”. *Rev Chil Obstet Gyn* 2004 (69)- 3 253-262. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rchog/v69n3/art14.pdf>
12. R. Sankaranarayanan, John W. Sellors La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intracervical: Manual para principiantes. OMS - International agency for research on cáncer 2003

13. ACS-ASCCP-ASCP Cervical Cancer Guideline Committee “American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer”. *Revista Cancer J Clinic*. 2012
14. Teigland Lund “Vaginal cytological smears experiences from general practitioners in Nordland” *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1991 Oct 10;111(24):2946-8
15. Instituto Nacional de Cancer “Vacunas contra los papiloma humano” 2011 . Disponible en <http://www.cancer.gov/espanol/recursos/hojas-informativas/prevencion/vacuna-VPH>
16. Susan Stork. Centers for Disease Control and Prevention. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 Years and Adults Aged 19 Years and Older — United States, 2013. *MMWR*. 2013;62(Suppl1):1-19 Disponible en <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/007436.htm>
17. Jara M. “Un tribunal médico reconoce los efectos colaterales por vacuna contra VPH”. Noviembre de 2013
18. Londoño b, Ospina MI, Garcia Londoño y cols. Ministerio de la Protección Social. Lineamientos técnicos y operativos para la vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH). Julio 2012
19. Vargas-Hernandez Victor Manuel. “Virus de papiloma humano. Aspectos epidemiológicos, carcinogénicos, diagnósticos y terapéuticos” *Ginecol Obstet Mex* 1996 Vol 64(9): 411-417

13. Anexos

Vacuna cuadrivalente

codificación	Nombre del artículo	Autores	Año de publicación	Revista	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Resultados	Observaciones	n	base de datos
1	End of study safety, immunogenicity and efficacy of quadrivalent HPV (types 6,11,16,18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age.	Castellsaqué X, Muñoz N, Pitisuttihum P, Ferris D, Monsonego J, Ault K, Luna J, Myers E, Mallery S et al	2011	British Journal of cancer	Estudio controlado aleatorizado	IIa	La eficacia de la vacuna con una dosis 76,9% (IC95% 78,1 - 94,8), con dos dosis eficacia aumento a 91,5%, con tres dosis a 97,4%. No se presentaron efectos secundarios.		3819 mujeres sin historia de exposición a HPV entre 24 - 45 años de edad.	tripdatabase
2	Spotlight on quadrivalent human papillomavirus (types 6,11,16,18) recombinant vaccine (Gardasil ® in the prevention of premalignant genital lesions, genital cancer and genital warts in women	McCormack PL, Joura EA	2011	Biodrugs	Estudio controlado aleatorizado	IIa	Se analizó la presencia de anticuerpos neutralizadores en mujeres vacunadas a los 9 años de edad. La eficacia fue alta con la aplicación de tres dosis, con un seguimiento de 4 años, e incluso se encontró protección cruzada contra otros subtipos de HPV. No es efectiva contra infección activa, pero sí protege contra reinfección	Inglaterra	8000 mujeres entre 10 - 45 años de edad.	tripdatabase

							por HPV. Se encontraron tasas altas de seroconversión y los títulos de anticuerpos.			
3	Efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6,11,16,18) vaccine (gardasil) in Japanese women aged 16-26 years	Hiroyuki Yoshikawa, Kelko Ebihara, Yoshiyuki Tanaka, Kilchiro Noda	2012	Cancer science	Estudio aleatorizado, controlado, doblemente ciego	IIa	Se evaluó la eficacia de la vacuna mediante la aplicación aleatoria de placebo o gardasil. Se realizó pruebas de dna y presencia de anticuerpos neutralizadores HPV. La infección persistente por HPV cayó 87,6% p0,001, infección por HPV 6 cayó 73,1% p 0,007 en las pacientes vacunadas. La vacuna fue bien tolerada.		1021 mujeres	pubmed
4	Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 dosis in young women	Dobson S, McNeil S, Dionne M, Dawar M, Ogilvie G, Kradjen M, Sauvageau C, Scheifele D et al	2013	JAMA	Estudio clinico aleatorizado controlado multicentrico	IIa	Se tomaron pruebas sericas de títulos contra HPV posterior a aplicación de vacuna cuadrivalente, dependiendo de la edad en dos dosis (niñas entre 9-13 años o tres dosis 16-26 años. Los títulos fueron similares a los 36		830 mujeres entre 9-14 años vs 16-26 años	pubmed

							meses de aplicación de la última dosis de vacuna. Los títulos que más disminuyen son contra HPV 18 no así con títulos contra HPV 16.			
5	Impact of a population based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study	Gertig D, Brotherton J, Budd A, Drennan K, Chappell G, Saville M	2013	Biomedcentral Medicine	Análisis de tipo cohorte	III	Se comparó la presencia de lesiones cervicales y estado de la CCV para evaluar la eficacia de vacuna entre mujeres vacunadas y no vacunadas en 5 años de experiencia. El 85% recibió 3 dosis de vacuna cuadrivalente. Se encontró una disminución significativa de lesiones en mujeres vacunadas 4.8/1000 vs 119/1000 personas-año con una reducción del riesgo RR 0,58 IC95% 0,58 - 0,91 con la vacuna. No hubo diferencias significativas con las mujeres que recibieron dos dosis de vacunas.	Australia	24871 mujeres vacunadas, 14085 no vacunadas.	pubmed

6	Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection	Olsson SE, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Brown DR, Koutsky LA et al	2013	Hum Vaccin	Estudio controlado aleatorizado	IIa	Se realizo un seguimiento por 40 meses, se comparo la seropositividad vacunadas vs placebo sin información sobre linea de base. Ninguna paciente en el grupo de vacunación presentó enfermedad genital externa, mientras que 15 pacientes del grupo placebo si la desarrollaron. Los titulos de serocnversión fueron significativamente mas altos en la población vacunada.		18174 mujeres entre 16-26 años	tripdatabase
7	Quadrivalent human papillomavirus vaccine effectiveness: a swedish national cohort study	Leval A, Herweijer E, Ploner A, Eloranta S, Fridman S J, Dillner J, Young C, Netterlid E, Sparen P et al	2013	J Natl Cancer Inst	Analitico de cohorte	III	Niñas con (minimo) un padre universitario tienen 15 veces mas probabilidad de ser vacunadas antes de los 20 años de edd comparado con niñas hijas de padres que no completaron bachillerator RR 15.4 IC95% 14,6 - 16,3. Despues de los 20 años la tasa	Suecia	124000 niñas entre 10-44 años	tripdatabase

							de vacunación disminuyó notablemente. La efectividad fue 76% con una mayor efectividad si se vacunan antes de 14 años 93%. Concluye que es imperativo vacunar a menor edad para maximizar el potencial de la vacuna cuadrivalente.			
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Vacuna bivalente

codificación	Nombre del artículo	Autores	Año de publicación	Revista	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Resultados	Observaciones	n	base de datos
1	Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent vaccine against infection with human papillomaviruses types 16-18 in young women: an analysis of a double blinded randomised controlled trial	Pavavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmeron J, Wheeler y colaboradores	2009	Lancet	Estudio aleatorizado, controlado, multicéntrico	Ib	Buena tolerancia a la vacuna con eficacia alta para prevenir NIC 2. Además ofrece protección cruzada con HPV 45 y 31. No se recomienda realizar pruebas de tipificación antes de la vacunación.		19000 mujeres entre 10-14 años	pubmed
2	Sustained	Harper DM,	2011	Lancet	Estudio aleatorizado,	Ib	.Seropositivid		393	pubmed

	efficacy up to 4.5 años of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against HPV types 16 and 18: follow up from a randomised control trial	Franco EL, Wheeler CM, Mosciky AB Romanowsk y B , Roteli-Martins CM, Jenkins D, Dubin G.			multicentrico		ad se mantuvo en el 98% para HPV 16-18 por 5 años. Eficacia 96.9% IC 81,3 - 99,9) en contra de NIC.		mujeres	
3	Cervical cancer vaccination: a new hope	Maruf Siddiqui	2011	Anwer Khan Modern Medical College Dhaka AKMMC D	Estudio original, revisión	Ia	HPV 16 y 18 son los subtipos más prevalentes, se encuentran hasta 70% de los casos de cancer cervical. Entre efectos adversos están dolor en lugar de punción 8/10 personas, inflamación 1/4 personas, febrícula 1/10 personas; no produce alergias.		1113 mujeres entre 15-25 años	pubmed
4	Declining genital warts in young women in England associated with HPV 16/18 vaccination: an ecological study	Howeel jones R, Soldan K, Mesher D, Williams T, O Noel G, Hughes G.	2012	Journal of infections diseases	Estudio analítico de cohorte	III	La reducción en las lesiones de codiloma acuminado entre 2008 y 2011 fue 13,3% en mujeres entre 16-19 años con una disminución máxima de	Tambien se obtuvo una reducción en tasas de infección por gonorrhea, chlamydia y herpes virus.	1.763,497 8 Mujeres entre 15-24 años	pubmed

							20,8% a los 17 años posterior a la vacunación. La tasa de reducción presentó un RR 1,05 IC95% 1,01 - 1,05 en mujeres menores a 19 años y un RR de 1,01 IC95% 1,01 - 1,03 en tre 20-24 años.			
5	Efficacy of the HPV 16/18 AS04 adjuvanted vaccine against low risk HPV types : PATRICIA randomized trial: an unexpected observation	Szarewski, Skinnner R, Garland S, Romanowsk y B, Schwars T, Apter D et al.	2012	Journal of infections diseases	Estudio analitico de cohorte	III	Se comparo vacuna HPV contra vacuna hepatitis A (como control). La eficacia de la vacuna a 48 meses presnto resultados moderados en el grupo vacunado contra HPV 16 y 18 más no presnto eficacia contra otros subtipos como HPV 6 o HPV 11. No se puede concluir una protección cruzada contra otros subtipos		Mujeres entre 8-19 años de edad	pubmed

							de VPH:			
6	Incremental cost-effectiveness evaluation of vaccinating girls against cervical cancer pre and post sexual debut in belgium	Demarteau N, Van Kriekinge G, Simon P	2013	Vaccine	Estudio analítico de cohorte	III	Con una vacunación a la edad de 12 años se previenen 646 casos en toda la vida de infección por HPV, con ganancia de 9171 QUALY. Con vacunación a los 26 años se previenen 340 casos con ganancia de 17348 QUALY. Con una vacunación a los 40 años se previenen 146 casos con una ganancia de 42847 QUALY. La vacuna no es costoefectiva a partir de los 33 años de edad.	100,000 niñas	pubmed	
7	Vaccinating women previously exposed to human papillomavirus: a cost effectiveness analysis of the bivalent vaccine	Turner H, Baussano I, Garnett G	2013	PLOS one	Estudio económico de costoefectividad	IIb	Se vacunaron mujeres a partir de 15 años que hubieran estado expuestas a papilomavirus . Se encontró		pubmed	

							que la aplicación de la vacuna es costoefectiva hasta los 24 años teniendo en cuenta que la vacuna cuesta cinco veces menos de los que se gana por año-quality; ofreciendo protección contra futuras infecciones.			
8	Comparison of antibody responses to human papillomavirus vaccination as measured by three assays	Hilary Robbins, Throy Kemp, Carolina Porras, Ana Cecilia Rodriguez, Mark Schiffman, Sholom Wachoider y colaboradores	2014	Frontiers in oncology	Estudio original	Iib	Con una dosis la seroprevalencia fue 100% para tipos 16 y 18, al igual que con las tres dosis en la totalidad de las pacientes. Permaneció este resultado hasta 36 meses. Poserior a esto, los niveles de seropositividad para HPV 18 fueron menores en las tres pruebas.	Costa Rica con muestras de seroconversión al inicio, 1,6 meses	51 mujeres	pubmed
9	Efficacy immunogenicity	Zhu FC, Chen W, Hu	2014	Int J Cancer	Estudio controlado aleatorizado	Ib	El principal desenlace a	China	6050 mujeres	tripdatabase

	and safety of the HPV -16 18 vaccine in healthy chinese women aged 18-25 years: results from a randomised controlled trial	YM, Hong Y, Li J, Zhang YJ, Pan QJ, Zhao FH, Yu JX, Yang X et al					evaluar fue la presencia de infeccion persistente o aparición de lesiones cervicales a 15 meses de las tercera dosis. Durante el mes 7, 99,7% de las pacientes presentaron seroconversión para HPV 16-18. La vacuna tiene el potencial para disminuir la carga del cancer cervical en China.		(3025 en cada grupo)	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	----------------------	--

Comparación de ambas vacunas

codificación	Nombre del artículo	Autores	Año de publicación	Revista	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Resultados	Observaciones	n	base de datos
1	Comparison of the immunogenicity and safety of cervarix ® and Gardasil ® human papillomavirus cervical cancer vaccines in healthy women	Mark Einstein, Mira Baron, Myron Levin, Archana Chatterjee, Robrt Edwards, Fred Zepp, Isabelle Carletti et al	2010	Human Vaccines, Landes Bioscience	Estudio ciego, analítico	Iib	Se realizó una comparación entre ambas vacunas para evaluar la inmunogenicidad y seguridad posterior a la aplicación de tres dosis. Todas las pacientes 100% presentaron seroconversion		1106 mujeres entre 18-45 años	pubmed

	aged 18-45 years						neutralizando anticuerpos contra HPV 16 y HPV 18 con vacuna bivalente. Dos pacientes no presentaron seroconversion con vacuna cuadrivalente. La memoria inmunológica fue mayor con cervarix que con gardasil a los 7 meses de haberse aplicado la vacuna. los unicos efectos adversos fue prurito y dolor en lugar de la punción con cervarix mas no con gardasil.			
2	Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus 16-18 vaccine and HPV 6,11,16,18 vaccine. Follow up from 12-24 months in a randomized study of healthy women aged 18-45 years	Mark Einstein, Mira Baron, Myron Levin, Archana Chatterjee, Bradley Fox, Sona Scholar, Jeffrey Rosen et al	2011	Human Vaccines, Landes Bioscience	Estudio ciego, aleatorizado, controlado	Iia	Se aleatorizaron para recibir vacuna cervarix o gardasil para luego realizar pruebas de seroconversión. Los títulos para HPV 16-18 fueron significativamente más altos con la vacuna bivalente que con vacuna cuadrivalente 2.4 vs 7.7 (p 0,000); lo que supone mayor tiempo de protección. La positividad IgG específica en		1106 mujeres entre 18-45 años	pubmed

							secreciones cervicovaginales no fueron diferentes entre ambas vacunas. Ambas vacunas fueron bien toleradas.			
3	Cost-consequences evaluation between bivalent and quadrivalent HPV vaccines in Italy: the potential impact of different cross protection profiles.	Capri S, Gasparini R, Panatto D, Demarteau N	2012	Centre for reviews and dissemination, University of York	Estudio controlado aleatorizado	Ila	Se realizó un seguimiento de la aparición de lesiones cervicales por dos años, comparando ambas vacunas, bivalente y cuadrivalente. La vacuna cuadrivalente previno 25848 casos adicionales que la vacuna bivalente no hizo; la vacunación previno 7976 alteraciones en CCV, 601 NIC y 295 cáncer cervical. Un costo total de 2,385,354 euros-año.	No reporto edad de aplicación de vacunas.	56,000 mujeres	tripdatabase
4	Efficacy and safety of human papillomavirus vaccine for primary prevention of cervical cancer: a review of evidence from phase III trials and national programs	Parta Basu, Dipanwita B, Priyanka S, Chandrani B, Jaydip B	2013	South Asian Journal of Cancer	Revisión sistemática de literatura	Ia	Se evaluó principalmente la eficacia de las vacunas bivalente y cuadrivalente en mujeres asiáticas teniendo en cuenta las guías de la OMS para su aplicación. El riesgo de infección persistente (por VPH16 y VPH 18)	Sur de Asia	39384 vacunadas vs 41086 no vacunadas.	tripdatabase

							fue 0,06 IC95% 0,04 - 0,09. EL riesgo para NIC 2 fue 0,04 IC95% 0,01 - 0,11.			
5	Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis	Lu B Kumar, Castellsague, Giuliano AR	2014	Centre for reviews and dissemination, University of York	Revisión sistemática de literatura	Ia	Incluyo estudios aleatorizados controlados en mujeres vacunadas contra HPV. Todas las vacunas, bivalentes y cuadrivalentes son bien toleradas, seguras contra papiloma virus y eficaces para prevenir infecciones persistentes y lesiones cervicales en mujeres jóvenes. Se requieren estudios a largo plazo, pero el potencial de las mismas aparentemente es muy positivo. La reducción en el riesgo para HPV 16 RR 0,47 IC95% 0,36 - 0,61, la reducción en el riesgo para HPV 18 es RR 0,16 IC95% 0,08 - 0,34. La reducción en el riesgo para HPV 31,33,45 y 52 fue RR 0,79 IC95% 0,67 - 0,92			Pubmed/ Cochrane

