

REVISIÓN SISTEMÁTICA

1. Facultad de Medicina Humana, Universidad de Piura, Lima, Perú
2. Clínica Angloamericana, Lima, Perú
3. Ministerio de Salud, Perú
4. Demujer, Centro de Oncología de la Mujer, Lima, Perú
 - a. Ginecólogo Oncólogo
 - b. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4114-0291>
 - c. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4680-1140>
 - d. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1489-3829>

Conflictos de interés: Gino Venegas, ha participado en la difusión de la vacuna tetravalente, nonavalente y ha sido Director de Prevención y Control del Cáncer del Ministerio de Salud del Perú.

Oscar Galdos ha participado en los estudios de las vacunas bivalente, tetravalente y nonavalente.

Financiamiento: recursos propios

Recibido: 27 julio 2020

Aceptado: 10 setiembre 2020

Publicación en línea: 30 diciembre 2020

Correspondencia:

Dr. Gino Venegas

☎ +051 998254182

✉ ginovenegas@hotmail.com

gvenegas@angloamericana.com.pe

Citar como: Venegas Rodríguez G, Jorge Nimer A, Galdos Kajatt O. Vacuna del papiloma virus en el Perú. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2020;66(4). DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v66i2286>

Vacuna del papilomavirus en el Perú Papillomavirus vaccine in Peru

Gino Venegas Rodríguez^{1,2,a,b}, Alcedo Jorge Nimer^{3,c}, Oscar Galdos Kajatt^{1,4,d}

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v66i2286>

RESUMEN

El cáncer de cuello uterino es un problema de salud pública. La vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) protege contra la infección por el VPH. Ha mostrado ser efectiva para prevenir lesiones premalignas y cáncer de cérvix, así como lesiones de la vulva, vagina, canal anal, pene y orofaringe. Forma parte del calendario nacional de vacunación, es costo efectiva en la introducción de la estrategia nacional de vacunación y es la herramienta ideal ante sistemas de salud donde la prevención secundaria no ha dado resultado a lo largo del tiempo. La implementación del programa de vacunación en Perú se inició en el 2011. Actualmente, la indicación de la vacunación es con la vacuna tetravalente a niñas del 5° grado de primaria de los colegios públicos y privados, en 2 dosis a los 0 y 6 meses. En el 2019, la cobertura fue de 87% (234 535 niñas) para la primera dosis y 78% (211 339) para la segunda dosis.

Palabras clave. Papillomavirus humano, Vacunación, Vacuna recombinante del Papillomavirus humano, *Papillomaviridae*, Perú.

ABSTRACT

Cervical cancer is a public health concern. The human papillomavirus (HPV) vaccine protects against infection with HPV. The vaccine has been shown to be effective in preventing premalignant lesions and cervical cancer, as well as lesions of the vulva, vagina, anal canal, penis, and oropharynx. It has also proven to be cost effective and supports the idea of introducing a national vaccination strategy. The HPV vaccine could be the ideal tool for health systems where secondary prevention has not been successful over time. The implementation of the vaccination program in Peru began in 2011. Currently, in Peru, the indication for vaccination is with the quadrivalent vaccines for 5th grade girls from public and private schools. It is administered in 2 doses, 0-6 months. In 2019, coverage in Peru was 87% (234 535 girls) for the first dose and 78% (211 339 girls) for the second dose.

Key words: Human papillomavirus, Vaccination, Human papillomavirus recombinant vaccine, *Papillomaviridae*, Peru.

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial se estima la ocurrencia de alrededor de medio millón de casos de cáncer de cuello uterino. Las estrategias de intervención de tamizaje en países desarrollados han mostrado tener impacto sobre la mortalidad. En Perú es la segunda causa de cáncer en mujeres, siendo un problema de salud pública⁽¹⁾. En países en vías de desarrollo, los casos no han disminuido pese a las estrategias implementadas. La herramienta de intervención durante muchos años ha sido la citología convencional. Ahora se conoce que la sensibilidad de la citología es de 50%, pudiendo llegar hasta 22,1% en escenarios reales⁽²⁾.

En América Latina, se comunica anualmente cerca de 69 000 nuevos casos de cáncer de cuello uterino y aproximadamente 29 000 muertes asociadas a esta enfermedad⁽³⁾. Las tasas de cánceres asociados al VPH han variado en el tiempo en base a cada región, disminuyendo los casos de cáncer de cuello uterino en países desarrollados mientras que la incidencia de cáncer del ano, orofaringe y vulva del tipo escamoso se han incrementado. Se estima que los VPH 16 y 18 son los responsables de más del 90% de los casos de cáncer de orofaringe, cérvix y canal anal⁽⁴⁾. En el 2015, el cáncer de orofaringe asociado al VPH fue el más frecuente en Estados Unidos, por encima del cáncer de cérvix⁽⁵⁾.



Las estrategias de intervención para cáncer de cuello uterino están basadas en:

- a. Prevención primaria con vacunas
- b. Prevención secundaria con diagnóstico y tratamiento de lesiones premalignas y cáncer en estadios clínicos tempranos.

La introducción de la vacuna contra el VPH fue en el año 2006. Para monitorear el impacto de la vacunación contra el VPH, se evalúan tres niveles en el tiempo. La primera evaluación es a corto plazo, en meses, midiendo la prevalencia de la infección con VPH y la presencia de verrugas genitales; a plazo intermedio, en años, con la reducción en la incidencia de lesiones premalignas de cérvix, vulva, vagina, ano; y, finalmente, a largo plazo, se da en décadas, con la incidencia de cáncer de cuello uterino, vulva, vagina y ano⁽⁶⁾.

METODOLOGÍA

Se realizó la búsqueda de datos en la base PUBMED con las palabras claves: HPV vaccine, cervarix, gardasil, nonavalent HPV vaccine, cervical cancer. Se accedió a los datos disponibles del Ministerio de Salud (MINSa) a través de la OGTI (Oficina general de tecnologías de la información).

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

El virus del papiloma humano (VPH), es una doble cadena de ADN con más de 120 genotipos diferentes⁽⁷⁾. Es causa de la infección de transmisión sexual más frecuente; los tipos de VPH son categorizados en bajo riesgo (tipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81) y los de alto riesgo (tipos 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56 y 58). Los de alto riesgo u oncogénicos son los que están en relación con la infección persistente del VPH, pudiendo generar lesiones premalignas y cáncer de cuello uterino, mientras que los de bajo riesgo o no oncogénicos podrían desarrollar las verrugas genitales, condiloma acuminado, papilomas y papilomatosis laríngea^(7,8).

Históricamente, se han desarrollado tres vacunas para prevenir las enfermedades asociadas al VPH.

VACUNA BIVALENTE

La administración de drogas y medicamentos de Estados Unidos (FDA) aprobó el 2009 la vacuna Cervarix, producida por Glaxo (GSK), que protege contra las infecciones del VPH 16 y 18, con resultados de eficacia próximos al 100% contra lesiones premalignas de cuello uterino y con niveles de anticuerpos que superan el 80 % frente a la infección natural, así como protección por reacción cruzada del VPH 45 y 41⁽⁸⁾.

En el estudio PATRICIA (*Papilloma Trial against cancer in Young adults*), se evaluó la eficacia e inmunogenicidad del VPH 16 y 18 en mujeres jóvenes de 15 a 25 años, encontrando que la vacunación en adolescentes antes del debut sexual ha demostrado tener impacto significativo sobre la incidencia de lesiones de alto grado⁽⁹⁾.

VACUNA TETRAVALENTE (G4) Y NONAVALENTE (G9)

La FDA aprobó en el 2006 la vacuna tetravalente producida por Merck & Co (MSD) denominada Gardasil, para prevenir la infección de los tipos virales 6, 11, 16, 18, y en el 2014, la vacuna nonavalente o Gardasil-9, que contiene proteínas específicas para L1 de VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58. La vacuna G4 ha mostrado ser segura, eficaz y efectiva, con mínimos efectos secundarios. Los primeros estudios de la vacuna G9 buscan demostrar la no inferioridad frente a la tetravalente. Para eso, se desarrolla el estudio 001 (Protocolo V503-001), un estudio fase II/III doble ciego, aleatorizado, controlado, de la vacuna G9 frente a la vacuna G4, en mujeres de 16 a 26 años de edad. Se evaluó la eficacia a los 7 meses en 14 215 participantes de 18 países, de las cuales 33,4% fueron de América Latina, incluyendo Perú con 2 centros de investigación⁽¹⁰⁾. Así también el estudio 002 (Protocolo V503-002) de fase III, el que evaluó la seguridad e inmunogenicidad de la G9 en mujeres y niños de 9 a 15 años de edad comparado con mujeres jóvenes de 16 a 26 años. Se enrolaron 3 074 participantes de 17 países⁽¹⁰⁾. Los resultados de eficacia de la vacuna G9 con respecto al PVH 31, 33, 45, 52 y 58 fue de 92,3% (IC95% 54,4 a 99,6) para lesiones de alto grado cervical, vulvar, vaginal, y 98% (IC95% 88,9 a 99,9) para cualquier tipo de enfermedad cer-



vical. La eficacia de la vacuna fue robusta para la disminución de enfermedades. La vacuna G9 redujo el número de anomalías de la prueba de Papanicolaou y procedimientos cervicouterinos relacionados con el VPH de los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58, así como los casos de NIC 2+. En el seguimiento desde los 7 meses hasta los 36 meses, la media de títulos geométricos de anticuerpos se mantuvo alta en niñas y niños de 9 a 15 años. Además, la mayoría de las niñas y niños de 9 a 15 años de edad (92,6% a 100%) mantuvieron niveles seropositivos por 60 meses en el grupo de la vacuna G9⁽¹⁰⁾.

EFICACIA

La OMS define eficacia vacunal como el porcentaje de reducción en la incidencia de la enfermedad en los sujetos vacunados respecto a un grupo que no recibe la vacuna en estudio⁽¹¹⁾. Las pacientes vacunadas con G4 tienen una alta posibilidad de seroconversión para los tipos vacunales 6,11,16 y 18 comparado con los pacientes que recibieron algún placebo o la vacuna de hepatitis A, mostrando la reducción de la tasa de infección y persistencia entre los grupos vacunados comparados con los no vacunados.

En la revisión sistemática de 6 reportes se describe menor riesgo de desarrollar condilomas genitales en población vacunada. En cada meta-análisis revisado, la vacunación de VPH muestra efecto protector para lesiones premalignas; el tamaño del efecto de protección para NIC3+ presentó RR de 0,01 (IC95, 0,0 a 0,1) y para NIC2+ con RR de 0,8 (IC95%, 0,62 a 1,02)⁽¹²⁾. La eficacia de la vacuna tetravalente es del 70% frente a lesiones pre malignas y cáncer, que se incrementa en un 20% con la vacuna nonavalente, llegando al 90%.

EFFECTIVIDAD

La efectividad vacunal es la capacidad de una vacuna de proteger contra enfermedades cuando se aplica en condiciones de campo, condiciones reales o habituales de la práctica clínica diaria de los programas de salud pública. Se debe evaluar cuando la vacuna haya mostrado previamente en un ensayo clínico controlado que la misma es eficaz⁽¹¹⁾. La evidencia colectiva de eficacia de las vacunas del VPH en las revisiones sistemáticas

y estudios controlados muestran la efectividad contra los tipos vacunales de VPH, incluyendo lesiones premalignas y lesiones benignas⁽¹³⁾.

La revisión sistemática y metaanálisis de 20 estudios ecológicos de países desarrollados (7 de la infección de VPH, 11 con verrugas ano-genitales y 2 de lesiones de alto grado) encuentra una disminución de 68% en la infección del VPH 16 y 18, y 61% de disminución en verrugas ano-genitales entre la era pre y posvacunación con vacuna bivalente y cuadrivalente en mujeres de 13 a 19 años de edad en países con cobertura de vacunación de al menos 50%⁽¹⁴⁾.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Los efectos secundarios ocurrieron entre el primer y el día quince después de la vacunación. En base al protocolo 001, se determinó que las pacientes que recibieron la G9 tuvieron más probabilidades de experimentar eventos adversos en el sitio de inyección que quienes recibieron la G4. Los eventos adversos en el sitio de inyección más comunes fueron dolor, hinchazón, eritema y prurito, la mayoría de intensidad leve a moderada. Los efectos adversos sistémicos fueron similares entre los dos grupos vacunales, G4 y G9, describiéndose en 27,2%, 37,5% y 31,4% para niñas, niños y mujeres, con la vacuna G9; los más comunes fueron cefalea (14,6%), fiebre (5%), náuseas (4,4%), mareos (3%)⁽¹¹⁾.

DOSIS Y ESQUEMAS

La vacuna inició con tres dosis de aplicación, 0-1-6 y 0-2-6 meses para cada vacuna; pero los estudios han mostrado cambios en el tiempo.

DOS DOSIS VERSUS TRES DOSIS DE VACUNA CUADRIVALENTE VPH EN MUJERES DE 9 A 15 AÑOS

La inmunogenicidad de dos dosis frente a tres dosis en función de los anticuerpos neutralizantes en mujeres jóvenes es comparable. La respuesta de anticuerpos después de la vacunación con dos dosis y tres dosis fue similar en el seguimiento de 5 años; los estudios de efectos secundarios comparando dos versus tres dosis impresionan tener muy baja diferencia entre ambas⁽¹⁵⁾. La recomendación de dos dosis para programas de inmunización primaria es por lo tanto recomendado en adolescentes de 9 a 13⁽¹⁶⁾.



INTERVALO ENTRE DOSIS DE LA VACUNA DE VPH EN MUJERES Y HOMBRE DE 9 A 14 AÑOS

La respuesta de anticuerpos con G4 es fuerte con un intervalo entre 6 a 12 meses después de la primera dosis, mientras que para menos de 6 meses tuvo respuesta moderada del nivel de anticuerpos; por lo que se sugiere que el intervalo mínimo entre ambas dosis sea de 6 meses. Los efectos secundarios fueron similares en ambos grupos.

VACUNACIÓN DE 10 A 26 AÑOS EN HOMBRES

La vacuna G4 reduce las lesiones genitales externas y verrugas ano-genitales comparadas con el control (control 36/3 081 pacientes, cuadrivalente 6/3 173 pacientes por año). Se presentó como efecto adverso mayor el dolor a nivel del sitio de aplicación.

VACUNACIÓN NONAVALENTE VERSUS CUADRI-VALENTE EN MUJERES Y HOMBRES DE 9 A 26 AÑOS

Los títulos geométricos promedio de la vacuna G9 no fueron inferiores para hombres heterosexuales en comparación con mujeres de 16 a 26 años con G9 después de 3 dosis. No se encontró diferencias entre los grupos de vacunados entre 9 y 15 versus 16 y 26 años de edad en los títulos geométricos de anticuerpos ni en la incidencia de NIC de alto grado de cérvix, vagina, vulva, adenocarcinoma *in situ* o cáncer cervical, respectivamente. Se presentaron efectos secundarios entre el 1 al día 15 después de la aplicación con G9⁽¹⁷⁾.

VACUNACIÓN VPH PARA POBLACIÓN QUE VIVE CON HIV

La tasa de anticuerpos fue alta seguida de la vacunación con bivalente o tetravalente comparada al control, y se ha mantenido elevada por los siguientes 24 meses; pero, la evidencia sobre la eficacia en esta población es limitada⁽¹⁶⁾.

DOSIS RECOMENDADA

2 dosis (0-6meses) de 9 a 14 años.

3 dosis (0-2-6meses) de 15 a 26 años.

APROBACIÓN DE LA FDA EN OCTUBRE DEL 2018

Expandir el uso de la vacuna VPH9 (Gardasil9) e incluir a hombres y mujeres de edades de 27 a 45 años.

RECOMENDACIÓN SEGÚN RESOLUCIÓN MINISTERIAL 26 DE JUNIO 2019 PARA PERÚ

- Niñas y adolescentes del 5° grado de primaria regular de instituciones educativas públicas y privadas.
- Niñas de 9 años hasta los 13 años 11 meses y 29 días, que por alguna razón no estén estudiando.
- Mujeres viviendo con VIH menores de 20 años con prueba molecular VPH negativo, podrán recibir la vacunación de acuerdo a la evaluación de su estado inmunológico, el cual está a cargo del médico especialista tratante.

VPH9 Y GESTACIÓN

Para el estudio de la vacuna G9, no se realizaron estudios específicos en mujeres embarazadas; esta debe posponerse hasta que concluya la gestación y lactancia. Pero el subanálisis posterior sobre mujeres embarazadas no indica efectos teratogénicos, ni toxicidad fetal o neonatal por G9.

TAMIZAJE EN VACUNADOS

El tamizaje en mujeres vacunadas contra el VPH es un nuevo escenario de cribado^(15,18), donde las evidencias sugieren que el tamizaje ideal debe hacerse con Test (prueba) VPH.

CONTRAINDICACIONES

- Gestación
- Lactancia
- Hipersensibilidad a la vacuna

VACUNACIÓN EN PERÚ

En el Perú, el 28 de Enero del 2011, se incorpora la vacuna contra el VPH como parte del esquema



nacional de vacunación, según la Norma Técnica de Salud N° 080-MINSA/DGSP V.02 'Norma Técnica de Salud que establece el Esquema Nacional de Vacunación', aprobado con Resolución Ministerial N°510-2013/MINSA⁽¹⁹⁾, con la vacuna recombinante bivalente a dosis 0,5 mL intramuscular, esquema de 3 dosis 0-2-6 meses. La recomendación fue para las niñas de 10 años hasta antes de los 15 años, con estrategias en población cautiva a nivel de instituciones educativas y a demanda en los establecimientos de salud.

El 22 de abril del 2015, se aprueba la Directiva Sanitaria para la administración de la Vacuna contra el Virus del Papiloma Humano (VPH), N° 064-MINSA/DGSP V.01⁽²⁰⁾, con vacuna recombinante tetravalente a suspensión blanca turbia, en vial mono dosis de 0.5 mL, por vía intramuscular esquema de 3 dosis 0-2-6 meses. Se recomendó como estrategias de vacunación a población cautiva en instituciones educativas del 5° grado de primaria, así como vacunación en establecimiento de salud o vacunación casa por casa dirigida a las niñas de 10 a 13 años.

Se debe completar el esquema de vacunación o cierre de brecha a las niñas que no hubieran concluido con las tres dosis de vacunas, durante los años 2011, 2012, 2013 y 2014, considerando el esquema de vacunación establecido en la NTS N° 080- MINSA/DGSP V.03. Esta directiva recomendaba iniciar el esquema de vacunación en las niñas del 5° grado de primaria de las instituciones públicas y privadas, según los padrones de las instituciones educativas, y la vacunación a las niñas que no se encuentren en las instituciones educativas; se debe tener como referencia la edad de 10 años. En casos excepcionales, vacunar a las niñas de 10 a 13 años que no fueron vacunadas y acuden a los establecimientos de salud a solicitar dicha vacuna⁽²¹⁾.

En referencia a la intercambiabilidad de la vacuna VPH bivalente por la vacuna VPH tetravalente, se siguió la recomendación del *Advisory Committee on Immunization* (ACIP) del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos, que sobre el tema de intercambiabilidad recomiendan: 'en caso de desconocer qué vacuna fue aplicada anteriormente o la correspondiente no estuviera disponible, podrá aplicarse cualquier vacuna para completar el esquema para proteger contra los genotipos 16 y 18'.

El 31 de agosto del 2016, se aprueba la Norma Técnica de Salud N° 080-MINSA/DGIESP-V.04 'Norma Técnica de Salud que establece el Esquema Nacional de Vacunación', con Resolución Ministerial N° 651-2016/MINSA, que establece la vacunación contra el VPH para las niñas y adolescentes mujeres del 5° y 6° grado de primaria regular de instituciones educativas públicas y privadas para niñas adolescentes de 9 a 13 años con 11 meses 29 días de población urbana y rural que por alguna razón no se encuentren estudiando; deben ser censadas y vacunadas en los establecimientos de salud y/o brigadas de vacunación⁽²²⁾. El nuevo esquema de vacunación es con dos dosis de 0,5 mL por vía intramuscular (0-6 meses). Las niñas y adolescentes que ya han iniciado vacunación con el esquema anterior (3 dosis), continuarán y completarán el esquema de vacunación o cierre de brechas, con las tres dosis de vacunas, durante los años 2011, 2012, 2013, 2014, 2015 y 2016.

El 01 de agosto del 2018 se aprueba la Norma Técnica de Salud N° 141-MINSA/2018/DGIESP 'Norma Técnica de Salud que establece el Esquema Nacional de Vacunación', con Resolución Ministerial N° 719-2018/MINSA, que deja sin efecto la Resolución Ministerial N° 651-2016/MINSA, del 31 de agosto del 2016, para las niñas y adolescentes mujeres del 5° grado de primaria regular de instituciones educativas públicas y privadas y para niñas adolescentes mujeres de 9 a 13 años con 11 meses 29 días que por alguna razón no estén estudiando⁽²³⁾.

El 29 de diciembre del 2016, se aprueba la Guía Técnica 'Guía de Práctica clínica para la prevención y manejo del cáncer de cuello uterino', con Resolución Ministerial N° 1013-2016/MINSA, que establece, como parte de la prevención primaria del cáncer de cuello uterino, la vacunación contra el VPH⁽²⁴⁾.

El 26 de Junio del 2019, se aprueba la Directiva Sanitaria N° 085-MINSA/2019/DGIESP 'Directiva Sanitaria para la prevención del cáncer de cuello uterino mediante la detección temprana y tratamiento de lesiones premalignas incluyendo carcinoma *in situ*', con Resolución Ministerial N°576-2019/MINSA, donde se deroga la Resolución Ministerial N° 1013-2016/MINSA y establece, como parte de la prevención primaria del cáncer de cuello uterino, la vacunación contra



VPH, de acuerdo a la Norma técnica de Salud N° 141-MINSA/2018/DGIESP 'Norma Técnica de Salud que establece el Esquema Nacional de Vacunación'. Las mujeres con VIH menores de 20 años y prueba molecular VPH negativo podrán recibir la vacunación de acuerdo a la evaluación de su estado inmunológico, el cual está a cargo del médico especialista tratante⁽²⁵⁾.

La meta de vacunación contra el VPH proyectada inicialmente por el Ministerio de Salud para el 2019 según el registro nominal de vacunación contra el VPH, fue de 269 316 niñas. Se aplicaron 234 535 (87%) primeras dosis y 211 339 (78%) segundas dosis. Sin embargo, el registro nominal del 5° grado señalado por el Ministerio de Educación para el 17 de junio del 2019 fue de 232 318 niñas, estableciéndose un denominador diferente. El Ministerio de Salud finalmente, en base al dato nuevo de patrón nominal, estableció una cobertura superior a la descrita. También se señala en la OGTI (Oficina general de tecnología de la información) que se completó la vacunación en niñas de años superiores en la misma campaña. La diferencia en el valor del denominador en este cálculo permite entender los valores reportados.

DISCUSIÓN

El VPH es el factor de riesgo principal para la formación de lesiones premalignas y cáncer de cérvix; son un grupo de virus que infectan la piel y las membranas mucosas; la mayoría de estas infecciones se limpia o aclara por efecto del sistema inmunológico, pero algunas personas pueden tener la infección persistente y ciertos tipos de virus podrían generar anomalías sobre las células. Estos cambios son las llamadas lesiones premalignas, y estas podrían llegar a desarrollar cáncer de cérvix, vagina, vulva, canal anal, pene y cabeza o cuello, así como verrugas genitales⁽⁷⁾.

Existen dos enfoques para la prevención del cáncer de cuello uterino: la prevención primaria a través de la vacuna del VPH, agente causal de la enfermedad, y la prevención secundaria a través del tamizaje, detección y tratamiento de lesiones precancerosas antes que se conviertan en cáncer invasor⁽¹⁶⁾. La prevención mediante tamizaje cervical y detección temprana puede brindar grandes beneficios en el control del cáncer en países de bajos recursos, donde el control

de cáncer es un reto por la financiación, recursos técnicos, limitación de los recursos humanos^(20,21). Donde las estrategias de tamizaje no han dado resultado, la intervención mediante la inmunización con VPH tendrá un rol significativo hacia el control de la enfermedad⁽²⁶⁾. Una población especial son las pacientes tratadas por NIC2+ con LLETZ (escisión con asa grande de la zona de transformación), en quienes se aplicó la vacuna tetravalente posterior al procedimiento, en dosis 0-2-6, encontrando que podría reducir el riesgo de recurrencia en 80%⁽²⁶⁾.

Otra patología frecuente que también tiene impacto en la morbilidad de las mujeres son las verrugas genitales, que generalmente están asociadas a subregistro; la prevalencia es 2,28% (IC95% 2,02 a 2,56) en Perú y aparentemente son casos frecuentemente vistos en los consultorios médicos⁽²⁷⁾.

El cribado con test de VPH es la prueba ideal como tamizaje primario, especialmente cuando se inicia la estrategia en escenarios donde no se ha encontrado respuesta con otras estrategias⁽²⁸⁾; tiene alta sensibilidad y reproducibilidad comparada con la citología, y la posibilidad futura de usarse con auto-muestreo^(18,24). Se puede prolongar el tiempo del siguiente tamizaje por 5 años⁽²⁸⁾. Un inconveniente de la prueba de VPH es la alta prevalencia del VPH en comparación con la citología. Esto, a su vez, aumenta el número de pacientes remitidos a colposcopia. Por esta razón, se debe encontrar una prueba de triaje previa. Esta prueba de triaje aún desconocida está destinada a ser encontrada por el estudio ESTAMPA⁽²⁹⁾.

Se puede concluir que existe evidencia científica de la eficacia de la vacuna del VPH contra lesiones premalignas y verrugas genitales, pero dado el largo tiempo de latencia entre la infección del VPH y cáncer invasivo no se verá el efecto real del impacto de vacunación sobre la incidencia de cáncer cervical hasta que hayan pasado varios años⁽¹⁶⁾. Australia fue uno de los primeros países en incluir la vacuna como programa nacional de vacunación en abril del 2007, con niñas de 12 a 13 años y con alcance hasta mujeres menores a 26 años; incluyó en 2013 a niños de 12 a 13 años con alcance hasta los 15 años; las coberturas alcanzadas fueron del 70%. Actualmente, si la



alta cobertura de vacunación y tamizaje se mantienen, se podría considerar que el cáncer de cuello uterino será una enfermedad del pasado para dicho país.

La indicación en el Perú es para las niñas del 5° grado de primaria de los colegios públicos y privados, escogidas como población diana; como estrategia de intervención en las escuelas, esta estrategia de intervención depende de cada país.

Dada la pandemia por coronavirus, se espera que se tenga que modificar el esquema de vacunación. Por lo que pasar a una estrategia de 2 dosis en 0-12 meses en escuelas, sería una opción interesante, porque permitiría realizar una sola visita para la 1ª dosis en el 5° grado de primaria y la 2ª dosis en el 6° grado de primaria, esquema de vacunación que se maneja en diferentes países.

Con la implementación de la vacunación en América Latina se espera alto impacto en la reducción de casos con cáncer de cuello uterino, pero la eficacia del programa de vacunación aún es un reto a nivel regional. Los estudios costo-efectividad de la vacuna del VPH en mujeres en Perú después de 10 años de la implementación sugieren que es costo-efectiva comparada con el grupo no vacunado⁽²⁸⁾. La vacuna contra el VPH es una estrategia muy costo-efectiva en el Perú según las recomendaciones de la OMS, ya que se encuentra por debajo del producto bruto interno. En conclusión, tamizar y vacunar es más costo-efectivo que tamizar únicamente. En la revisión sistemática de estudios de costo-efectividad sobre la vacuna G9 independiente de género, se confirmó el beneficio en salud y en la economía a la introducción de los programas de vacunación, porque el incremento en la tasa de costo-efectividad no sobrepasa los respectivos límites económicos locales en ninguno de los estudios. Deberíamos usar la investigación formativa como estrategia de introducción para la vacuna del VPH, la cual tiene el objetivo de comprender el entorno sociocultural del sistema de salud y proveer las claves de investigación para compartir los programas de introducción de la vacuna del VPH. Así mismo, la investigación participativa basada en la comunidad, que brindará técnicas para ayudar a implementar procesos de tamizaje cervical, tratamiento y vacunación^(30,31). La siguiente generación de vacunas podrían in-

crementar el rango de protección contra VPH-AR⁽¹⁶⁾ y acaso disminuir el esquema a una sola dosis.

Finalmente, la vacuna del VPH ha demostrado ser efectiva, eficaz, segura, bien tolerada. La vacuna G9 brinda protección de 90% contra el cáncer de cuello uterino, frente al 70% de la G4. Existen retos en la estrategia de intervención con la vacuna del VPH para lograr mayor cobertura. Es importante recalcar que la incidencia por cáncer de cuello uterino no se ha modificado los últimos 10 años pese al esfuerzo en prevención secundaria, por lo tanto, en estos escenarios la implementación de un programa adecuado de vacunación con altas coberturas podría disminuir la incidencia de la enfermedad.

Debemos seguir usando para la prevención:

- La educación de la población sobre el cáncer de cuello uterino y el beneficio de la prevención⁽³²⁾.
- Implementar programas de vacunación con cobertura de al menos 90% antes de los 15 años.
- Implementar programas de detección con una cobertura de al menos 70% con pruebas de alta performance realizadas a los 35 y 45 años.
- Incorporar el uso de la prueba molecular del virus del papiloma para la detección primaria del cáncer de cuello uterino.
- Asegurar el tratamiento de las lesiones pre-malignas y del cáncer en por lo menos 90% de las pacientes⁽³³⁾.
- Identificar la prueba de triaje después de la prueba positiva de VPH para dirigir y remitir adecuadamente los casos a colposcopia.

Las principales barreras multifactoriales para la vacunación contra el VPH son el conocimiento limitado del VPH y las preocupaciones equivocadas sobre seguridad. La implementación de la vacuna contra el VPH en los países de América Latina deberá adaptarse a un programa de vacunación escolar, seguido de un monitoreo integrado, para poder alcanzar la cobertura esperada⁽³⁴⁾.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019 15;144(8):1941-53. DOI: 10.1002/ijc.31937
2. Ferreccio C, Barriga MI, Lagos M, Ibáñez C, Poggi H, González F, et al. Screening trial of human papillomavirus for early detection of cervical cancer in Santiago, Chile. *Int J Cancer*. 2013 Feb 15;132(4):916-23. DOI: 10.1002/ijc.27662
3. Latest world cancer statistics – GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 – IARC [Internet]. [cited 2020 Apr 14]. Available from: <https://www.iarc.fr/news-events/latest-world-cancer-statistics-globocan-2012-estimated-cancer-incidence-mortality-and-prevalence-worldwide-in-2012/>
4. Yete S, D´Souza W, Saranath D. high-risk human papillomavirus in oral cancer: Clinical implications. *Oncology*. 2018; 94:133-141. DOI:10.1159/000485322
5. Van Dyne EA, Henley SJ, Saraiya M, Thomas CC, Markowitz LE, Benard VB. Trends in human papillomavirus-associated cancers - United States, 1999-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018 Aug 24;67(33):918-24. DOI:10.15585/mmwr.mm6733a2
6. Brotherton JML, Gertig DM. Primary prophylactic human papillomavirus vaccination programs: future perspective on global impact. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011 Aug;9(8):627-39. DOI: 10.1586/eri.11.78
7. Steben M, Duarte-Franco E. Human papillomavirus infection: epidemiology and pathophysiology. *Gynecol Oncol*. 2007 Nov;107(2 Suppl 1):S2-5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.07.067.
8. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuid A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2004 Nov 13;364(9447):1757-65. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17398-4
9. Apter D, Wheeler CM, Paavonen J, Castellsagué X, Garland SM, Skinner SR, et al. Efficacy of human papillomavirus 16 and 18 (HPV-16/18) AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer in young women: final event-driven analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial. *Clin Vaccine Immunol CVI*. 2015 Apr;22(4):361-73. DOI: 10.1128/CVI.00591-14
10. Ruiz-Sternberg AM, Moreira ED, Restrepo JA, Lazcano-Ponce E, Cabello R, Silva A, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a 9-valent human papillomavirus vaccine in Latin American girls, boys, and young women. *Papillomavirus Res Amst Neth*. 2018;5:63-74. DOI: 10.1016/j.pvr.2017.12.004
11. Giglio N, Bakir J. Eficacia, efectividad e impacto en vacunas: ¿es lo mismo? *Rev Hosp Niños (B. Aires)*. 2018; 60(268): 34-41.
12. Araujo S, Caetano R, Braga JU, Costa e Silva FV. [Efficacy of commercially available vaccines against HPV infection in women: a systematic review and meta-analysis]. *Cad Saude Publica*. 2013;29 Suppl 1:S32-44. DOI: 10.1590/0102-311X00163512
13. Villa A, Patton LL, Giuliano AR, Estrich CG, Pahlke SC, O'Brien KK, et al. Summary of the evidence on the safety, efficacy, and effectiveness of human papillomavirus vaccines: Umbrella review of systematic reviews. *J Am Dent Assoc* 1939. 2020;151(4):245-54.e24. DOI: 10.1016/j.adaj.2019.10.010
14. Drolet M, Bénard É, Boily M-C, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2015 May;15(5):565-80. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)71073-4
15. El-Zein M, Richardson L, Franco EL. Cervical cancer screening of HPV vaccinated populations: Cytology, molecular testing, both or none. *J Clin Virol*. 2016 Mar;76 Suppl 1:S62-8. DOI: 10.1016/j.jcv.2015.11.020
16. Bergman H, Buckley BS, Villanueva G, Petkovic J, Garrity C, Lutje V, et al. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2019 [cited 2020 Apr 13];(11). DOI: 10.1002/14651858.CD013479
17. Castellsagué X, Giuliano AR, Goldstone S, Guevara A, Mogens O, Palefsky JM, et al. Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men. *Vaccine*. 2015 Nov 27;33(48):6892-901. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.06.088
18. Almonte M, Sasieni P, Cuzick J. Incorporating human papillomavirus testing into cytological screening in the era of prophylactic vaccines. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011 Oct;25(5):617-29. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2011.05.003
19. RESOLUCION MINISTERIAL N° 510-2013/MINSA. Norma Legal Diario Oficial El Peruano. Available from: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/268957/240060_RM510_2013_MINSA_EP.pdf20190110-18386-lcw53f.pdf
20. RESOLUCION MINISTERIAL N° 255-2015/MINSA - Norma Legal Diario Oficial El Peruano [Internet]. [cited 2020 Jul 28]. Available from: <https://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/aprueban-la-directiva-sanitaria-n-064-min-sadgspv01-dir-resolucion-ministerial-n-255-2015minsa-1229072-1/>
21. NORMA TECNICA DE INMUNIZACIONES.pdf [Internet]. [cited 2020 Jul 28]. Available from: http://www.diresacusco.gob.pe/salud_individual/normas/NORMA%20TECNICA%20DE%20INMUNIZACIONES.pdf
22. RESOLUCION MINISTERIAL N° 651-2016/MINSA. Norma Legal Diario Oficial El Peruano. Available from: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/193179/191904_RM_651-2016_MINSA.pdf20180904-20266-1uqp9zr.pdf
23. RESOLUCION MINISTERIAL N° 719-2018/MINSA. Norma Legal Diario Oficial El Peruano. Available from: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/300034/d177030_opt.PDF
24. RESOLUCION MINISTERIAL 1013-2016/MINSA. Norma Legal Diario Oficial El Peruano. Available from: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/192692/guia-de-practica-clinica-para-la-prevencion-y-manejo-del-cancer-de-cuello-uterino.pdf>
25. RESOLUCION MINISTERIAL 576-2019/MINSA. Norma Legal Diario Oficial El Peruano. Available from: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/337895/resolucion-ministerial-576-2019-minsa.PDF>



26. Luciani S, Vardy L, Paci E, Adewole I, Sasco A, Calvacante T, et al. Cancer prevention and population-based screening. *Tumori*. 2009 Oct;95(5):597–609. DOI: 10.1177/030089160909500503
27. García PJ, Carcamo CP, Valderrama M, La Rosa S, James C, Gutiérrez R, et al. Burden of genital warts in Peru: an observational study. *Int J STD AIDS*. 2018 Nov 5;956462418796088. DOI: 10.1177/0956462418796088
28. Cuzick J. Long-term cervical cancer prevention strategies across the globe. *Gynecol Oncol*. 2010 May;117(2 Suppl):S11–14. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.01.025
29. Almonte M, Murillo R, Sánchez GI, González P, Ferrera A, Picconi MA, et al. Multicentric study of cervical cancer screening with human papillomavirus testing and assessment of triage methods in Latin America: the ESTAMPA screening study protocol. *BMJ Open*. 2020 May 1;10(5):e035796. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-035796
30. Lidofsky A, Miller A, Jorgensen J, Tajik A, Tendeu K, Pius D, et al. Development and Implementation of a Culturally Appropriate Education Program to Increase Cervical Cancer Screening among Maasai Women in Rural Tanzania. *Ann Glob Health*. 2019 17;85(1):127. doi: 10.5334/aogh.2503
31. Colantonio L, Gómez JA, Demarteau N, Standaert B, Pichón-Rivière A, Augustovski F. Cost-effectiveness analysis of a cervical cancer vaccine in five Latin American countries. *Vaccine*. 2009 Sep 4;27(40):5519–29. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.06.097
32. Bendezu-Quispe G, Soriano-Moreno AN, Urrunaga-Pastor D, Venegas-Rodríguez G, Benites-Zapata VA. Asociación entre conocimientos acerca del cáncer de cuello uterino y realizarse una prueba de Papanicolau en mujeres peruanas. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2020 Mar 24;37(1):17–24. DOI:10.17843/rpmesp.2020.371.4730
33. Venegas-Rodríguez G, Cardoza-Jiménez K, Alvarez M, Santos C, Mariátegui JC, Velarde C, et al. Recurrencia/persistencia de neoplasia intraepitelial cervical posterior a cono LEEP en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. *Horiz Méd Lima*. 2017 Jan;17(1):6–10.
34. Nogueira-Rodrigues A. HPV Vaccination in Latin America: Global Challenges and Feasible Solutions. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* [Internet]. 2019 May 17 [cited 2020 Jul 28]; Available from: https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/EDBK_249695 DOI: 10.1200/EDBK_249695