

Eficacia de la vacuna nonavalente en la prevención de la infección por Virus Papiloma Humano (HPV) y cáncer cervical

(Efficacy of the nonavalent vaccine for the prevention of infection by Human Papilloma Virus (HPV) and cervix cancer)

Iván Enrique Naranjo Logroño^{(1)(2)*}, Ashley Carolina Cuzco Macías⁽¹⁾, Leslie Grisel Cuzco Macías⁽¹⁾

(1) Escuela de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador, EC060155, www.esPOCH.edu.ec

(2) COLPMED Centro Hospital, Riobamba, Ecuador

*Correspondencia: Dr. Iván Enrique Naranjo Logroño, Director médico COLPMED Centro Hospital, Junín 26-18 y García Moreno, Riobamba, Ecuador, teléfono: +593 998 95 3486, correo electrónico: naranjometroplitana@hotmail.com

Artículo recibido el 7.05.2018. Artículo aceptado el 15.10.2018

RESUMEN

Introducción: La infección por HPV es una de las enfermedades de transmisión sexual más frecuentes, con un grado de asociación con el cáncer de cérvix importante, por lo cual se hace necesario tomar en cuenta medidas sanitarias profilácticas. La vacuna nonavalente se presenta como una medida preventiva óptima, brindando protección frente a nueve genotipos virales. **Objetivo:** Determinar la eficacia y seguridad de la vacuna nonavalente para la prevención de las infecciones por HPV y cáncer de cérvix en comparación con las vacunas bivalente y tetravalente. **Método:** A través de una revisión bibliográfica, la búsqueda abarcó artículos publicados en los últimos 5 años. **Resultados y discusión:** Existen genotipos de "alto riesgo" responsables del 90 % de los casos, y los de "bajo riesgo" responsables del 10 % restante, la vacuna bivalente presenta en mujeres de 15 a 25 años tasas de seroconversión del 100 % tras la inmunización con tres dosis. La vacuna tetravalente presenta en mujeres de 16 a 26 años tasas de seroconversión del 99 - 100%. La vacuna nonavalente tiene el potencial de prevenir aproximadamente el 90 % de casos de cáncer de cérvix, vulvar, vaginal y anal, más aproximadamente el 20 % de los casos de cáncer de cérvix asociado a los cinco genotipos adicionales. **Conclusiones:** La vacuna nonavalente brinda una protección adicional frente a la infección por HPV y el desarrollo de cáncer de cérvix, que no se obtiene con las vacunas tetravalente recombinante y bivalente.

Palabras clave: virus del papiloma humano, profilaxis, vacuna, enfermedad de transmisión sexual

ABSTRACT

Background: HPV infection is one of the most frequent sexually transmitted diseases and it is associated with several types of genital cancer including cervical cancer, for this reason it is necessary to undertake prophylactic health measures. The nonavalent vaccine is considered an optimal preventive measure that provides protection against nine viral genotypes of HPV. **Objective:** To determinate the effectiveness and safety of the nonavalent vaccine for the prevention of HPV infections and cervical cancer, in comparison with the use of bivalent and tetravalent vaccines. **Methodology:** Through a literature review, the search covered articles published in the last 5 years. **Results and discusión:** There are genotypes of "high risk" responsible for 90 % of cases, and of "low risk" responsible for the remaining 10 %, the bivalent vaccine produces in women from 15 to 25 years seroconversion rates of 100 % after vaccination with three doses. The tetravalent vaccine presents seroconversion rates of 99 - 100 % in women aged 16 to 26 years. The nonavalent vaccine has the potential to prevent approximately 90% of cervical, vulvar, vaginal, and anal cancer and approximately 20 % of cervical cancer cases associated with the five additional genotypes. **Conclusions:** The nonavalent vaccine provides additional protection against HPV infection and prevents the development of cervical cancer in comparison with the recombinant quadrivalent and bivalent vaccines.

Keywords: human papillomavirus, prophylaxis, vaccine, sexual transmitted disease

1. Introducción

La infección por el virus del papiloma humano (HPV) constituye una de las enfermedades de transmisión sexual (ETS) con mayor incidencia a nivel mundial y está vinculada con patologías malignas como neoplasias intraepiteliales y cáncer anogenital (cérvix, vagina, vulva, pene, ano y cáncer oral), relacionados específicamente a los genotipos de alto riesgo oncológico. Además, es responsable de ciertas enfermedades benignas como las verrugas anogenitales (VAG) y la papilomatosis laríngea recurrente producidas en su mayoría por genotipos de bajo riesgo oncológico y en dependencia al tipo de conducta sexual practicada. Se ha reportado que el 10 % de mujeres en la población general tienen una infección genital por el HPV, y entre ellas al menos el 14 % tiene una infección con genotipos de elevado riesgo oncológico. La mayoría de casos ocurren en mujeres entre 16 y 25 años de edad.

A más de ello, se ha estimado, que el 99% de los casos de cáncer de cervix tienen presencia de HPV de elevado riesgo oncológico, 70% específicamente de los genotipos 16 y 18; el 90% de los casos de VAG se deben a los genotipos 6 y 11.(1) Es así que, representa el 13% de los cánceres femeninos, cuya incidencia es la segunda entre los cánceres que afectan a las mujeres, además la tasa de mortalidad es de aproximadamente 275 000 muertes en todo el mundo, siendo imperativo mencionar que hubo un 86 % de nuevos casos de cáncer cervical en países en desarrollo.(2) De igual forma, se estima que el número de casos nuevos de cáncer a nivel mundial llegará a 22 millones para el año 2030 secundario al crecimiento exponencial demográfico y envejecimiento de la población, que corresponde a un aumento del 70 % en los próximos 20 años, en la cual se prevé que 7 de cada 10 casos nuevos, se localizarán en África, Asia y América Latina.(3)

En el Ecuador existen 726 010 mujeres en edad fértil, y se estima que por lo menos el 50 % de los adultos sexualmente activos han presentado una infección por HPV genital en el transcurso de la vida. Alrededor del 1 % de la población general padece de verrugas genitales y un 4 % de todas las mujeres tiene lesiones intraepite-

liales en cervix.(4) La infección genital por HPV suele ser autolimitada y aproximadamente 90 % de las infecciones desaparecen en el curso de dos años, si persisten por varios años, los genotipos oncogénicos dan lugar al desarrollo de lesiones precancerosas y potencialmente a un cáncer invasor, proceso que puede tomar de uno a 10 años.(4)

A su vez, el cáncer constituye la segunda causa de mortalidad, después de las enfermedades cardiovasculares, y la primera causa de muerte en mujeres entre 30 a 64 años, con una incidencia que va en aumento.(5) En el año 2012, fallecieron 9 709 personas por cáncer, de ellas 4 255 en el grupo de edad de 30 a 69 años, mientras que se estima que para el año 2022, 33 000 personas serán afectadas, siendo los más frecuentes en el sexo femenino, el cáncer de cervix y el de mama.(6) Donde las cifras muestran un incremento de la mortalidad por cáncer de cervix, 664 mujeres fallecieron por esta causa en el año 2012.

El 96 % de los diagnósticos de esta patología ocurre después de los 30 años de edad entre las mujeres del Ecuador.(6) Para el año 2013, el Registro Nacional de Tumores (SOLCA –Quito) estimó 1 259 casos nuevos de cáncer invasor de cervix en todo el país.(6) El Ministerio de Salud Pública del Ecuador, a través del Programa Ampliado de Inmunizaciones, administra la vacuna bivalente en escuelas públicas y privadas, a la población femenina comprendida entre los 9 y 11 años, en el cual se ha invertido en 1 400 000 dosis, administradas en aproximadamente 800 000 niñas, y cada una de ellas recibió las dos dosis en el último año, como Estrategia Nacional de Salud para prevención del cáncer de cervix.(7,8)

En el año 2014 la FDA (Food and Drug Administration) de Estados Unidos, aprobó la vacuna nonavalente como una medida de prevención para el cáncer de cervix, ampliando el espectro de protección a cinco nuevas variantes del HPV, que representan la etiología del 20 % de los casos, que no están abarcados dentro de la protección brindada por las vacunas tetravalente y bivalente.(9) Siendo necesario establecer si esta vacuna nonavalente se muestra mayormente

eficaz y segura en la prevención de las infecciones por HPV y cáncer de cérvix, estableciendo una comparación con el uso de las vacunas bivalente y tetravalente.

2. Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica sobre la eficacia y seguridad de la vacuna nonavalente frente a las vacunas bivalente y tetravalente para la prevención de las infecciones por HPV y cáncer de cérvix, en internet. Dentro de los criterios de inclusión, la búsqueda se orientó a los artículos publicados fundamentalmente en el periodo comprendido entre el uno de enero de 2010 al 31 de mayo de 2018. Como resultado de la misma se obtuvieron 30 artículos, de los cuales se emplearon en su totalidad. Se excluyeron aquellos artículos con alto riesgo de sesgo, con muestras pequeñas y artículos desactualizados.

Se consultaron las siguientes bases de datos: MEDLINE, PubMed, Scielo, Elsevier ScienceDirect, LILACS y Cochrane con la utilización de descriptores en inglés y en español utilizando los términos: Virus del Papiloma Humano, vacuna contra HPV, cáncer de cérvix, vacuna nonavalente HPV, vacuna bivalente HPV, vacuna tetravalente HPV y Papillomavirus Infections, Pre-Exposure Prophylaxis, Vaccine. Se incluyeron artículos en idiomas inglés y español. Los temas consultados hicieron referencia a la eficacia y seguridad de la vacuna nonavalente en la prevención de las infecciones por HPV y cáncer de cérvix, buscando comparaciones realizadas con respecto al uso de las vacunas bivalente y tetravalente.

Se incluyeron los siguientes tipos de artículos: revisión sistemática, meta-análisis, estudios de incidencia, estudios caso control y estudios de serie de casos.

3. Resultados y discusión

El cáncer de cérvix continúa siendo un gran problema de salud pública en el mundo; en el 2012, aproximadamente 270. 000 mujeres murieron por esta patología, más del 85% de esas muertes se produjeron en países de bajos y medianos ingresos.(10) Actualmente mediante la prevención primaria y la implementación de

cada vez nuevas herramientas de tamizaje para la detección tempranas de lesiones precursoras de cáncer de cérvix en la mujer, presentan nuevas oportunidades en la lucha contra esta enfermedad. Conocer y comprender las enfermedades relacionadas con el HPV, su asociación con otros tipos de cáncer y la disponibilidad de vacunas, juntas, lo que representa una oportunidad sin precedentes para la prevención del cáncer.(11,12)

Tanto el hombre como la mujer, pueden ser portadores asintomáticos y transmisores de la infección por HPV, sin embargo, se ha identificado que el sexo femenino presenta el máximo riesgo.(12) La infección se produce muy precozmente tras el inicio de la actividad sexual, lo que condiciona que las mayores prevalencias de infección por HPV se observan en menores de 25 años.(12) En la lucha y prevención de enfermedades causadas por el HPV, se han creado varios tipos de vacunas que generan una respuesta inmunológica específica a base de anticuerpos neutralizantes de las proteínas de la cápside viral.(11)

La OMS establece que en la medición de la eficacia clínica de la vacuna de HPV se tome en consideración su impacto para disminuir: el número de casos de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grados 2 o 3 y de carcinoma in situ (CIS) documentado histológicamente.(13) Es importante hacer hincapié que la vacuna no cura las infecciones por HPV y no es un tratamiento para los resultados anormales de pruebas de PAP (Prueba de Papanicolaou). Sin embargo, las mujeres que tienen resultados anormales de PAP deben vacunarse contra los HPV de alto riesgo que no han adquirido hasta el momento.(13)

Dentro de los genotipos causantes de esta patología tenemos los de "alto riesgo" que son responsables del 90 % de los casos, en los cuales se incluyen los genotipos 16 (26 %), 18 (9 %), 31 (12 %), 33, 35, 39, 45, 51 (11 %), 52 (9 %), 56 (10 %), 58 (8 %), 59 y 66 (9 %), y los de "bajo riesgo" que son los genotipos 6 y 11. (4,11,14,15) Actualmente existen diferentes tipos de vacunas con su respectiva inmunogenicidad, eficacia y efectividad. La vacuna bivalente presenta en mujeres de 15 a 25 años tasas de seroconversión del 100 % para los genotipos

de HPV 16 y 18 tras la vacunación con tres dosis. (12) La vacuna tetravalente presenta en mujeres de 16 a 26 años tasas de seroconversión del 99-100% para los tipos 6, 11, 16 y 18 tras la vacunación con tres dosis. (12)

La vacuna nonavalente, Gardasil 9, fue aprobada por la FDA en diciembre de 2014 con el objetivo de prevenir enfermedades causadas por nueve genotipos de HPV, incluyendo los ya existentes en la vacuna tetravalente más los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 de alto riesgo oncogénico. Tiene el potencial de prevenir aproximadamente el 90 % de cáncer de cérvix, vulvar, vaginal y anal, más aproximadamente el 20 % del cáncer de cérvix asociado a los cinco genotipos adicionales. (14,16) Actualmente se acepta que la vacuna nonavalente es más eficaz y segura que vacunas anteriores, donde solo se cubría a los tipos de HPV con elevado grado de oncogenicidad, como el 16 y 18, pero se ignoraba un campo vulnerable relativamente amplio para desarrollar cáncer de cérvix, por tipos diferentes a los antes mencionados. (17) En todos los grupos de edad alrededor del 99 % de la población beneficiada con Gardasil 9, mostraron tasas de seroconversión para los 9 genotipos contenidos en la vacuna nonavalente al mes de la última dosis. (18)

El momento idóneo para empezar la vacunación es antes del inicio de la vida sexual de la mujer, por lo que el grupo diana en la mayoría de los países está formado por niñas adolescentes de 9 a 14 años de edad. (19,20) En el Ecuador, el Ministerio de Salud Pública (MSP) en febrero de 2014, como estrategia de prevención del cáncer de cérvix, administró a aproximadamente 800 000 niñas entre 9 y 14 años de edad a nivel nacional, la vacuna bivalente, con la finalidad de disminuir su morbimortalidad. (21) Se reconoce que el esquema más efectivo para la administración de la vacuna nonavalente es la administración de tres dosis de 0.5 ml en niños, adolescentes y adultos de ambos sexos a partir de los nueve años de edad, administradas, en el primer día, a los dos meses y a los seis meses.

Siguiendo el esquema antes mencionado después de hacer un seguimiento a la población vacunada a las cuatro semanas de la tercera

dosis, se observó que el 99 % de las niñas, niños y mujeres se encontraban seroconvertidas para cada genotipo de la vacuna nonavalente, con aumentos en la media geométrica de los títulos de anticuerpos para los genotipos de HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 en todos los grupos vacunales. Los resultados tanto en niñas como en niños no fueron inferiores a las de las mujeres jóvenes. (18,19) Se recomienda que las tres dosis se administren durante un año. (18) Resulta imprescindible prestar atención en los casos de antecedentes de hipersensibilidad después de la administración de una dosis anterior, antecedentes de alergia a cualquier componente de la vacuna; situaciones en las que se debe evitar su administración. (18) Por otro lado, no se recomienda la administración de la vacuna nonavalente durante el embarazo, debido a que los datos existentes resultan insuficientes, por lo que es preferible que se posponga la vacunación hasta el término del embarazo. En los ensayos donde se administraron vacunas de primera generación, es decir a la bivalente y tetravalente, a mujeres que ignoraban su estado de gestación o que se embarazaron entre intervalos de la vacuna, no se evidenció efectos colaterales con respecto a la evolución del embarazo. (22)

En un estudio internacional, evaluando la eficacia de la vacuna nonavalente frente a la infección con HPV y la NIC, en 14 215 mujeres, las mismas que fueron divididas en dos grupos, quienes recibieron una vacunación tetravalente y quienes recibieron la vacunación nonavalente, siguiendo un esquema en ambos casos de tres dosis intramusculares, en el día uno, a los dos meses y a los seis meses, se concluyó que la vacuna nonavalente fue capaz de prevenir la infección y la enfermedad relacionada con los HPV 31, 33, 45, 52 y 58 en una población susceptible, además de generar una respuesta inmune frente a los HPV 6, 11, 16 y 18, que no fue inferior a aquella respuesta generada por la vacuna tetravalente. Por otro lado indica que la tasa de eventos secundarios negativos en ambos grupos fue equitativa, sin embargo presentó un ligero aumento en los efectos adversos relacionados con el sitio de inyección en el uso de la vacuna nonavalente, algo que se podía deducir, debido a la mayor carga de partículas antigénicas virales y sustancia adyuvante, sin

embargo dichas reacciones solo variaron de intensidad leve y moderado y en muy pocos pacientes fue necesario interrumpir el uso de la vacuna por los efectos adversos.(23)

Acerca de la inmunogenicidad y eficacia frente a los 5 tipos HPV adicionales 31/33/45/52/58, de la nonavalente y tetravalente, incluyo a 14 215 mujeres de 16 - 26 años, se observó que entre el 97 % y el 100 % de las mujeres vacunadas con la vacuna nonavalente presentaron seroconversión para los tipos HPV 31/33/45/52/58 un mes después de la última dosis de la vacuna. Al igual que para los tipos HPV 6/11/16/18, la vacuna nonavalente indujo una respuesta inmunológica consistente para los 5 tipos adicionales. En el ensayo clínico se evidenció una eficacia del 96.7% frente a NIC 2 y 3 y neoplasias intraepiteliales de vulva y de vagina en grados 2 y 3 asociadas a los tipos HPV 31/33/45/52/58 en la población por protocolo. Por otro lado la eficacia frente a la infección persistente, es decir, más de 6 meses de duración, causada por estos 5 tipos fue del 96 % en esta misma población.(22)

De acuerdo a un estudio que evalúa la epidemiología de las infecciones de HPV relacionada con cáncer de cérvix, lesiones precancerosas y verrugas genitales en mujeres y hombres de Europa, además de evaluar el potencial efecto beneficioso de la vacuna nonavalente frente a las vacunas de primera generación, se demuestra que el impacto del uso de las vacunas de primera generación para la prevención de este tipo de cáncer asociado a infección por HPV, puede ser incrementada en un futuro con el uso de la vacuna nonavalente, gracias a la prevención adicional que brinda frente al cáncer y la notable prevención frente a las lesiones precancerosas.(24)

En un estudio que analiza y compara la inmunogenicidad y eficacia de la vacuna nonavalente y la tetravalente frente a los tipos HPV 6/11/16/18, menciona que ambas vacunas son muy eficaces frente a esos tipos, y por tanto su incidencia de lesiones o de infección persistente relacionadas con estos tipos en los ensayos clínicos fue tan baja que no fue posible realizar comparaciones estadísticas directas para com-

parar la eficacia entre ambas vacunas. Sin embargo, con respecto a inmunogenicidad, se ha demostrado que no existe inferioridad de la nonavalente frente a la tetravalente en relación a la media geométrica de los títulos anti-HPV 6/11/16/18 en mujeres y hombres entre 16 a 26 años de edad, un mes después de la administración de la tercera dosis. Las tasas de seroconversión en la población por protocolo para estos 4 tipos fueron cercanas al 100 % para ambas vacunas. En niñas entre 9 a 15 años, la respuesta inmune para los tipos HPV 6/11/16/18 de la nonavalente fue comparable a la de la tetravalente después de la administración de la tercera dosis.(22)

Gracias a ensayos clínicos que analizan la eficacia y seguridad de las diferentes vacunas contra el HPV, respaldan que la vacuna tetravalente y la bivalente son habitualmente bien toleradas y con un perfil de seguridad adecuado, siendo muy pocos las interrupciones relacionados con las vacunas. A nivel local los efectos adversos más comunes fueron: dolor temporal de intensidad leve a moderada, eritema, inflamación en el sitio de inyección. Entre síntomas sistémicos más comunes se evidenció: fatiga, fiebre, dolor de cabeza y dolor muscular. Resulta importante mencionar que tanto los síntomas locales y los sistémicos no aumentaron con las posteriores dosis.

Los efectos adversos graves como: síndrome de Guillain-Barré, anafilaxias, convulsiones o tromboembolismos; que se detectaron, se estudiaron con más detalle y no se ha demostrado ninguna asociación con respecto a las vacunas. No obstante, se han implementado programas de evaluación permanente de los posibles efectos secundarios de las vacunas HPV que permitirán concluir el perfil de seguridad a largo plazo. Actualmente 175 millones de dosis ya se han distribuido en el mundo. La revisión más reciente de la OMS concluye que gracias a toda la evidencia acumulada hasta el momento se reafirma el alto perfil de seguridad de las vacunas contra en HPV.(25)

Otro de los ensayos realizados, analizó y comparó la inmunogenicidad de Gardasil 9 en alrededor de 2 400 mujeres y varones de 9 a 15

años, con aproximadamente 400 mujeres de 16 a 26 años. Más del 99 % presentaron seroconversión a todos los nueve genotipos de la vacuna nonavalente. La MGT medida fue significativamente mayor en los adolescentes de 9 a 15 años en comparación con las mujeres de 16 años a 26 años. La inmunogenicidad en los varones de 16 a 26 años también se comparó con las mujeres del mismo grupo, demostrando que la MGT medida en los hombres no fue inferior a la de las mujeres.(26)

Las tres vacunas contra el HPV (la vacuna bivalente, vacuna tetravalente y nonavalente) tienen licencia en todo el mundo. CDC, American Cancer Society (ACS) y muchos grupos de proveedores recomiendan administrar las tres dosis de la vacuna contra el HPV a niños de 11 a 12 años. Además, la Sociedad Americana del Cáncer sugiere una serie de recomendaciones de rutina con respecto al uso de las vacunas contra el HPV, incluyendo aquellas dadas para individuos que no se vacunen en la edad propuesta y recomendaciones para las poblaciones especiales, con el objetivo de normalizar el uso de las vacunas y las combinaciones que pudieran establecerse.(27,28)

4. Conclusiones

La vacuna nonavalente se presenta como una propuesta innovadora para la profilaxis de la infección y desarrollo de cáncer cervical y uterino. Su eficacia es ciertamente superior a la de la vacuna bivalente y tetravalente debido a que brinda inmunogenicidad contra cinco tipos adicionales de HPV de alto poder oncogénico, los cuales son responsables de aproximadamente el 20% de los cánceres de cérvix. Se destaca la importancia de la vacunación contra el HPV utilizando la vacuna nonavalente, fundamentalmente en edades tempranas, para así obtener una protección mayor frente a infecciones por HPV y el desarrollo potencial de cáncer de cérvix y lesiones verrugosas, también en mujeres cuya conducta sexual las hace más vulnerables a adquirir tales patologías.

Además se debe recordar que mientras menor sea la edad, mayor será el grado de inmunogenicidad que se alcance, por ende mayor eficacia

de la vacuna. En contraste la vacunas bivalentes, son recomendables para aquellas mujeres, que no tienen antecedentes de lesiones anormales en el cérvix, y de mayor edad comprendido entre 18 a 34 años de edad, puesto que están expuestas en su mayoría al desarrollo de lesiones intraepiteliales causadas por HPV de alto riesgo, que los de bajo riesgo. La vacunación profiláctica es estadística y clínicamente efectiva, por ello, en la actualidad su uso sigue siendo esencial para la prevención del cáncer de cérvix y otros tipos de cáncer asociados al HPV, tanto en hombres como en mujeres.

Resulta importante destacar que el desarrollo de las vacunas HPV en las poblaciones jóvenes pueden significar el principio de la erradicación del cáncer de cérvix en todo el mundo y también una disminución sustancial de los cánceres de vulva, vagina, ano, etc. Por lo que es imprescindible continuar con investigaciones que ayuden a dilucidar la incertidumbre que genera, para así establecer medidas con programas de vacunación sistemática frente al HPV y altas coberturas a nivel mundial.

Actualmente se continúan realizando estudios que pretenden dilucidar aún más sobre la eficiencia y seguridad de la vacuna nonavalente en distintas circunstancias de la infección por HPV, cuando se utilizan para completar esquemas con las otras vacunas y la comparación con las mismas en múltiples aspectos, siendo imperativo mencionar que dichos estudios son necesarios, puesto que en los próximos meses y años, de acuerdo a la información obtenida, se debe normalizar y difundir el uso de vacunas frente al HPV.

Agradecimiento

Se extiende nuestro agradecimiento hacia la Revista Científica de la Facultad de Salud Pública de la ESPOCH, por permitir la presentación de nuestro artículo de revisión bibliográfica.

Conflictos de interés

Los autores de la investigación mencionan no tener ningún conflicto de interés.

Limitaciones de responsabilidad

Los autores declaramos que todos los puntos de vista expresados en el presente documento son de nuestra entera responsabilidad y no de la institución en la que laboramos.

Fuentes de apoyo

La financiación del presente documento proviene de los mismos autores.

Referencias bibliográficas

1. Bolaños R, Tejada R, Beltrán J, Escobedo S. Evaluación costo-efectividad de dos alternativas de vacunación para el virus del papiloma humano en la prevención del cáncer cervical uterino. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* [Internet]. 2016;33(3)
2. Gong JM, Shen Y, Shan WW, He Y. The association between MTHFR polymorphism and cervical cancer. *Sci Rep* [Internet]. 2018 May;8(1):7244
3. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Estrategia Nacional Para La Atención Integral Del Cáncer En El Ecuador. Quito: Ministerio de Salud Pública; 2017
4. Goyes B, Jaramillo A, Moreira J. Revalencia de infección por virus de papiloma humano de alto riesgo oncogénico (vph-ar) en mujeres embarazadas que acuden al control por consulta externa en el Hospital Gineco Obstétrico "Isidro Ayora" de la ciudad de Quito [Disertación on internet]. Quito: Universidad Central Del Ecuador; 2015. Available from: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/4722/1/T-UCE-0006-109.pdf>
5. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Estrategia nacional para el control del cáncer en el Ecuador. Quito: Ministerio de Salud Pública; 2017
6. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Protocolos para la detección oportuna del cáncer de cuello uterino. Quito: Ministerio de Salud Pública; 2015
7. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Vacuna contra el virus del papiloma humano previene cáncer uterino en el Ecuador. Quito: Ministerio de Salud Pública; 2014
8. Ministerio de Salud Pública del Ecuador, Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS). Evaluación de la Estrategia Nacional de Inmunizaciones Ecuador 2017 Quito; 2017
9. Food and Drugs Administration. FDA aprueba Gardasil 9 para la prevención de ciertos tipos de cáncer causados por cinco tipos adicionales de HPV. U.S.A.: Department of Health and Human; 2014
10. Organización Mundial de la Salud. Human papillomavirus (HPV) [Online]. OMS; 2018 [cited 2018 Junio 10. Available from: <https://www.who.int/immunization/diseases/hpv/en/>
11. Soria M. Educación médica continua. Vacunas contra el papiloma virus humano. *Rev Soc Bol Ped* [Internet]. 2014;53(2)
12. Marès J. Vacunación frente al virus del papiloma humano y adolescencia. *Ped Int* [Internet]. 2015;19(10)
13. Quiroga SM, Vega EM, Fungo SA, Naeko-Uema SA. Controversias en torno a la utilización de la vacuna contra el virus del papiloma humano. *Rev Salud Púb* [Internet]. 2015;19(3)
14. Printz C. FDA approves Gardasil 9 for more types of HPV [Internet]. *CancerScope*; 2015
15. Morales L, Liliana A, Rincón R, Diego F, Rincón B. Avances en el desarrollo de nuevas vacunas profilácticas y terapéuticas contra el Virus del Papiloma Humano. *Rev de la Univ Ind de Sant*. 2015;48(3)

16. Dammem P, Olsson S, Block S, Castellsague X, Gray G, Herrera T, et al. Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine. *Pediatrics* [Internet]. 2015 July; 136(1)
17. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Virus del papiloma humano. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. 2018 Abril
18. Marés J. Vacunación frente al virus del papiloma humano y adolescencia. *Ped Int* [Internet]. 2015;19(10)
19. AEP. Virus del papiloma humano. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. 2015
20. Organización Mundial de la Salud. Human papillomavirus (HPV) [Online]. OMS; 2018 [cited 2018 Junio 10. Available from: <http://www.who.int/immunization/diseases/hpv/es/>
21. Ministerio de Salud Pública. Vacuna contra el virus del papiloma humano previene cancer uterino en el Ecuador [Online]. [cited 2018 Junio 10]. Available from: <https://www.salud.gob.ec/vacuna-contra-el-virus-del-papiloma-humano-previene-cancer-uterino-en-el-ecuador/>
22. Bosch F, Moreno D, Redondo E, Torné A. Vacuna nonavalente frente al virus del papiloma. *Semergen* [Internet]. 2017 Febrero;43(4)
23. Joura E, Giuliano A, Iversen O, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-valent hpv vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 February;372(8)
24. Hartwig S, Baldauf J, Dominiak G, Simondon F. Estimation of the epidemiological burden of HPV-related anogenital cancers, precancerous lesions, and genital warts in women and men in Europe: Potential additional benefit of a nine-valent second generation HPV vaccine compared to first generation HPV vaccines. *Papillomavir Res* [Internet]. 2015 Junio;1:90-100
25. Bruni L, Serrano B, Bosch X, Castellsagué X. Vacuna frente al virus del papiloma humano. Eficacia y seguridad. *Enf Inf y Microb Clín* [Internet]. 2015 Marzo;33(5): 342-354
26. Damme P, Olsson S, Block S, Castellsague X. Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine. *Pediatrics* [Internet]. 2015 Jilío; 136(1)
27. Centro para el control y prevención de enfermedades. Las vacunas para preadolescentes: Qué es lo que deben saber los padres [Online]. CDC; 2017 [cited 2018 Julio 15]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/parents/diseases/teen/hpv-sp.html>
28. American Cancer Society. Vacunas contra el HPV ¿Qué es el HPV? [Online]. American Cancer Society; 2016 [cited 2018 Julio 15]. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/causas-del-cancer/agentes-infecciosos/vph/vacunas-de-vph.html>