

Evaluación crítica sobre la vacuna contra el VPH.

Autor del texto original que sirve de base del presente documento: Eno Días de Castro Filho - Médico de Familia y Comunidad, Doctorado en Epidemiología. Texto de 06 de febrero de 2014¹. Referencia: Dias de Castro Filho, E. TelessaúdeRS / UFRGS - Núcleo de Telessaúde do Rio Grande do Sul [Internet]. 2016 [acceso 6 de mayo 2018]. Disponible en: <https://www.ufrgs.br/telessauders/noticias/vacina-VPH/>

Traducción, adaptación para Uruguay y actualización de referencias: Miguel Pizzanelli, Manuel Bentaberry, Agustina Terra; Grupo de Trabajo en Prevención Cuaternaria de Uruguay / SUMEFAC. Revisión y aportes del Grupo de Trabajo en Prevención Cuaternaria de SUMEFAC: Virginia Cardozo, María Laura Fernández, Rosario Ruétalo, Analía Caches, Gabriela Read, Martín Salgado, Yanira Latour, Jacqueline Ponzo, Marcela Cuadrado. Colaboración desde CIMF Waynakay: Fernanda Leiva. Aprobación del documento por comisión directiva de SUMEFAC. Revisión y aportes de expertos: Eno Días de Castro Filho, Luciano Duro, Enrique Gavilán, Javier Padilla.

Sobre este documento.

Se trata de un documento técnico, extenso, orientado a los equipos de salud. Su finalidad es brindar información y clarificar conceptos sobre un problema de salud humana y sus repercusiones. Es un material de actualización sobre el conocimiento disponible respecto a la vacuna contra el papilomavirus humano. Dada la finalidad del texto, y para evitar extensión excesiva, solamente se realizan consideraciones sobre la vacunación recomendada en Uruguay y su impacto y efectos en la población objetivo. Las referencias bibliográficas han sido seleccionadas con especial cuidado y atención, de tal modo que permite disponer de una lista de lecturas recomendadas. No se trata de un documento de divulgación para la población en general, sino que lo entendemos como un insumo para expandir nuestro nivel de comprensión sobre el problema, permitiendo de ese modo disponer de información para realizar orientación en el proceso de toma de decisiones compartidas, fomentar la autonomía y centrar los cuidados de salud en las personas.

SUMEFAC y el Grupo de Trabajo en Prevención Cuaternaria no hacen ninguna recomendación sobre la indicación de vacunación. Esto corresponde a las autoridades sanitarias. La recomendación que realiza a sus asociados, es la de informarse responsablemente a través de este documento, para brindar apoyo a los usuarios, y de este modo facilitar el proceso de toma de decisión. Será necesario que cada profesional realice la adaptación cultural específica y adecuada a su población de referencia.

Introducción

La infección por VPH es condición necesaria pero no suficiente para el desarrollo del cáncer de cuello uterino². La persistencia y progresión de la infección por VPH, es uno de los factores biológicos relacionados con este tipo de cáncer. Pero este es un factor biológico entre innumerables otros. Existen factores de muy diversa índole: individual, cultural, social. Se enumeran algunos de estos: estado inmunitario, condiciones sociales de vida, condiciones de desarrollo humano, factores culturales relacionados con hábitos, factores sociales, acceso a la

educación (factores tan diversos como lo son tabaquismo, violencia y pobreza)³. Por tanto, las estrategias para enfrentar los problemas en escenarios de complejidad deben abarcar diferentes niveles de actuación⁴. Dejar librado el encare de la problemática del cáncer de cuello de útero, a los posibles efectos beneficiosos de las vacunas, es reducir el problema a una perspectiva puramente biológica (reduccionismo microbiológico)⁵, lo que consideramos debe evitarse⁶. En cambio será efectivo y adecuado emprender acciones de carácter integral y multinivel (reflexión sobre las prácticas individuales - acciones en el sector salud - participación comunitaria - educación en salud sexual y reproductiva - medicina centrada en las personas - acciones en el nivel político de toma de decisión - derechos, equidad y salud) orientadas a la comprensión del problema y a la elaboración de estrategias de protección de salud. Evitar los daños y promover la ponderación del balance entre riesgos y beneficios, es esencial al emprender cualquier tipo de actividad preventiva de alcance global⁷.

Existen más de 40 tipos de VPH que pueden detectarse en el tracto genital y que se clasifican de acuerdo a su potencial oncogénico. Los considerados de bajo riesgo de malignidad son los tipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 72, 73 y 81. Entre ellos destacamos los tipos 6 y 11 que son los implicados en el desarrollo de verrugas genitales. Los de mayor riesgo de malignidad son los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66 y 68. Entre las lesiones que se vinculan epidemiológicamente con estos virus mencionamos: verrugas extragenitales, verrugas genitales, cáncer de cuello de útero, cáncer de genitales externos, cáncer orofaríngeo, papilomatosis respiratoria recurrente. Como se ve con claridad, la infección por VPH no solamente afecta a mujeres. Al menos el 65% de las mujeres infectadas por el VPH eliminan la infección en 12 meses mediante la acción del sistema inmunitario y más del 90% a los 24 meses del contagio^{8,9}.

¿Cuáles son los datos al momento actual sobre los beneficios ofrecidos al aplicar la vacuna contra VPH?

La vacuna disponible actualmente en Uruguay no previene contra todas las infecciones producidas por virus del VPH, que pueden causar cáncer de cuello uterino. Ofrece inmunidad para los tipos oncogénicos más frecuentes: 16 y 18. Respecto a los subtipos vinculados en la génesis de verrugas ofrece el desarrollo de inmunidad contra los tipos 6 y 11. Más adelante, se realizan consideraciones sobre la posibilidad de protección cruzada.

Estudios realizados en Australia, Suecia, Dinamarca y Estados Unidos demuestran un decrecimiento importante de la presencia de verrugas vaginales luego del inicio de sus programas nacionales de vacunación¹⁰. Por ejemplo, Australia comenzó su programa en abril del 2007, incluyendo mujeres de entre 12 y 27 años. En el año siguiente, la proporción de mujeres menores de 28 años diagnosticadas con verrugas genitales disminuyó en un 25.1% (IC 95%: 30.5-19.3%) por trimestre¹¹. Otros dos estudios realizados en Australia refieren la casi desaparición de estas lesiones en mujeres y hombres menores de 21 años, luego de 5 años de haberse iniciado el programa^{12,13}.

En una revisión sistemática publicada en 2016 sobre resultados de la aplicación de la vacuna cuadrivalente a escala global, se analizaron artículos publicados desde 2007 a 2016 identificando estudios observacionales que informaran su impacto y efectividad¹⁴. El análisis incluye varios países y gran variabilidad respecto a las diferencias en los programas de vacunación y la cantidad de dosis administradas. Esquemáticamente, los valores máximos de beneficio encontrados fueron los siguientes: reducción de hasta 90% para la prevalencia de infecciones por VPH (tipos 6, 11, 16,

18); reducción de un 90% para verrugas genitales; reducción en un 45% de lesiones citológicas de bajo grado y reducción de 85% de anomalías cervicales de alto grado, demostradas histológicamente. Todos los autores de la revisión declaran conflictos de interés.

Un estudio independiente realizado en Bélgica en 2015¹⁵, evaluó la tendencia de las infecciones por VPH16 y VPH18 en mujeres menores de 25 años a las que se realizó tamizaje. Se encontró en el grupo de edad entre 15 a 19 años (población dentro de la cohorte de vacunación), una reducción significativa en la prevalencia del VPH 16 (RR= 0,61, IC 95% = 0,39-0,95) y una reducción no significativa del VPH 18 (RR = 0,65, IC 95% = 0,29-1,48). Las prevalencia de infecciones en el grupo de mayor edad no cambió significativamente. Estos hallazgos muestran los efectos tempranos de la vacunación contra el VPH y confirman la efectividad de la inmunización en un entorno real. Los autores no declaran conflictos de interés.

Un ensayo randomizado controlado, doble ciego, mostró alta eficacia en la reducción de lesiones precursoras de cáncer vaginal y vulvar (VIN2-3, neoplasia intraepitelial vulvar de alto grado y VaIN3, neoplasia vaginal intraepitelial)¹⁶. Luego de 3 años de seguimiento en mujeres vacunadas sin contacto previo con el virus, la efectividad fue de 97% (95% CI, 72–100). El lapso de seguimiento es muy acotado, dado el tiempo de evolución que es necesario para desarrollar estas lesiones.

En una meta análisis financiado por fondos del gobierno de Canadá (The Canadian Institutes of Health Research), se evaluaron 20 estudios de nueve países¹⁷. En los países con cobertura de vacunación de al menos de 50% en mujeres, disminuyeron las infecciones por VPH de tipo 16 y 18 comparando el período pre-vacunal y post-vacunal en un 68% (RR 0,32, IC 95% 0,19 - 0,52). Se registró asimismo una disminución en la verrugas anogenitales 61% (RR 0,39 IC 95% 0,22 - 0,71) en niñas de 13 a 19 años de edad. Se reportó en este mismo grupo de edad una reducción significativa en la presencia de serotipos 31, 33 y 45, no cubiertos por la vacuna, (RR 0,72 - IC 95% 0,54 – 0,96) lo que sugiere protección cruzada. Los resultados de beneficio son inferiores en países con coberturas vacunales inferiores al 50% y no se encontró en estos casos protección cruzada y efecto rebaño.

En mujeres con infección activa por VPH 16 y 18, no se ha encontrado beneficio al vacunar con el objetivo de eliminar la infección de estas cepas predominantes, por tanto no se recomienda el uso de la vacuna con intención terapéutica en estos casos¹⁸.

Existe una zona gris en el estado de conocimiento actual, respecto al posible efecto ecológico de "nido vacío" o reemplazo de tipo. En otras vacunas han ocurrido desequilibrios en la ecología local favoreciéndose el desarrollo de tipos no incluidos en la vacuna. Esto podría provocar la exposición del epitelio a tipos con una agresividad desconocida en las nuevas condiciones, siendo necesario estudiar su impacto en la aparición de nuevas posibles lesiones^{19,20}.

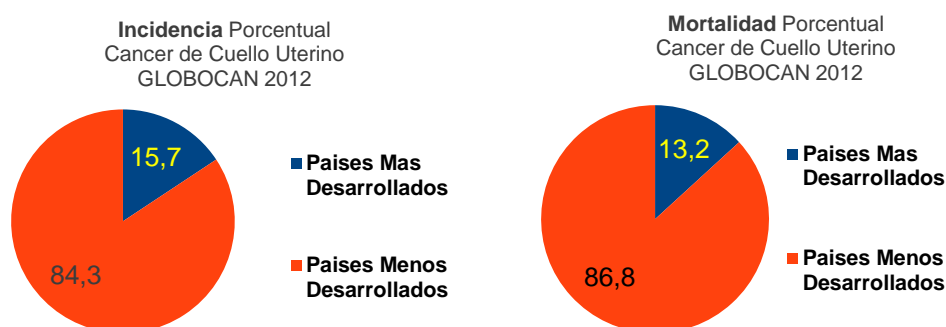
¿Cuál es la reducción en la incidencia y mortalidad de cáncer de cuello de útero / lesiones de alto grado, que se promovieron en las poblaciones que iniciaron la vacunación?

Aún no conocemos el impacto de las vacunas sobre la incidencia y mortalidad del cáncer de cuello uterino, dado que esta enfermedad tiene una evolución lenta desde las lesiones precursoras hasta el cáncer invasor. Los estudios de seguimiento poblacional aún no tienen la duración necesaria como para poder llegar a esta conclusión. Entonces, no es posible decir que ha habido reducción

de cáncer a partir de los estudios ya que es necesario al menos un período de seguimiento de hasta 30 años. Es importante tener en cuenta que el 63% de los NIC2, en mujeres entre 13 y 24 años, revierten espontáneamente después de 3 años^{21, 22}. Asimismo, la incidencia acumulada de evolución de las lesiones NIC 3 hasta cáncer en 30 años es del 31,3%²³.

¿Cuál es la prevalencia de cáncer de cuello de útero en poblaciones estudiadas?

En el mundo el cáncer de cuello uterino (CCU) es el cuarto en incidencia y la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer. El 85% de los casos ocurre en países menos desarrollados. En cuanto a mortalidad a nivel mundial, se reproduce aproximadamente la misma proporción²⁴



Para comprender la epidemiología del problema al observar la infección por VPH, puede ser útil disponer de alguna otra información. La prevalencia de infección para mujeres entre 18 y 65 años en Portugal, obtenida a través de la citología fue de entre un 14,3% y un 30% si se considera sólo la franja de edad de 25 a 30 años. Mientras que el 84% de aquellas correspondía a tipos oncogénicos, sólo en el 22% de las positivas se detectó algún subtipo cubierto por la vacuna (Estudio Cleopatre, 2009)²⁵. La proporción en que las vacunas disponibles ofrecen protección cruzada entre subtipos de VPH presentes y ausentes en ellas, todavía está en estudio. Algunos meta análisis ya han demostrado protección cruzada²⁶. Esta protección es más efectiva para la vacuna bivalente que para la tetravalente^{27, 28}. Es necesario decir también que existe bastante variabilidad respecto a los resultados encontrados en los estudios sobre protección cruzada, por ejemplo la debida a las diferentes franjas de edad analizadas²⁹ y duración de esta inmunidad³⁰.

Datos de Uruguay

En Uruguay el CCU es el tercer cáncer más frecuente en las mujeres, luego del de mama y colorrectal. Aproximadamente se registran en promedio unos 327 casos nuevos cada año, correspondiendo a una tasa de incidencia para CCU por 100.000 de 15,28; y de mortalidad de 5,47 / 100.000, lo cual representa aproximadamente unas 134 muertes anuales^{31,32}.

La OMS recomienda un enfoque integral para afrontar el problema. Este ha de ser multidisciplinario e incluir componentes como la educación y sensibilización de la comunidad, la movilización social, la vacunación, la detección, el tratamiento y los cuidados paliativos. La respuesta de Uruguay ha sido a través del Plan Nacional de Prevención Integral del Cáncer de Cuello Uterino (PNPICCU)³³, desarrollado desde 2012 por el Ministerio de Salud.

En cuanto a medidas de prevención primaria del cáncer de cuello uterino se desarrollaron: *“campañas de educación, difusión e información referente a la vacunación contra el VPH; actividades formativas con docentes de centros de educación secundaria; material escrito con los contenidos para el abordaje educativo en Secundaria de prevención primaria y secundaria; material informativo escrito para profesionales médicos que pueden indicar la vacuna contra el VPH; se oficializaron y analizaron los trabajos sobre serotipos circulantes de VPH en población sana, así como en los cánceres invasores de Uruguay; desarrollo de estudio costo-efectividad de la implementación de la vacuna contra VPH en el medio local; desarrollo e implementación, en conjunto con el Departamento de Inmunizaciones del MSP, de un plan de vacunación contra el VPH, así como un sistema de fármaco-vigilancia y de recordatorio para lograr la cobertura adecuada (con tres dosis) dada la dificultad de una vacuna con la necesidad de tres dosis”*³⁴.

De acuerdo a estudios realizados en nuestro medio sobre la prevalencia de cepas de alto riesgo oncogénico, existe coincidencia en los diferentes trabajos, respecto a que el tipo 16 es el predominante. Un estudio muestra que en citologías normales, el serotipo 16 fue el más frecuente (3,6% de los casos) y la prevalencia de los dos serotipos 16 y 18 fue de 6,3%. Los cinco genotipos más frecuentes fueron 16, 31, 51, 56 y 39³⁵. Este estudio concluye que hasta un 64,7% de las lesiones de alto riesgo serían potencialmente evitables con las vacunas disponibles, más aún si se confirma la protección cruzada para tipos no incluidos en la vacuna tetravalente (tipos 31, 33 y 45).

Desde 2009, en al menos dos trabajos nacionales, se ha establecido ausencia en la circulación del tipo VPH 18³⁶. De estos trabajos el más reciente analizó 552 muestras procedentes de 9 centros del primer nivel de atención en el marco del Programa nacional de protección contra el cáncer de cuello de útero. Las frecuencias para los cinco tipos predominantes fue la siguiente: tipo 16 de 21%, tipo 56 de 13,9%, tipo 51 de 8,3%, tipo 33 de 8,3% y para el tipo 31 de 5,5%³⁷.

¿Cuáles son los eventos adversos atribuidos a la vacuna? ¿Cuál es la incidencia de estos?

Los ensayos controlados no han reportado efectos adversos graves. La inocuidad de la vacuna no puede inferirse a partir de la ausencia de reporte de efectos adversos graves en los ensayos controlados, porque desde los sistemas de farmacovigilancia, que es otra fuente de datos destacada e idónea en este sentido, sí se han reportado. En este apartado se hace una actualización sobre este fenómeno.

Entre los efectos adversos, sin considerar los de menor gravedad, se destacan los siguientes: uveítis³⁸, falla ovárica inducida por los adyuvantes vacunales³⁹, síndrome postural y taquicardia⁴⁰. Los numerosos casos reportados llevaron a plantear la hipótesis de nexo causal con la vacuna. Los eventos adversos más frecuentes fueron síncope y reacciones locales, con dolor y eritema, mareo, náuseas y cefaleas. De los 12.424 reportes de efectos adversos contados en una referencia⁴¹, 772 fueron severos (6%), incluyendo 32 muertes. A partir del sistema Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), se describieron 69 casos de Síndrome de Guillain-Barré después de la vacunación con Gardasil entre 2006 y 2009 en los Estados Unidos. En más de 2/3 de los casos, los síntomas comenzaron en un intervalo de hasta 6 semanas y en la mayoría, en los primeros 15 días. La incidencia estimada con Gardasil fue de 80,2 casos por 10 millones de pacientes. Para realizar comparaciones disponemos por ejemplo, de los reportes de efectos adversos de la vacuna Menactra (anti-meningocócica). Con esta vacuna fueron 23 casos por 10 millones. Después de la vacuna de la gripe, fueron 9,5 casos por cada 10 millones.

Sin embargo, el VAERS que es un sistema de información pasiva y que depende de la realización de notificaciones para incluir la información en sus bases de datos, no es un diseño de recolección de información apropiado para definir nexos causales. Los patrocinadores de la vacuna han indicado que esta es una limitación para establecer el nexo causal y abogan por el reconocimiento de que la adopción de la vacuna es segura. Si el VAERS, a pesar del volumen de notificaciones de efectos adversos, no es apropiado para consolidar el nexo causal, se debe recordar que la ausencia de evidencia que demuestre daño no significa que haya evidencia que demuestre la seguridad. En el análisis de seguridad post-licenciamiento, los reportes de efectos adversos en EEUU, vinieron del fabricante en un 68% de los casos.

Un estudio español reporta que de acuerdo a registros de farmacovigilancia la ocurrencia de síncope, pérdida de conciencia y convulsiones como efectos adversos de vacuna VPH cuadrivalente es superior que para otras vacunas⁴².

Una publicación de 2010 actualizó el análisis de los datos de seguimiento de los ensayos y concluyó que sólo las reacciones locales a la vacuna ocurrían de manera significativamente mayor que con placebo⁴³.

Sobre el diseño del ECR llevado adelante por el fabricante⁴⁴, es importante señalar que la vacuna para el grupo control no estaba constituida por sustancia inerte, sino de un preparado visualmente indistinguible que contenía aluminio. Ahora bien, la sustancia utilizada en los controles debería preservar la condición neutra y no tener el potencial de causar daño por mecanismos no placebo ya que se sabe que los adyuvantes de las vacunas pueden tener un papel en sus defectos. Una revisión crítica sistemática sobre eventos adversos graves, publicada en 2017⁴⁵, encontró que en la mayor parte de los ensayos aleatorizados de la vacuna contra el VPH, no fue utilizado placebo inerte en el grupo de control.

Dos de los ensayos aleatorizados más grandes encontraron eventos adversos significativamente más graves en el brazo de testeo de la vacuna contra el VPH. En comparación con 2871 mujeres que recibieron placebo de aluminio, el grupo de 2881 mujeres a las que se inyectó la vacuna bivalente contra el VPH tuvo más muertes en el seguimiento (14 frente a 3, $p = 0,012$).

Una consideración aparte debe realizarse con respecto al caso de Japón, ejemplo particular y paradigmático, que ha tenido un reporte de efectos adversos graves, que supera los anteriormente comentados. En este país se ha promovido un programa de vigilancia específico y se ha decidido la interrupción del programa de vacunación contra VPH⁴⁶.

La falta de colaboración de parte de los fabricantes para el desarrollo de investigación y análisis desde fuentes independientes y los conflictos de interés han sido dos obstáculos para llegar a una ponderación crítica y relativamente transparente sobre la vacuna y disminuir el impacto de los sesgos de los informes en las revisiones sistemáticas⁴⁷.

Considerando la prevalencia de cáncer de cuello de útero en la población de Uruguay: ¿es seguro realizar la vacunación masiva de adolescentes?

Una vacuna se considera segura para su uso masivo, cuando el balance riesgos beneficios está a favor de estos últimos. En el caso de la vacuna contra el VPH, no hay conocimiento sobre cualquier beneficio en términos de protección contra el cáncer o reducción de mortalidad, dado que todos los datos conocidos hacen referencia a variables subrogadas. En este sentido, los riesgos existentes, aunque haya controversias, hacen inadecuada la vacunación masiva de adolescentes,

cualquiera sea la prevalencia poblacional de cáncer de cuello uterino. Por otra parte la vacunación no sustituye al rastreo o tamizaje por Papanicolaou, sino que es necesario mantenerlo, en un contexto de población por un lado sobre-tamizada y por otro sin acceso a tamizaje o sub-tamizada⁴⁸.

En cuanto a la seguridad y costos, cabe tener en cuenta que demandas judiciales en otras partes del mundo ya recibieron reconocimiento oficial y prosiguen en el rumbo de indemnizaciones debidas al nexo entre la vacuna y los daños^{49, 50}. Una conducta segura sería aguardar los resultados y análisis independientes de un seguimiento mayor en los estudios (utilizando placebos adecuados en los controles) donde la vacuna está implantada hace más tiempo, y mientras tanto, buscar estrategias para captar para el tamizaje a los segmentos poblacionales femeninos que acceden marginalmente al mismo y que habitualmente presentan mayor vulnerabilidad.

Un enfoque amplio de verificación de seguridad y costo-efectividad debería tener en cuenta otras estrategias de abordaje como la carga de enfermedad asociada al VPH y sus cofactores que conducen al cáncer cervical uterino. Por ejemplo, de 1985 a 2002 China redujo la incidencia de este cáncer de 17,8 a 6,8 / 100.000 con la modificación de los demás factores de riesgo, incluyendo falta de acceso a la atención primaria a la salud⁵¹.

Comentarios finales

Manuscrito inédito: Jamouille M, Pizzanelli M. Human papilloma virus vaccination in the light of quaternary prevention.

Desde nuestro punto de vista, la cuestión de la vacunación contra el virus del papiloma es, por el momento, tema de intensas discusiones y controversias. Se puede pensar de un modo simple, que se trata de una cuestión puramente médica y por lo tanto científica. Sin embargo no lo es. Se mezclan en esta discusión un sinnúmero de niveles y posibles puntos de análisis: sociológicos, económicos, políticos y finalmente científicos. Nuestras recomendaciones sobre la vacunación contra VPH, están en línea con las del Centro Nórdico Cochrane (Gøtzsche y Karsten, 2016). Ya sea a nivel individual o poblacional, la utilidad de la vacuna contra el virus del papiloma es cuestionable, su eficacia relativa, su eficiencia mínima y sobre todo, la confianza de las personas y de muchos profesionales, ha sido traicionada por prácticas no transparentes vinculadas a la comercialización de fármacos. Invertir fondos para hacer frente a las desigualdades en salud es una forma de proceder potencialmente preferible, éticamente recomendable, socialmente respetuosa. Las sociedades científicas y de los médicos de familia y comunidad deben informar en forma responsable, para que los usuarios estén en mejores condiciones para tomar decisiones de acuerdo a su saber y entender y en el marco de su escala de valores y la de la sociedad a la que pertenecen.

¹ Dias de Castro Filho, E. TelessaúdeRS/UFRGS - Núcleo de Telessaúde do Rio Grande do Sul [Internet].

2016 [acceso 6 de mayo 2018]. Disponible en: <https://www.ufrgs.br/telessauders/noticias/vacina-VPH/>

² OMS | Papilomavirus humanos (PVH) y cáncer cervicouterino [Internet]. [acceso 16 de abril 2018].

Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/es/>

- ³ De Sanjosé S, Bosch FX, Muñoz N, Shah K. Social differences in sexual behaviour and cervical cancer. *IARC Sci Publ.* 1997;(138):309-17. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/13875200_Social_differences_in_sexual_behaviour_and_cervical_cancer
- ⁴ Almeida-Filho N. Complejidad y Transdisciplinariedad en el Campo de la Salud Colectiva: Evaluación de conceptos y aplicaciones. *Salud colectiva* [Internet]. 2006 [acceso 16 de abril 2018];2(2):123–46. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1851-82652006000200003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- ⁵ Padilla Bernaldez J. Actualización en el virus del papiloma humano. *FMC* [Internet]. 2014 Feb 1 [acceso 17 de Abril 2018] ;21(2):67–75. Disponible: <http://www.fmc.es/en/actualizacion-el-virus-del-papiloma/articulo/S1134207214707054/>
- ⁶ Rafa Cofiño. Prevención del cáncer de cuello de útero: ¿hacia dónde vamos? [Internet]. 2009, 28 de Noviembre [acceso 17 de Abril 2018]. Disponible en: https://es.slideshare.net/rcofinof/prevencion-del-cancer-de-cuello-de-tero-hacia-dnde-vamos?qid=e5a1db2c-2ab7-475b-b5ac-40dd97ac5662&v=&b=&from_search=1
- ⁷ Jamouille M. Quaternary prevention, an answer of family doctors to overmedicalization. *International Journal of Health Policy and Management.* 2015;4(2):61-64.
- ⁸ Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, Castle PE, et al; Proyecto Epidemiológico Guanacaste Group. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:513-7.
- ⁹ Plummer M, Schiffman M, Castle PE, Maucort-Boulch D, Wheeler CM, ALTS Group. A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion. *J Infect Dis.* 2007;195:1582-9.
- ¹⁰ Dochez C, Bogers JJ, Verhelst R, Rees H. HPV vaccines to prevent cervical cancer and genital warts: an update. *Vaccine.* 2014 Mar 20;32(14):1595-601.
- ¹¹ Fairley CK, Hocking JS, Gurrin LC, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS. Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women. *Sex Transm Infect.* 2009 Dec;85(7):499-502.
- ¹² Read TR, Hocking JS, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS, Fairley CK. The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect.* 2011 Dec;87(7):544-7.
- ¹³ Ali H, Donovan B, Wand H, Read TR, Regan DG, Grulich AE, Fairley CK, Guy RJ. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ.* 2013 Apr 18;346:f2032.
- ¹⁴ Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2016;63(4):519-527.
- ¹⁵ Merckx M, Vanden Broeck D, Benoy I, Depuydt C, Weyers S, Arbyn M. Early effects of human papillomavirus vaccination in Belgium. *Eur J Cancer Prev.* 2015 Jul;24(4):340-2.
- ¹⁶ Joura EA, Leodolter S, Hernández-Ávila M, Wheeler CM, Pérez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet.* 2007;369:1693-702
- ¹⁷ Drolet M, Bénard É, Boily MC, Ali H, Baandrup L, Bauer H, Beddows S, Brisson J, Brotherton JM, Cummings T, Donovan B, Fairley CK, Flagg EW, Johnson AM, Kahn JA, Kavanagh K, Kjaer SK, Kliewer EV, Lemieux-Mellouki P, Markowitz L, Mboup A, Mesher D, Niccolai L, Oliphant J, Pollock KG, Soldan K, Sonnenberg P, Tabrizi SN, Tanton C, Brisson M. 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
- ¹⁸ Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodríguez AC, Solomon D, Bratti MC, et al. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 virus like particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *JAMA.* 2007;298:743-53.
- ¹⁹ Gavilan E, Padilla J. La vacuna del papilloma humano. *AMF.* 2013; 9 (4): 201-7.
- ²⁰ Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Apple R, Derion T, Wright TL. The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206:1-11.
- ²¹ Okadome M, Saito T, Tanaka H, Nogawa T, Furuta R, Watanabe K, Kita T, Yamamoto K, Mikami M, Takizawa K; Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG). Potential impact of combined high- and low-

risk human papillomavirus infection on the progression of cervical intraepithelial neoplasia 2. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014 Feb;40(2):561-9.

²² Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, Aaltonen R, Cárdenas J, Hernández, Glazer-Livson S, Jakobsson M, Joronen K, Kiviharju M, Louvanto K, Oksjoki S, Tähtinen R, Virtanen S, Nieminen P, Kyrgiou M, Kalliala I. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2018 Feb 27;360:k499.

²³ McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, Skegg DC. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2008 May;9(5):425-34.

²⁴ International Agency for Research on Cancer W. Fact Sheets by Population [Internet]. Globocan 2012. [acceso 5 de abril 2018]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx

²⁵ Castellsagué X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX, Muñoz N, Palacios S, San Martín Rodríguez M, Serradell L, Torcel-Pagnon L, Cortes J; CLEOPATRE Spain Study Group. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: the CLEOPATRE study. *J Med Virol.* 2012 Jun;84(6):947-56.

²⁶ Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B, Garland SM, Lazcano-Ponce E, Salmerón J, Del Rosario-Raymundo MR, Verheijen RH, Quek SC, da Silva DP, Kitchener H, Fong KL, Bouchard C, Money DM, Ilancheran A, Cruickshank ME, Levin MJ, Chatterjee A, Stapleton JT, Martens M, Quint W, David MP, Meric D, Hardt K, Descamps D, Geeraerts B, Struyf F, Dubin G; VIVIANE Study Group. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet.* 2014 Dec 20;384(9961):2213-27.

²⁷ Markowitz LE, Liu G, Hariri S, Steinau M, Dunne EF, Unger ER. Prevalence of HPV After Introduction of the Vaccination Program in the United States. *Pediatrics.* 2016 Mar;137(3):e20151968.

²⁸ Malagón T, Drolet M, Boily MC, Franco EL, Jit M, Brisson J, Brisson M. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012 Oct;12(10):781-9.

²⁹ Meshor D, Soldan K, Lehtinen M, Beddows S, Brisson M, Brotherton JML, et al. Population-Level Effects of Human Papillomavirus Vaccination Programs on Infections with Nonvaccine Genotypes. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2016 Oct [acceso 14 de abril 2018];22(10):1732–40. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5038419/>

³⁰ Malagón T, Drolet M, Boily MC, Franco EL, Jit M, Brisson J, Brisson M. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012 Oct; 12(10):781-9.

³¹ http://www.comisioncancer.org.uy/uc_394_1.html

³² http://www.comisioncancer.org.uy/uc_428_1.html

³³ 100% de mujeres informadas, cuidadas y con el examen de Papanicolaou al día. [Internet]. Montevideo: Ministerio de Salud Pública; 2018 [acceso 11 de April 2018]. Disponible en : http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/Manual%20para%20docentes%20sobre%20OHPV%20-%20MSP%202012.pdf

³⁴ Nozar M, Briozzo L, Nozar M, Briozzo L. Cáncer de cuello uterino en Uruguay. Controversias en la prevención [Internet]. Scielo.edu.uy. 2018 [acceso 11 de Abril 2018]. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902017000100142#B8

³⁵ Berois N, De Cremoux P, Mazal D, Sica A, Cedeira M, Caserta B, et al. Prevalence and distribution of high-risk human papillomavirus genotypes in invasive carcinoma of the uterine cervix in Uruguay. *Int J Gynecol Cancer.* 2013; 23(3):527-32.

³⁶ AGREGAR CITA

³⁷ Valsangiácomo S. Genotipos de HPV circulando en la comunidad [Licenciatura]. Facultad de Ciencias, Licenciatura en Bioquímica, UdelaR; 2013. Disponible en: <https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/bitstream/123456789/6395/1/uy24-16714.pdf>

³⁸ Holt HD, Hinkle DM, Falk NS, Fraunfelder FT, Fraunfelder FW. Human papilloma virus vaccine associated uveitis. *Curr Drug Saf.* 2014 Mar;9(1):65-8.

³⁹ Colafrancesco S, Perricone C, Tomljenovic L, Shoenfeld Y. Human papilloma virus vaccine and primary ovarian failure: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *Am J Reprod Immunol.* 2013 Oct;70(4):309-16.

⁴⁰ Blitshteyn S. Postural tachycardia syndrome following human papillomavirus vaccination. *Eur J Neurol.* 2014;21(1):135-9.

-
- ⁴¹ Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A, Izurieta HS, Ball R, Miller N, Braun MM, Markowitz LE, Iskander J. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA*. 2009 Aug 19;302(7):750-7.
- ⁴² Rodríguez-Galán MA, Pérez-Vilar S, Díez-Domingo J, Tuells J, Gomar-Fayos J, Morales-Olivas F, et al. Notificación de reacciones adversas a la vacuna frente al virus del papiloma humano en la Comunidad Valenciana (2007-2011). *An Pediatr (Barc)* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2018 Apr 7];81(5):303–9. Available from: <http://www.analesdepediatria.org/es/notificacion-reacciones-adversas-vacuna-frente/articulo/S1695403313004980/>
- ⁴³ Block SL, Brown DR, Chatterjee A, Gold MA, Sings HL, Meibohm A, Dana A, Haupt RM, Barr E, Tamms GM, Zhou H, Reisinger KS. Clinical trial and post-licensure safety profile of a prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18)1 virus-like particle vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Feb;29(2):95-101.
- ⁴⁴ FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*. 2007 May 10;356(19):1915-27.
- ⁴⁵ Martínez-Lavín M, Amezcu-Guerra L. Serious adverse events after HPV vaccination: a critical review of randomized trials and post-marketing case series. *Clin Rheumatol*. 2017 Oct;36(10):2169-2178.
- ⁴⁶ Beppu H, Minaguchi M, Uchide K, Kumamoto K, Sekiguchi M, Yaju Y. Lessons learnt in Japan from adverse reactions to the HPV vaccine: a medical ethics perspective. *Indian J Med Ethics*. 2017 Apr-Jun;2(2):82-88.
- ⁴⁷ Jørgensen, Lars, Peter C. Gøtzsche, and Tom Jefferson. "Index of the Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Industry Clinical Study Programmes and Non-Industry Funded Studies: A Necessary Basis to Address Reporting Bias in a Systematic Review." *Systematic Reviews* 7 (2018): 8. PMC. Web. 1 Apr. 2018.
- ⁴⁸ Cardozo V, Fernández ML. Tamizaje de cáncer de cuello de útero en usuarias de la Policlínica Villa Farré (Uruguay). Una mirada desde la prevención cuaternaria. *Archivos de Medicina Familiar y General* [Internet]. 26 de dic 2017 [citado 24 de febrero 2018];14(2). Disponible en: <http://revista.famfyg.com.ar/index.php/AMFG/article/view/17>
- ⁴⁹ Rodríguez-Galán MA, Pérez-Vilar S, Díez-Domingo J, Tuells J, Gomar-Fayos J, Morales-Olivas F, et al. Notificación de reacciones adversas a la vacuna frente al virus del papiloma humano en la Comunidad Valenciana (2007-2011). *An Pediatr (Barc)* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2018 Apr 7];81(5):303–9. Available from: <http://www.analesdepediatria.org/es/notificacion-reacciones-adversas-vacuna-frente/articulo/S1695403313004980/>
- ⁵⁰ Demanda por \$160 millones de dólares contra Merck por daños causados por la vacuna Gardasil en Colombia [Internet]. 2017 [cited 2018 Apr 7]. Available from: <https://www.las2orillas.co/demanda-160-millones-dolares-merck-danos-causados-la-vacuna-gardasil-colombia/>
- ⁵¹ Wilyman J. HPV vaccination programs have not been shown to be cost-effective in countries with comprehensive Pap screening and surgery. *Infect Agent Cancer*. 2013 Jun 12;8(1):21. doi: 10.1186/1750-9378-8-21.