



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA DEL VIRUS DEL  
PAPILOMA HUMANO. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: ANDREA ESTEFANÍA SARMIENTO CEDEÑO**

**DIRECTOR: DRA. JEANNETH PATRICIA TAPIA CÁRDENAS**

**CUENCA - ECUADOR**

**2021**

*Yo me gradué en  
los 50 años de La Cato!  
... y sostuve la Universidad*



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA DEL VIRUS  
DEL PAPILOMA HUMANO. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: ANDREA ESTEFANÍA SARMIENTO CEDEÑO**

**DIRECTOR: DRA. JEANNETH PATRICIA TAPIA CÁRDENAS**

**CUENCA - ECUADOR**

**2021**

*Yo me gradué en  
los 50 años de La Cato!  
... y sostuve la Universidad*

## RESUMEN

**Antecedentes:** el virus del papiloma humano (HPV) se encuentra dentro de las enfermedades de transmisión sexual más frecuentes a nivel mundial. Afectando a niñas y mujeres en edad fértil. La infección por HPV incrementa significativamente el riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino. En la actualidad las vacunas Cervarix, Gardasil 4 y Gardasil 9 se encuentran autorizadas.

**Objetivo general:** describir la eficacia y seguridad de la vacuna del virus del papiloma humano, además los factores asociados a la no aplicabilidad de la vacuna.

**Metodología:** revisión bibliográfica realizada mediante la búsqueda de artículos de calidad científica entre Q1 y Q4 publicados durante el periodo 2015-2020 en diferentes bases de datos científicos digitales, tales como: PubMed, Scielo, Scopus, Springer, Google escolar, sin discriminación de idioma y región.

**Resultados:** las vacunas Cervarix, Gardasil 4 y Gardasil 9 son eficaces en la prevención de lesiones intraepiteliales cervicales de grado I, II y III, teniendo una protección de aproximadamente 90% si se administra antes del inicio de la vida sexual. Además, son seguras, debido a que la mayoría de efectos adversos manifestados luego de su administración fueron leves y de corta duración. Hasta la actualidad no se reportaron eventos graves o muertes. Los factores más comunes para la no aplicabilidad de las vacunas contra el HPV fueron el bajo nivel económico y educativo.

**Conclusiones:** las vacunas contra el HPV disponibles actualmente en el mercado son altamente seguras y eficaces.

**Palabras clave:** EFICACIA, SEGURIDAD, INFECCIONES POR PAPILOMAVIRUS.

## ABSTRACT

**Background:** human papillomavirus (HPV) is one of the most sexually transmitted diseases around the world. Affecting girls and women of fertile age. HPV infection increases the risk of developing cervical cancer. Currently the vaccines Cervarix, Gardasil 4 and Gardasil 9 are licensed.

**General objective:** describe the efficacy and safety of the human papillomavirus vaccine in addition to the risk factors related to the non-applicability of the vaccine.

**Methodology:** bibliographic review carried out by searching for scientific quality articles between Q1 and Q4 published among 2015-2020 in different digital scientific databases, such as: Scielo, PubMed, Scopus, Springer, Scholar Google, without language discrimination and region.

**Results:** The Cervarix, Gardasil 4 and Gardasil 9 vaccines are effective in preventing grade I, II and III cervical intraepithelial lesions, having a protection of approximately 90% if administered before the start of sexual life. In addition, they are safe, since most of the adverse effects manifested after their administration were mild and short duration. Until now, no serious events or deaths have been reported. The most common risk factors for the non- applicability of HPV vaccines included low economic and educational level.

**Conclusion:** HPV vaccines currently available on the market are highly safe and effective.

**Keywords:** EFFECTIVENESS, SAFETY, PAPILOMAVIRUS INFECTIONS.

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	2
ABSTRACT .....	3
CAPÍTULO I.....	6
1.1. INTRODUCCIÓN.....	6
1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	7
1.3. JUSTIFICACIÓN Y USO DE RESULTADOS .....	10
CAPÍTULO II.....	12
2. MARCO TEÓRICO.....	12
2.1. Definición Virus del Papiloma Humano.....	12
2.2. Mecanismo de transmisión .....	12
2.3. Virología.....	12
2.4. Fisiopatología.....	13
2.5. Factores de riesgo .....	14
2.6. Lesiones provocadas por HPV.....	15
2.7. Presentación clínica.....	17
2.8. Diagnóstico .....	18
2.9. Tratamiento.....	18
2.10. Prevención.....	19
CAPÍTULO III.....	22
3. OBJETIVOS .....	22
3.1. Objetivo general.....	22
3.2. Objetivos específicos .....	22
CAPÍTULO IV .....	23

4.1.	Métodos de búsqueda de la información .....	23
4.2.	Criterios de inclusión y exclusión.....	23
4.3.	Procedimiento para recopilación y extracción de información .....	23
4.4.	Procesos éticos.....	24
CAPÍTULO V .....		25
5.	RESULTADOS.....	25
5.1.	Caracterización de artículos científicos.....	25
5.2.	Eficacia de la vacuna del virus del papiloma humano.....	26
5.3.	Seguridad de la vacuna del virus del papiloma humano .....	29
5.4.	Factores asociados a la no aplicabilidad de la vacuna del virus del papiloma humano.....	33
CAPÍTULO VI .....		35
6.	DISCUSIÓN .....	35
CAPÍTULO VII .....		39
7.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	39
7.1.	Conclusiones .....	39
7.2.	Recomendaciones .....	39
8.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	41
9.	ANEXOS.....	50
	Anexo 1: matriz de artículos seleccionados para la revisión bibliográfica. ....	50
	Anexo 2: cronograma .....	58
	Anexo 3: financiamiento y presupuesto.....	59

## CAPÍTULO I

### 1.1. INTRODUCCIÓN

El virus del papiloma humano (HPV) se clasifica dentro de las enfermedades de transmisión sexual como una de las más frecuentes a nivel mundial, pues afecta principalmente a niñas y mujeres en edad fértil posterior al inicio de su vida sexual. En cuanto a la evolución de la enfermedad, esta puede cursar de manera asintomática, auto limitada, o categorizarse como un factor de elevado riesgo para desarrollar cáncer (1,2).

En la actualidad se han reconocido alrededor de 200 serotipos de HPV, de los cuáles 40 están relacionados a enfermedades en seres humanos, identificándose al 16 y 18 como los serotipos de alto riesgo para desarrollar lesiones pre neoplásicas o neoplasias muco-cutáneas. El HPV puede desarrollar los siguientes tipos de cáncer: cuello uterino, vulva, vagina, ano y en los varones neoplasias de pene, además son causantes frecuentes de verrugas ano genitales y oro faríngeas en ambos sexos (1,2).

El desarrollo de lesiones neoplásicas originadas por HPV, se pueden prevenir con pruebas de detección temprana como el Papanicolaou y exámenes histopatológicos, por medio de la toma de una biopsia cervical; así como también mediante la inmunización temprana, para lo cual actualmente se encuentran disponibles tres tipos de vacunas dirigidas hacia diferentes serotipos considerados de alto riesgo tales como Cervarix para los serotipos 16 y 18, Gardasil 4 contra los serotipos 6, 11, 16 y 18; y Gardasil 9 que cubre los serotipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58. (3).

A nivel mundial cerca de 120 países, en su mayoría desarrollados cuentan con estas vacunas y con programas gratuitos de inmunización para la población femenina en edad fértil, mientras que en naciones en vías de desarrollo, como el Ecuador, estas se introdujeron apenas durante el último lustro, con muchas limitaciones, pues no se ha logrado una cobertura general a la población objetivo, por diferentes barreras económicas, culturales y/o educativas (3).

La inmunización contra el virus de papiloma humano representa una importante oportunidad para disminuir de forma eficaz y segura contagios y posteriores complicaciones como lesiones neoplásicas o la aparición de verrugas en ambos sexos. Durante los últimos 10 años, en los países con aceptación de los esquemas de vacunación, se ha evidenciado el impacto de las inmunizaciones contra el HPV en niñas previo a la iniciación de su vida sexual, obteniendo como resultado reducciones de hasta el 90% para la infección por virus del papiloma humano, aproximadamente el 90% para verrugas genitales y 45% para anomalías citológicas cervicales de alto grado. Además, se ha evidenciado una inmunidad aproximada de 8 años o más según varios estudios, por lo que su aplicación previa al inicio de la vida sexual es trascendental (4).

Por lo expuesto, hemos considerado que el tema planteado contribuirá de manera significativa en poner en evidencia información actualizada y de calidad respecto a la vacunación contra el HPV, tomando en consideración que las repercusiones de dicho virus son muy relevantes en nuestro medio.

## **1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las enfermedades relacionadas con el virus del papiloma humano (HPV) constituyen un problema de salud importante a nivel mundial. Concretamente el cáncer de cérvix, se encuentra establecido como el cuarto tipo de neoplasia más común en mujeres a nivel mundial. Sin embargo, su incidencia varía en dependencia de las diferentes áreas geográficas (5,6).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2017, concluyó que la prevalencia del virus del papiloma humano a nivel mundial fue de 11,7%. Para el año 2018, reportó que anualmente se presentan alrededor de 530.000 casos nuevos de cáncer cervical, de los cuales cerca de 266.000 mujeres fallecen. Se calcula que el 85-90% de las muertes ocurrieron en países subdesarrollados, con una tasa de mortalidad 18 veces mayor que las naciones industrializadas, además de que una de cada cien mujeres presentará cáncer cervical antes de los 75 años de vida. Según las predicciones de esta organización se calcula que para el 2035 los casos de cáncer de

cuello uterino por HPV aumenten a 15.2 millones de personas y 8.9 millones de decesos (5–7).

Mundialmente, África es la región con mayor frecuencia de infección por HPV. En este contexto, Kemunto y colaboradores, en un metaanálisis realizado en 23 países africanos, encontraron que la prevalencia de cualquier infección por HPV en mujeres con citología normal fue de 29,3%, en cuanto a la distribución geográfica, la mayor tasa de infección se ubicó en África Meridional con 57,3%, seguida de África Oriental con 42,2%. En cuanto a las medidas preventivas que se manejaron en esta región, los autores sustentaron que hubo un impulso sustancial en la aplicabilidad de las vacunas Cervarix o Gardasil, considerándose que en aquellas que se inmunizaron se previno más del 70% de los casos de cáncer de cuello uterino. Sin embargo, los investigadores evidenciaron que la mayoría de países africanos no poseían un sistema de salud pública preparado para la implementación de esquemas de vacunación por diversos motivos entre los que se incluyeron: la no disponibilidad de vacunas gratuitas, la dificultad de distribución masiva por acceso geográfico y recursos económicos (8).

En América alrededor de 83.000 mujeres son diagnosticadas de cáncer cervical en estado tardío y de ellas 35.000 fallecen, la mitad sin alcanzar el sexto decenio de vida. Concretamente, en América Latina anualmente se reportan alrededor de 68.818 mujeres diagnosticadas con cáncer de cuello uterino, con una prevalencia de alrededor del 16,1% (5,6,9).

En Bolivia, Aquino y sus colaboradores realizaron un estudio en julio del 2020, con el objetivo de analizar las tácticas de fortalecimiento para prevenir los factores predisponentes al déficit de cobertura de las inmunizaciones contra el HPV, ya que este país cuenta con la tasa más elevada de morbi-mortalidad en América Latina por cáncer de cuello uterino. Para contrarrestar y erradicar más del 70% de nuevos casos, Bolivia ha intentado llegar con esquemas de vacunación masiva, sobre todo en niñas >9 años, es así que se ha superado el 60% de la cobertura nacional, con un estimado total de 200.000 niñas y adolescentes vacunadas, sin embargo, surgen problemas para la aplicación en el resto población, con barreras importantes como

desconocimiento, rechazo, desconfianza, temor y mitos de las vacunas por parte de los padres o tutores legales (10).

En Uruguay, Notejane y colaboradores en el 2018, realizaron un estudio con el objetivo de describir el programa de vacunación contra el HPV. Este país cuenta con una tasa de mortalidad de 5/100.000 mujeres entre los 30 y 34 años, alcanzado un aumento de la tasa a 14,2/100.000 mujeres entre 50 y 54 años. Como medida, desde el 2013 se ofrece una vacuna tetravalente de forma gratuita a la población femenina nacidas desde el 2001 hasta finales del 2016, alcanzando una cobertura nacional del 46% de la población diana. Al igual que otros países de Latinoamérica, en Uruguay se produce rechazo a la vacuna por factores como: desconocimiento, dudas sobre su eficacia y seguridad, costo, edad de vacunación, etc., (11–13).

En Ecuador, la prevalencia de HPV entre mujeres con citología normal oscila entre el 5% al 50,5% siendo los genotipos más frecuentes el 51 y 66. Nuestro país ocupa el tercer lugar a nivel de América Latina en lo que a casos de cáncer de cérvix se refiere. En el 2010, según los datos obtenidos en el Registro Nacional de Tumores del Instituto de Lucha contra el Cáncer (SOLCA), aproximadamente 20/100.000 mujeres padecieron cáncer de cuello uterino, además se presentaron alrededor de 1200 nuevos casos cada año, siendo las mujeres de 30 a 64 las más propensas a desarrollarlo. De estos casos, aproximadamente 300 fallecen anualmente, ocupando el segundo lugar en causas de muerte con un riesgo del 14,4%. En el 2014 la incidencia de nuevos casos de cáncer de cuello uterino fue de 2094 mujeres. Adicional a esto, se generan gastos que son atribuidos al paciente y al estado, estimando un rubro económico aproximado de 50.000 dólares por persona, que se incluyen durante el progreso de displasia hacia neoplasia, sin contar con los años de vida útiles que pierde la paciente (11,14–16).

En Azuay, Cabrera y colaboradores realizaron un estudio en el 2015 encontrando que la población femenina presentó una prevalencia total de HPV de 25,6%. Los serotipos de alto riesgo oncogénico correspondieron al 20,8%, siendo el serotipo 66 el más frecuente con el 3,2%, el 68 con el 2,8%, el 16 con el 2,2%, y el serotipo 18 se reportó

en menos del 1%. Este estudio también incluyó el porcentaje de protección de la vacuna Cervarix, utilizada como prevención contra HPV 16 y 18 de alto riesgo en mujeres de 17 a 50 años. Sin embargo, en la provincia del Azuay la prevalencia de estos serotipos es de apenas 2,2% y 0,6% respectivamente, obteniendo una protección total de tan solo el 2,8%, convirtiéndose así en un problema de salud importante a nivel local (17).

En Cuenca, la prevalencia de infección por HPV es del 31,7%, según estadísticas reportadas en el 2009 por el Instituto Nacional del Cáncer (SOLCA), este cantón representa la ciudad con mayor incidencia con 31,3/100.000 habitantes en todo el Ecuador. Tigre y sus colaboradores realizaron un estudio en el 2019 en SOLCA con el objetivo de describir los serotipos más frecuentes de HPV en neoplasias intraepiteliales tipo III, encontrando que el serotipo 16 fue el más común con el 32,9%, adicionalmente los autores concluyeron que el principal factor de riesgo para contraer infección por HPV fue el uso de dispositivo intrauterino (18,19).

Con base a lo expuesto anteriormente se plantea las siguientes preguntas de investigación:

¿Cuál es la eficacia y la seguridad de las vacunas utilizadas en la prevención del virus del papiloma humano?

¿Cuáles son los factores de riesgo relacionados a la no aplicabilidad de la vacuna del virus del papiloma humano?

### **1.3. JUSTIFICACIÓN Y USO DE RESULTADOS**

La presente revisión bibliográfica aportará información actualizada sobre la eficacia y seguridad de la vacuna contra el virus del papiloma humano en la prevención de verrugas, lesiones intraepiteliales de alto, bajo grado y cáncer de cuello uterino, el cual corresponde al cuarto tipo de cáncer más frecuente en mujeres en países en subdesarrollados y desarrollados a nivel mundial.

La elección del tema para la presente revisión bibliográfica se realizó con base al documento: Prioridades de Investigación en Salud, 2013-2017; publicado en la página oficial del Ministerio de Salud Pública, pertenecientes a el apartado de “Neoplasias” en la línea de “Ginecológicas” y la sublínea de “Relación con virus del Papiloma Humano”.

Siendo la infección por virus del papiloma humano el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de cérvix, es de suma importancia para los profesionales de la salud conocer aspectos importantes sobre la inmunización contra este virus. Además, valorar la eficacia y la seguridad de los tres tipos de vacunas que existen en la actualidad, incluyendo los factores por los cuales no se aplica la misma. De esta manera, poder llegar a la población y dar a conocer el valor de la vacunación contra el virus del papiloma humano como método preventivo.

Las beneficiarias directas de esta revisión bibliográfica serán las mujeres, principalmente niñas desde los 9 años de edad y adolescentes, de igual manera mujeres en edad fértil. Si bien, el virus del papiloma humano puede afectar a ambos sexos, las mujeres son las que mayor riesgo tienen de contagiarse por el mismo y desarrollar complicaciones que pueden desencadenar en la muerte. Además, este estudio aportará nuevos datos a los servidores de la salud relacionados a este problema de gran importancia en nuestro medio, debido a que en la actualidad se cuenta con muy poca información a nivel local y nacional.

Los resultados obtenidos en la presente revisión bibliográfica estarán disponibles en el repositorio digital de la Universidad Católica de Cuenca, con libre acceso tanto para médicos, estudiantes y población en general, con el fin de mantenerse informados y poder tener referencias para la realización de investigaciones y estrategias para disminuir la morbilidad y mortalidad de una enfermedad oncológica tan importante como es el cáncer de cuello uterino y de esta manera mejorar la calidad de vida de las mujeres.

## CAPÍTULO II

### 2. MARCO TEÓRICO

#### 2.1. Definición Virus del Papiloma Humano

El virus del papiloma humano (HPV) se define como un ADN virus, circular de doble cadena, perteneciente a la familia Papillomaviridae, formado por una capsida icosaédrica de proteínas con 72 capsómeros que se replican en el núcleo de las células epiteliales escamosas (20).

#### 2.2. Mecanismo de transmisión

El virus del papiloma humano se transmite por contacto piel a piel en la relación sexual y se constituye como la enfermedad de transmisión sexual con mayor prevalencia a nivel mundial, afectando al menos por una vez al 80% de las personas sexualmente activas, siendo más frecuente en el sexo femenino, desencadenando varios problemas de salud. La infección entre parejas heterosexuales es habitual, incluso puede transmitirse por fluidos corporales, objetos sexuales, o por auto inoculación en la región ano genital. La presencia de abrasiones o laceraciones pequeñas en las mucosas genitales puede facilitar aún más el contagio (21,22).

#### 2.3. Virología

La familia Papillomaviridae se distribuye a su vez en 5 géneros distintos entre los cuales se encuentran: Alpha-, Beta-, Gamma-, Nu y Mupapillomavirus. Estos géneros se juntan en especies, que, además, se diferencian distintos genotipos. Actualmente se han reconocido alrededor de 200 genotipos, de los cuales 40 catalogados como perjudiciales para el epitelio ano-genital en humanos (20,23).

La Agencia Internacional de Investigación contra el cáncer a clasificado a estos genotipos en grupos según su capacidad de transformarse y desarrollar cáncer de cuello uterino, como de alto riesgo, bajo riesgo y posiblemente cancerígeno. En el primer grupo se encuentran los genotipos (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59). En el segundo grupo los genotipos (6, 11) que provocan afecciones benignas. Y

el último grupo escasamente se descubren en investigaciones con suficiente constancia para instaurar una relación evidente (20,23).

El genoma del virus del papiloma humano se divide en tres regiones: región de control, temprana y tardía. La primera sistematiza el ciclo de vida del virus. La segunda está formada por los genes: E1, E2, E4, E5, E6 y E7 que tienen capacidad de transformación celular cancerígena. Y por último la región tardía la forman dos genes que compilan a las proteínas L1 y L2 que son parte de la capsida viral, la cual se activa en la última etapa de replicación dando paso a la creación de viriones en el ciclo de vida (20,23).

#### **2.4. Fisiopatología**

El virus del papiloma humano ingresa a los queratinocitos causando un micro trauma de manera que da paso a la entrada de viriones en la capa basal del epitelio. Los inmunogenes son los encargados de modificar el sistema de defensa del hospedador, por lo cual inicia la transcripción y replicación del genoma (24).

El genoma que empieza a replicarse contiene ocho marcos de lectura abiertos o openin reading frame (ORF), referido por el ARN mensajero, se transcriben en una sola hebra de ADN. El ADN se divide a su vez en la región de control, temprana y tardía. Al llegar a la región E en la hebra de ADN, se transcriben las proteínas E1 y E2 que impiden el ciclo celular del hospedador. En la región L se duplican las proteínas L1 y L2 que conforman el 95% y 5% de la capa protectora del virus (24).

En cuanto las células se vuelven especializadas en la diferenciación celular incrementa su reproducción. En esta etapa las proteínas E6 y E7 de la región temprana ayudan a una replicación celular mejorada. La proteína E6 se vincula al gen supresor de tumores (p53) y la proteína retinoblastoma que degrada con facilidad, suspendiendo las funciones del ciclo celular e impide la muerte celular (24).

Inmediatamente se duplica la proteína E5 con lo cual aumenta el trabajo de las cinasas de proteínas para intensificar los factores de crecimiento y diferenciación. Seguido, se

transcriben E1 y E2 para liberar las hebras de ADN y da paso a la unión del complejo de replicación. La proteína E2 impide que se repliquen E6 y E7, por lo cual E2 se incorpora al origen de la replicación del virus. Con esto, empieza la replicación del ADN viral comenzando en la fase s o segunda fase del ciclo celular. Al concluir la replicación de E6 y E7, las proteínas p53 y retinoblastoma continúan con normalidad sus funciones (24).

Cabe recalcar, que el desarrollo de cambios celulares cancerígenos radica en que los genotipos de HPV de alto riesgo integran su genoma en la célula humana ya que tienen gran atracción por las proteínas p53 y retinoblastoma y han incrementado varios mecanismos para evadir la respuesta de defensa del hospedador. En el caso de los genotipos de bajo riesgo la atracción por estas proteínas es menor (23,24).

## 2.5. Factores de riesgo

**Inicio temprano de la vida sexual:** incrementa el riesgo de contraer una enfermedad de transmisión sexual, siendo un efecto nocivo para la salud, con mayor hincapié en mujeres menores a 25 años de edad. Debido a que la unión escamo-columnar del cuello uterino esta mayormente predispuesto a cualquier infección viral y el tejido cervical uterino facilitando que exista una alta probabilidad de que las células se conviertan en neoplásicas anormales (20).

**Relación con diferentes compañeros sexuales:** mientras más compañeros sexuales tenga una mujer más probabilidad existe de que se contagie de una infección de transmisión sexual, estando expuesta a tener contacto con diferentes genotipos de alto riesgo para desarrollar cáncer de cuello uterino como el 16 y 18 (20).

**Tener una pareja sexual promiscua:** una pareja que a lo largo de su vida haya tenido múltiples parejas sexuales incrementa la probabilidad de que este infectado por distintos genotipos de HPV incluidos de alto y bajo riesgo, incluso si no presenta síntomas (20).

**Multiparidad:** la alteración a nivel hormonal sumada a la inmunidad producida por múltiples gestaciones conlleva a tener alto riesgo de cambios en las células del epitelio desencadenando el desarrollo de cáncer de cérvix (20).

## 2.6. Lesiones provocadas por HPV

### Lesiones benignas

**“Verruga genital (condiloma acuminado y plano):** provocada por los genotipos 6 y 11 de bajo riesgo, estas lesiones son las que se presentan con mayor frecuencia. Afectan diferentes regiones como vulva, vagina, cuello del útero, ano y pene. En personas que acostumbran tener sexo oral también se manifiestan en la boca y laringe. Estas lesiones se presentan en forma de verrugas generalmente de consistencia blanda, elástica o ambas. Su desarrollo es lento, se descubren con facilidad a la inspección y exploración física” (20).

“Las verrugas pueden presentarse de manera aislada o conglomerada en el área ano genital. Los condilomas acuminados o en forma de coliflor son bastante evidentes por lo que su diagnóstico es sencillo, por otro lado, el condiloma plano es de difícil detección por lo que se precisa de más estudios para su valoración. Estas lesiones provocan a su vez síntomas como dolor, sangrado y quemazón” (20).

### Lesiones pre malignas o malignas

“Generalmente el sistema inmune de las mujeres sanas elimina el virus de VPH de manera natural en un plazo de 8 meses a 2 años aproximadamente. Esto usualmente ocurre con los genotipos de bajo riesgo. Por otro lado, si la presencia de genotipos de alto riesgo persiste, se presenta una cadena de transformaciones celulares que pueden terminar en lesiones pre malignas. Se evidencia un periodo de 5 años para la aparición de cambios histológicos en las células desde que se produce la primera infección ” (20).

“Se le da el nombre de lesión intraepitelial cervical (NIC) a los cambios celulares que se manifiestan en el cérvix, pueden ir desde grado 1 a 3. En la actualidad, también se

las puede clasificar como lesiones escamosas de bajo grado (LSIL) y lesión escamosa de alto grado (HSIL) ” (20).

“**NIC I, lesión o neoplasia escamosa de bajo grado:** este tipo de lesión no es pre maligna o cancerosa, la mayor parte de casos se resuelven espontáneamente por si solos. Son cambios celulares leves en la superficie del cuello uterino. Se considera que solo un 10% puede progresar a una lesión pre maligna, por lo cual su tratamiento es observacional” (20).

“**NIC II, lesión o neoplasia intraepitelial cervical grado II o lesión escamosa de alto grado:** los resultados de NIC II en una biopsia, hacen referencia a cambios celulares moderados en cuello uterino, por lo cual esta lesión es pre maligna de un riesgo alto. Se estima que el 40% de estas pueden curarse espontáneamente. El tratamiento en esto caso es clínico por el riesgo de progresar a un cáncer” (20).

“**NIC III, lesión o neoplasia intraepitelial cervical grado III o lesión escamosa de alto grado:** las transformaciones celulares observadas en el cuello uterino son severas. Este tipo de displasia puede progresar a cáncer, por lo cual el tratamiento consiste en eliminar las regiones afectadas de manera que se pueda reducir su alta probabilidad de progresar severamente en el cuello uterino” (20).

“**Carcinoma in situ (CIS):** considerada etapa 0, está ligado a la lesión intraepitelial cervical grado III, estadio más inmediato a cáncer cervical” (20).

“**Cáncer cérvico uterino:** es la segunda causa de decesos en las mujeres a nivel mundial y ocupa el tercer lugar entre los tipos de cáncer más frecuentes en el mundo. Con una incidencia elevada en países en vías de desarrollo, se ha demostrado que el estado económico y social está vinculado a este tipo de cáncer. A igual que la mortalidad es mayor en estos países a semejanza de los países industrializados” (20).

Los tumores de epitelio se dividen en:

**Carcinoma de células escamosas:** el 80% de los casos se dan por este tipo de tumor. Su comienzo se da en el epitelio de revestimiento y se manifiestan como lesiones anómalas descontroladas, de apariencia rugosa o escamosa (20).

**Adenocarcinoma in situ o cervical:** el 15% de los casos establecen este tipo de tumor. Las células anormales provienen de la mucosa endocervical que puede llegar al tejido glandular (20).

**Adenoescamosos y neuroendocrinos:** se presentan en menor porcentaje con el 5% de casos de cáncer de cuello uterino (20).

## 2.7. Presentación clínica

La presentación de la enfermedad causada por HPV puede presentarse de manera asintomática o como lesiones que pueden transformarse en cáncer. Las verrugas o condilomas acuminados son la presentación clínica más común y son causadas por los genotipos 6 y 11 de bajo riesgo (23).

La manera por la cual se transmite es por el contacto entre mucosas durante el coito. Afectando a mujeres y hombres de 20 a 40 años de edad. En ciertos casos se desarrollan con rapidez o pueden desaparecer y resolverse de manera natural. Si las lesiones llegan a dimensiones considerables pueden presentarse como picazón, secreción o sangrado. En su mayoría estas lesiones son benignas de aspecto sólido, plano, organizado en grupos, de color rosado o blanco grisáceo, ubicadas en la región del pubis, ano, genitales, vagina, cuello del útero y meato urinario. Su valoración es netamente clínica, en este caso no se recomienda realizar PCR para detección de VPH o toma de biopsias (23).

En el caso de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado, provocadas por los genotipos 16, 18, 31, 33 y 35 se precisa de métodos más avanzados como tinciones o microscopía, ya que no son evidentes a simple vista. La mayor parte se sitúan en el cuello uterino, aunque también pueden encontrarse en vulva, periné y en el caso de

los hombres en el pene. El promedio de edad en la que se presentan estos casos son desde los 30 a 50 años (23).

## 2.8. Diagnóstico

**“Cribado para HPV de alto riesgo:** estudio cualitativo, con una sensibilidad mayor a la citología, altamente específica, reconoce la presencia de genotipos de HPV de alto riesgo cancerígeno. Tiene un valor predictivo negativo cercano al 100%, traducido como si el resultado es negativo la paciente tiene probabilidades casi nulas de progresar a lesiones malignas” (21,23).

**“Cribado con genotipos parciales:** estudio preciso para la detección de los genotipos 16, 18 y demás serotipos de riesgo alto. Utilizado en pacientes con factores de riesgo más altos para desarrollar la enfermedad” (23).

**“Genotípicos específicos:** no son útiles en el manejo clínico, se emplean para la valoración y seguimiento de vacunas y estudios de epidemiología. Las pruebas de genotipos PCR están proyectadas para ampliar la detección de genotipos de HPV en forma individual” (23).

**“Detección de VPH in situ:** son pruebas de hibridación in situ y PCR. La primera utiliza sondas fluorescentes para la localización de ADN del HPV morfológicamente, mientras que la segunda detecta ARNm de E6 y E7 por citometría de flujo” (23).

**“Detección de biomarcadores celulares:** no muestran una elevada especificidad, están basados en la agregación del grupo metilo a la molécula de ADN, que está ligada al cáncer de cuello uterino, descubierto en muestras citológicas e histológicas” (23).

## 2.9. Tratamiento

Se indica dependiendo del grado de lesión que presente el paciente, es decir de forma individual ya que no existe un método específico de preferencia (23).

“**Agentes inmunomoduladores:** imiquimod, en presentación de crema al 5%, está indicado para los condilomas o verrugas genitales, se aplica directamente sobre las lesiones cada 48 horas por 4 meses, de preferencia durante la noche. Su eficacia estimada es del 70% para el aclaramiento de estas lesiones. Tiene pocos efectos adversos. siendo el más relevante eritema local que mejora con periodos de reposo. No se recomienda en el embarazo o periodos de lactancia.” (23).

“**Agentes citotóxicos:** podofilotoxina, en presentación de crema al 0,15% o solución cutánea al 5%. Se aplica cada 12 horas por 3 días, alternado con 4 días de reposo, esto por 4 ciclos si se aplicó crema y la mitad con solución. Se ha reportado una eficacia del 72%. No debe ser utilizado durante la gestación o periodos de lactancia.” (23).

“**Crioterapia:** se destruye las lesiones con el uso de nitrógeno líquido a  $-196^{\circ}\text{C}$ . es un procedimiento altamente eficaz. El periodo del tratamiento puede durar hasta dos meses y medio. Pueden manifestarse ampollas después del uso de esta técnica que se revuelven en 2 semanas aproximadamente. Es seguro en el embarazo e incluso en periodo de lactancia” (23).

“**Ácido tricloroacético y bicloroacético:** a comparación de los otros tratamientos el precio de este es bastante accesible. Es aplicable especialmente en verrugas de pequeño tamaño. El efecto secundario más común es el ardor” (23).

“**Escisión quirúrgica:** esta técnica se utiliza haciendo cortes con bisturí o electrocauterio previamente con infiltración de anestesia, a nivel de la piel. Este tratamiento debe ser elegido en caso de presentar lesiones grandes que dificulten su acceso. Después de su uso los pacientes suelen sanar un 90 a 100%” (23).

## 2.10. Prevención

### Vacuna

Se define como una suspensión que se obtiene a partir de virus o bacterias con el fin de inducir una respuesta inmune. Contiene microorganismos muertos o atenuados con

fragmentos de los mismos, de manera que destruyen al patógeno evitando enfermedades. Se pueden clasificar en inactivas, atenuados y recombinantes (25).

### **Vacunas contra el HPV**

Debido a que los usos de métodos anticonceptivos de barrera no protegen en su totalidad del virus del papiloma humano por contacto en las zonas genitales, la infección no puede evitarse al 100%. Es por eso que la inmunización preventiva es la mejor manera de impedir un desarrollo de lesiones neoplásicas o condilomas en la región anal y genital (23).

“La composición de las vacunas contra el virus del papiloma humano está estructurada por partículas semejantes al virus original. Estas partículas no tienen ADN viral en su estructura por lo cual no son propensas a causar enfermedad, y están licenciadas por la Food and Drug Administration (FDA)” (23).

“**Cervarix (bivalente, HPV 16, 18)**: se aplica mediante vía intramuscular, siendo la edad optima de administración a los 9 años en hombres y mujeres. Indicada contra lesiones genitales pre malignas (cérvix, vulva y vagina), cáncer de cuello uterino, lesiones anales pre neoplásicas y cáncer anal correspondientes a genotípicos específicos de HPV. Se utilizan esquemas según la edad, es así que en menores de 14 años 2 dosis al 0 y 6 mes. Mayores de 14 años 3 dosis a 0, 1 y 6 mes” (23).

“**Gardasil 4 (tetraivalente, HPV 6, 11, 16, 18)**: se aplica mediante vía intramuscular, siendo la edad de administración a partir de los 9 años en hombres y mujeres. Utilizada contra lesiones genitales neoplásicas (cérvix, vulva y vagina), cáncer de cuello uterino, lesiones anales pre neoplásicas, cáncer de ano y verrugas genitales externas contra genotipos específicos de HPV. Se utilizan esquemas según la edad, es así que en menores de 14 años 2 dosis a mes 0 y 6 u 3 dosis al mes 0, 2 y 6. Mayores de 14 años 3 dosis a los 0, 2 y 6 meses” (23).

“**Gardasil 9 (nonavalente HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)**: se aplica mediante vía intramuscular, se administra en hombres y mujeres desde los 9 años de edad y

esta empleada contra lesiones precancerosas y cánceres que dañan el cuello uterino, vulva, vagina, ano y verrugas genitales contra genotipos específicos de HPV. Se utilizan esquemas según la edad, es así que en menores de 14 años 2 dosis al mes 0 y 6. Mayores de 14 años al mes 0, 2 y 6” (23).

### **Eficacia y seguridad de las vacunas contra HPV**

Se ha demostrado que la inmunidad adaptativa artificial que se mediante la vacunación contra HPV es más elevada que la inmunidad adaptativa natural. Por otro lado, en personas con lesiones preexistentes antes de la inmunización se ha observado que el beneficio disminuye. En cuanto al costo, ronda entre 350 y 500 dólares las tres dosis de la vacuna bivalente o la tetravalente (26,27)

Tras años de estudios para evaluar la eficacia de las vacunas contra el HPV, desde su comercialización en el 2006 y tras tener licencia para su empleo, se ha evidenciado que las tres vacunas son altamente eficaces en la prevención de lesiones intraepiteliales de alto y bajo grado hasta en un 95% o más. La vacuna Gardasil 4 y Gardasil 9 manifiestan una eficacia para condilomas mayor al 98% en mujeres y 90% en varones. Además, son efectivas si las pacientes muestran infecciones permanentes por HPV, siempre y cuando sean aplicadas antes de la primera infección. (23,28).

Los resultados de seguridad amparan que las tres vacunas autorizadas actualmente han tenido una buena tolerancia. Los efectos adversos tras la inmunización son escasos, y rara vez se presentan efectos secundarios graves. Las agencias del gobierno de los Estados Unidos FDA Y CDC, han realizado análisis de forma prolongada controlando los efectos adversos que se reportan en el Sistema de Notificación de Reacciones Adversas a las vacunas, por lo cual deducen que los índices de seguridad son similares a los presentados ya en otras vacunas autorizadas. Los efectos adversos más frecuentes son dolor, eritema, inflamación en el lugar de inyección y en menor porcentaje se presenta fiebre, cefalea, malestar general, dolor articular. La organización mundial de la salud en el 2017 infiere que toda la prueba acumulada hasta el momento confirma un elevado perfil de seguridad de las vacunas (23,28).

## CAPÍTULO III

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. Objetivo general

- Describir la eficacia y seguridad de la vacuna del virus del papiloma humano, además los factores asociados a la no aplicabilidad de la vacuna.

#### 3.2. Objetivos específicos

- Determinar la eficacia de la vacuna del virus del papiloma humano.
- Evaluar la seguridad de la vacuna del virus del papiloma humano.
- Identificar los factores asociados a la no aplicabilidad de la vacuna del virus del papiloma humano.

## CAPÍTULO IV

### 4. METODOLOGÍA

#### 4.1. Métodos de búsqueda de la información

Se realizó una revisión bibliográfica mediante la búsqueda de artículos de calidad de científica entre cuartil 1 y cuartil 4 publicados durante el periodo 2015-2020 en diferentes bases de datos científicos digitales, tales como: PubMed, Scielo, Scopus, Springer, Google escolar etc., sin discriminación de idioma y región.

Se utilizaron términos específicos en los buscadores para la selección de los artículos, tales como: “Virus del papiloma humano”, “Papillomavirus vaccine”, “Eficacia y seguridad de la vacuna Cervarix”, “Eficacia y seguridad de la vacuna Gardasil 4 y 9”, “Prevención cáncer de cérvix”, “Efectos adversos posteriores a la vacunación”, “9vHPV”, “qvHPV”, entre otros.

#### 4.2. Criterios de inclusión y exclusión

##### 4.2.1. Criterios de inclusión

- Artículos con diseños metodológicos tipo ensayos clínicos controlados, estudios cohorte, de casos y controles, meta análisis, revisiones sistemáticas y estudios de tipo retrospectivo, publicados en los últimos 5 años en revistas de alta calidad científica entre cuartil 1 al cuartil 4, sin discriminación de idioma ni región.

##### 4.2.2. Criterios de exclusión

- Tesis de pregrado y posgrado
- Investigaciones de orden cualitativo.

#### 4.3. Procedimiento para recopilación y extracción de información

Posterior a la búsqueda de los artículos científicos mediante palabras claves en las bases de datos digitales ya mencionadas, se procedió a realizar la recopilación y extracción de la información, mediante la elaboración de una matriz (Anexo 1), la

misma que cumplió con las preguntas de investigación y con los objetivos planteados mencionados previamente, además, se respetaron los criterios de inclusión y exclusión, para lo cual se utilizó el servidor digital Scimago Journal Rank. Posteriormente, la Comisión de Bioética de la Universidad Católica de Cuenca revisó y aprobó que se cumplan con las normas establecidas.

#### **4.4. Procesos éticos**

- La revisión bibliográfica se realizó con fines investigativos y educativos.
- La revisión bibliográfica fue revisada y aprobada con base a las normas establecidas por el comité de bioética de la Universidad Católica de Cuenca.
- La autora intelectual de esta revisión bibliográfica declaró no presentar conflictos de interés.
- La autora intelectual de esta revisión bibliográfica expuso que bajo ninguna circunstancia plagió información de otras investigaciones, además, se apegó a las normas de bioética para obtención y manejo de la información.

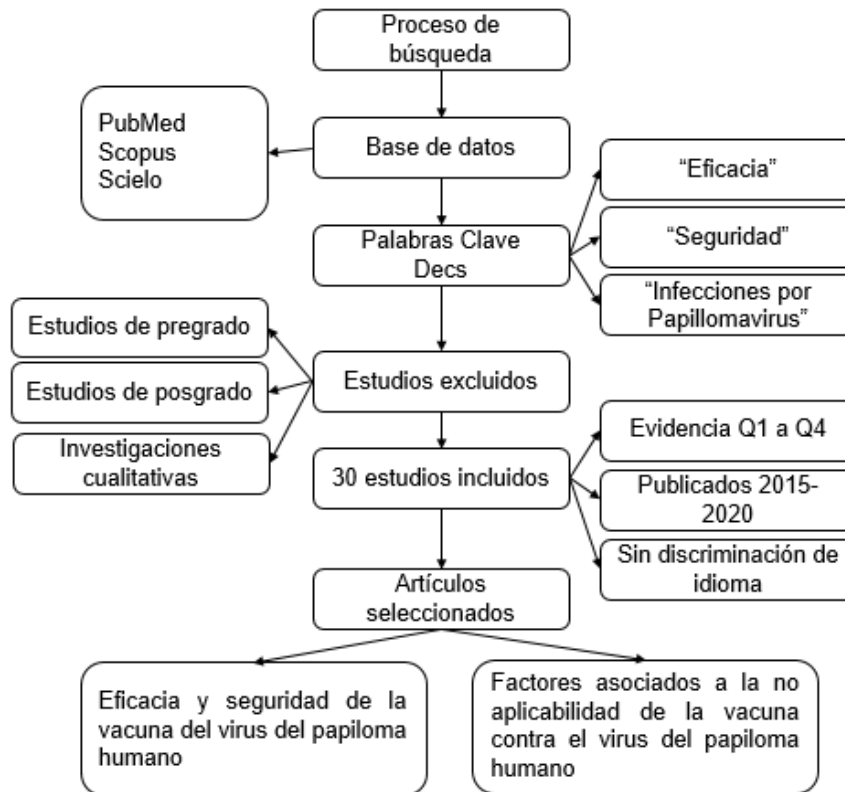
## CAPÍTULO V

### 5. RESULTADOS

#### 5.1. Caracterización de artículos científicos

Se revisaron las bases descritas en los criterios de inclusión, sin embargo la mayor parte de los artículos se obtuvieron de la revista científica PubMed, para esto se utilizaron los siguientes descriptores de ciencia de la salud en español: "Eficacia", "Seguridad", "Infecciones por Papillomavirus", también se utilizaron filtros como artículos publicados en los últimos cinco años, de acceso abierto, comprobando su validez científica entre el cuartil 1 al cuartil 4, después de realizada esta selección cumplieron con los objetivos planteados únicamente 30 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión los mismo que se evaluaron en el apartado de resultados de la presente revisión bibliográfica.

**Gráfico 1:** Flujograma de artículos incluidos en la revisión bibliográfica



**Elaborado por:** la autora

## 5.2. Eficacia de la vacuna del virus del papiloma humano

En referencia a la eficacia de las diferentes vacunas disponibles en el mercado contra el virus del papiloma humano, encontramos once artículos donde los autores documentaron la efectividad de estas inmunizaciones en función a diferentes variables de resultado entre las que incluyeron la presentación de neoplasias intracervicales en diferentes grados (I-III), lesiones neoplásicas y cancerígenas cervicales, vulvares y/o vaginales, y condilomatosis.

Concretamente, en cuanto a lo que a neoplasias intraepiteliales cervicales en distintos grados se refiere, encontramos siete artículos donde estudiaron la vacuna que comercialmente recibe el nombre de Gardasil 4, la cual cubre los genotipos de virus del papiloma humano (HPV), 6, 11, 16 y 18. Por unanimidad dichos autores concluyeron que esta vacuna resultó ser protectora en todos los tipos de lesiones intracervicales (grado I-III) analizados mediante biopsia cervical, así como también en las alteraciones de células atípicas escamosas y/o intraepiteliales identificadas por Papanicolau, con una relación estadísticamente significativa (29–35) **(tabla 1)**.

Respecto a la vacuna Cervarix, la cual cubre los genotipos 16 y 18 del HPV, pudimos recabar tres artículos, donde autores como Palmer et al.,(36) Hariri et al.,(37) y Jonhson et al.,(38) coincidieron que dicha inmunización se comportó como un factor protector en la presencia de lesiones intraepiteliales (grado I-III) **(tabla 1)**.

Se pudo determinar que Guiliano et al., (39) indicaron que la vacuna Gardasil 9 que protege contra los genotipos de HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58, es altamente efectiva contra las lesiones intraepiteliales cervicales de grado III. A su vez, Sakamoto et al.,(29) evidenciaron que la vacuna Gardasil 4 fue altamente protectora en relación a verrugas genitales o condilomas acuminados. En dos estudios se determinó que la inmunización por dicha vacuna protegió además contra adenocarcinoma en situ (AIS), cáncer de cuello uterino, vulvar y vaginal (29,30) **(tabla 1)**.

**Tabla 1:** Eficacia de la vacuna del virus del papiloma humano.

Autor	Año	Lugar	Diseño	Participantes	Intervención	Variable de resultado	OR	IC 95%			Valor p
Sakamoto et al (27).	2019	Japón	Descriptivo	1030 mujeres	Gardasil 4	Neoplasia intraepitelial cervical I	0.0	0.0	0.1	<0.001	
						Neoplasia intraepitelial cervical II	0.0	0.0	0.1	<0.001	
						Condiloma acuminado	0.0	0.0	0.1	<0.001	
						Neoplasia intraepitelial vulvar	0.0	0.0	0.1	<0.001	
						Neoplasia intraepitelial vaginal	0.0	0.0	0.1	<0.001	
						Adenocarcinoma en situ	0.0	0.0	0.1	<0.001	
						Cáncer de cuello uterino	0.0	0.0	0.1	<0.001	
Kjaer et al et al (28).	2018	Dinamarca	Ensayo Clínico	2,195 mujeres	Gardasil 4	Neoplasia intraepitelial cervical I	0.0	0.0	0.0	<0.001	
						Neoplasia intraepitelial cervical II	0.0	0.0	0.0	<0.001	
						Neoplasia intraepitelial cervical III	0.0	0.0	0.0	<0.001	
						Adenocarcinoma in situ (AIS)	0.0	0.0	0.0	<0.001	
						Cáncer de cuello uterino	0.0	0.0	0.0	<0.001	
						Cáncer vulvar	0.0	0.0	0.0	<0.001	
						Cáncer vaginal	0.0	0.0	0.0	<0.001	
Giuliano et al (37).	2019	Estados Unidos	Ensayo Clínico	17,600 mujeres	Gardasil 9	Neoplasia intraepitelial cervical III	0.0	0.0	2.3	<0.001	
Brotherton et al (29).	2015	Australia	Transversal	289,478 mujeres	Gardasil 4	Neoplasia intraepitelial cervical II	0.88	0.81	0.96	<0.001	
						Neoplasia intraepitelial cervical III	0.87	0.81	0.95	<0.001	
Jong Kim et al (30).	2016	Canadá	Transversal	10,204 mujeres	Gardasil 4	Células atípicas escamosas de significado indeterminado (ASC US)	0.74	0.64	0.85	<0.001	
						Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (ASC-H)	0.48	0.28	0.81	<0.001	
Palmer et al (34).	2019	Escocia	Transversal	138,692 mujeres	Cervarix	Neoplasia intraepitelial cervical I	0.7	0.43	1.12	<0.001	
						Neoplasia intraepitelial cervical II	0.7	0.45	1.07	<0.001	
						Neoplasia intraepitelial cervical III	0.77	0.48	1.24	<0.001	

Hariri et al (35).	2015	Estados Unidos	Transversal	4,678 mujeres	Cervarix	Neoplasia intraepitelial cervical II	0.24	0.14	0.55	<0.001
						Neoplasia intraepitelial cervical III	0.57	0.26	1.16	<0.001
Thamsborg et al (31).	2020	Dinamarca	Transversal	45,844 mujeres	Gardasil 4	Neoplasia intraepitelial cervical I	1.23	1.05	1.4	<0.001
						Neoplasia intraepitelial cervical II	0.82	0.68	0.96	<0.001
						Neoplasia intraepitelial cervical III	0.68	0.58	0.79	<0.001
Silverberg et al (32).	2018	Estados Unidos	Transversal	4,357 mujeres	Gardasil 4	Neoplasia intraepitelial cervical II	0.76	0.64	0.89	<0.001
						Neoplasia intraepitelial cervical III	0.64	0.48	0.84	<0.001
Herweijer et al (33).	2016	Suecia	Retrospectivo	236,372 mujeres	Gardasil 4	Neoplasia intraepitelial cervical II	0.78	0.65	0.93	<0.001
						Neoplasia intraepitelial cervical III	0.75	0.59	0.95	<0.001
Jonhson et al (36).	2019	Estados Unidos	Transversal	11.032 mujeres	Cervarix	Neoplasia intraepitelial cervical II	0.41	0.28	0.59	<0.001

**Elaborado por:** la autora

### 5.3. Seguridad de la vacuna del virus del papiloma humano

Identificamos quince artículos en los cuales se evaluaron diferentes variables de resultado relacionadas con la seguridad, el denominador común de estos estudios fue que, para valorar el rango de seguridad de las diferentes vacunas contra el HPV, evaluaron los efectos secundarios presentados por las pacientes posterior a la inmunización.

El dolor en el sitio de la inyección y la cefalea fueron los efectos secundarios más frecuentes encontrados en la evaluación de seguridad de once artículos, después de la aplicación de la vacuna de Cervarix, Gardasil 4 y Gardasil 9, concretamente el dolor en la zona de la inyección, presentó cifras que variaron entre un 4,5% a un 93% (29,40–49) y la cefalea osciló entre un 2,3% a 76,6% (40–42,44,45,47,49–53) (**tabla 2**).

En cuanto al edema, eritema y prurito se pudo observar que en diez artículos se nombraron a dichos síntomas como efectos secundarios de la vacuna del HPV que evaluaron su seguridad, con porcentajes de entre un 2,9% a 42,7% (29,41–45,47–49). De igual manera, en nueve estudios se reportaron síntomas como mareo y fatiga, con porcentajes inferiores representándose en cifras de 1,9% a 13,5% (40,42,44,45,47,49–52) (**tabla 2**).

Finalmente, doce artículos identificaron sintomatología muy diversa relacionada a la vacunación contra el HPV, dichas manifestaciones clínicas se relacionaron con las tres vacunas, Cervarix, Gardasil 4 y 9, e incluyeron: síncope, convulsiones, irregularidad menstrual, náusea, vómito, irritabilidad, sudoración, insomnio, dolor abdominal, entre otras (40–47,50–53) (**tabla 2**).

**Tabla 2:** Seguridad de la vacuna del virus del papiloma humano.

Autor	Año	Lugar	Diseño	Participantes	Intervención	Efectos Secundarios	Porcentaje
Suzuki et al (48).	2018	Japón	Retrospectivo	71.177 mujeres	Gardasil 4	Irregularidad menstrual	26,5
						Mareo	11,1
						Fatiga	11
						Cefalea	10,4
						Dolor muscular	7,3
Ozawa et al (49).	2017	Japón	Transversal	163 mujeres	Cervarix, Gardasil 4	Fatiga	83
						Cefalea	76,6
						Dolor muscular	40
						Alteración del sueño	37,7
						Irregularidad menstrual	50
Mauro et al (38).	2019	Brasil	Retrospectivo	465 informes de mujeres adolescentes	Gardasil 4	Sincope	14,3
						Mareo	13,5
						Fatiga	11
						Cefalea	11
						Náusea	9,1
						Dolor en sitio de inyección	7,8
						Vómitos	4,8
						Convulsiones	1,8
Dificultad para respirar	1,1						
Gianfredi et al (39).	2017	Italia	Multicentrico	147 mujeres	Cervarix, Gardasil 4	Dolor en sitio de inyección	52,9
						Edema en sitio de inyección	13,7
						Cefalea	12,7
						Dolor muscular	5,8
						Prurito en sitio de inyección	2,9
						Vómito	1,9
						Náusea	0,9
Joura et al (40).	2015	Austria	Multicentrico	14.215 mujeres	Gardasil 4, Gardasil 9	Dolor en sitio de la inyección	89,9
						Sudoración	40

						Eritema en sitio de inyección	34
						Cefalea	14,6
						Prurito en sitio de inyección	5,5
						Náusea	4,4
						Mareo	3
						Fatiga	2,4
Neha et al (50).	2020	Estados Unidos	Sistemático	49.444 informes	Gardasil 4	Irregularidad menstrual	59,6
						Síncope	15,1
						Mareo	3,1
						Cefalea	2,3
						Dolor abdominal	2,2
						Convulsiones	2
Jacobsen et al (41).	2018	Dinamarca	Descriptivo	130 encuestas	Cervarix, Gardasil 4	Dolor en sitio de inyección	68,3
						Náusea	66,7
						Dolor abdominal	49,1
						Edema en sitio de inyección	42,7
						Eritema en sitio de inyección	33,3
						Prurito en sitio de inyección	30,9
Gazibara et al (51).	2020	Dinamarca	Prospectivo	39.145 mujeres	Cervarix, Gardasil 4	Irritabilidad	88,2
						Irregularidad menstrual	75,5
						Cefalea	72,4
						Insomnio	56,3
						Dolor abdominal	49,6
Shimabukuro et al (42).	2019	Estados Unidos	Sistemático	7.244 informes	Gardasil 9	Mareo	7,5
						Síncope	6,9
						Cefalea	5
						Dolor en sitio de inyección	4,5
						Eritema en sitio de inyección	4,4
Sternberg et al (43).	2018	Brasil	Aleatorizado controlado	14.215 mujeres	Gardasil 9	Dolor en sitio de inyección	83
						Edema en sitio de inyección	25,7
						Cefalea	16,3

						Eritema en sitio de inyección	20,7
						Prurito en sitio de inyección	4,1
						Mareo	3,3
						Náusea	2,4
Sakamoto et al (27).	2019	Japón	Descriptivo	1030 mujeres	Gardasil 4	Dolor en sitio de inyección	11,5
						Edema en sitio de inyección	3,9
						Prurito en sitio de inyección	2,3
						Eritema en sitio de inyección	1,3
Iwata et al (44).	2016	Japón	Ensayo clínico	100 mujeres	Gardasil 9	Dolor en sitio de inyección	93
						Edema en sitio de inyección	42
						Eritema en sitio de inyección	33
						Prurito en sitio de inyección	4
						Náusea	2
Moreira et al (45).	2016	Australia	Ensayo clínico	15,000 hombres y mujeres	Gardasil 9	Dolor en sitio de inyección	83,2
						Edema en sitio inyección	36,1
						Eritema en sitio inyección	30,8
						Cefalea	13,2
						Prurito en sitio de inyección	4
						Náusea	3,2
						Fatiga	1,9
Vesikari et al (46).	2015	Bélgica	Multicentrico	600 mujeres	Gardasil 4, Gardasil 9	Dolor en sitio de inyección	89,3
						Edema en sitio inyección	47,8
						Eritema en sitio de inyección	34,1
Van Damme et al (47).	2015	Austria	Multicentrico	400 mujeres	Gardasil 9	Dolor en sitio de inyección	83,9
						Edema en sitio de inyección	32,4
						Eritema en sitio inyección	28,3
						Cefalea	9,9
						Prurito en sitio de inyección	3,4
						Fatiga	2,6

**Elaborado por:** la autora

#### 5.4. Factores asociados a la no aplicabilidad de la vacuna del virus del papiloma humano

En cuatro artículos pudimos extraer información respecto a los factores de riesgo para la no aplicabilidad de la vacuna del virus del papiloma humano, identificamos diversos factores relacionados con sexo, nivel socioeconómico, edad, instrucción, estado civil, conocimientos sobre el HPV, entre otros.

Específicamente en cuanto al nivel de instrucción se refiere pudimos identificar en cuatro estudios que a menor nivel educativo mayor era la cuantificación del riesgo para la no aplicabilidad de la vacuna contra el HPV, pues la razón de momios fue mayor a la unidad, corroborada por su intervalo de confianza al 95% y el valor de  $p$  que fue estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ) (54–57) (**tabla 3**).

Respecto al sexo, estado civil y vida sexualmente activa, en tres artículos se analizó que pertenecer al género masculino, el estar casada y ser sexualmente activa, elevó las probabilidades de no aplicarse la vacuna con respecto a las pacientes femeninas, solteras y aquellas que no han iniciado su vida sexual (54–56) (**tabla 3**).

En cuanto al nivel socioeconómico y la cobertura de salud, se pudo constatar en dos artículos que el bajo nivel socioeconómico y el no presentar seguro médico fueron factores de riesgo para la no aplicabilidad de las vacunas, comparadas con aquellos categorizados en estratos económicamente altos (54,56). Finalmente, un artículo mostró que el tener dudas en cuanto a eficacia y seguridad de la vacuna también elevó las probabilidades de la no aplicabilidad de este método de inmunización (57) (**tabla 3**).

**Tabla 3:** Factores asociados a la no aplicabilidad de la vacuna del virus del papiloma humano.

Autor	Año	Lugar	Diseño	Participantes	Factor	OR	IC 95%		Valor p
Williams et al (52).	2020	Estados Unidos	Transversal	41.424 padres adolescentes	Masculino	40.7	39.5	41.9	<0.001
					Bajo nivel socioeconómico	29.8	28.3	31.4	<0.001
					Bajo nivel de instrucción	26.8	24.4	29.3	<0.001
					Sin seguro médico	29.6	26.6	33.5	<0.001
Jaoude et al (53).	2018	Líbano	Transversal	228 mujeres	Vida sexualmente activa	2.7	1.09	3.9	<0.001
					Bajo nivel de instrucción	3.4	2.0	5.9	<0.001
Cheruvu et al (54).	2017	Brasil	Transversal	23.722 padres adolescentes	Bajo nivel de instrucción	11.4	10.1	11.7	<0.001
					Bajo nivel socioeconómico	28.4	26.7	29.8	<0.001
					Casadas	73.5	71.9	75.1	<0.001
					Sin seguro médico	8.1	7.1	9.1	<0.001
Zhang et al (55).	2016	China	Revisión sistemática	58 estudios	Bajo nivel de instrucción	17.55	12.38	24.88	<0.001
					Dudas sobre la seguridad de la vacuna	50.46	40.0	60.89	<0.001
					Dudas sobre la eficacia de la vacuna	30.18	23.96	36.79	<0.001

**Elaborado por:** la autora

## CAPÍTULO VI

### 6. DISCUSIÓN

El virus del papiloma humano (HPV) es una enfermedad de transmisión sexual altamente frecuente en el mundo, establecido como el elemento fundamental para el desarrollo de cáncer cérvico-uterino y tumores en la zona ano genital. En algunos casos el HPV es eliminado por el sistema inmunitario en un lapso de 2 años. Sin embargo, un porcentaje de pacientes infectadas con los genotipos de alto riesgo desarrollan lesiones pre malignas y malignas (11,20,58,59).

En la actualidad se encuentran disponibles comercialmente tres tipos de vacunas denominadas Cervarix, Gardasil 4 y Gardasil 9, las cuales son consideradas como una medida preventiva exitosa para disminuir las tasas de infección por HPV, sin embargo, pese a su introducción en el mercado desde hace una década atrás, aún persisten las dudas sobre su eficacia y seguridad (11,20,58,59).

Teóricamente, la literatura biomédica ha descrito diferentes sustentos por los cuales se han demostrado la eficacia de las vacunas del HPV, en primera instancia, se ha valorado la efectividad de la inmunización de acuerdo a la reducción de la incidencia de las alteraciones ano-genitales causadas por el HPV, de igual manera, prospectivamente se realiza un monitoreo por aproximadamente 5 años o más, en los cuales se observa la aparición o no de neoplasias intraepiteliales grado I, II o III en individuos que recibieron la vacuna, una vez superadas estas variables de resultado, se puede asegurar que la vacuna es altamente eficaz (60).

En este contexto, esta revisión bibliográfica evidenció que la eficacia de las vacunas disponibles en el mercado como Cervarix, Gardasil 4 y Gardasil 9 son notablemente efectivas contra lesiones intraepiteliales cervicales de diferentes grados (I-III) provocadas por el HPV, debido a la reducción en la incidencia de hasta el 90% de la enfermedad en pacientes vacunadas, aseveración confirmada por diversas investigaciones a nivel mundial (29–31,33–39).

Por otro lado, la seguridad valorada por la presencia de efectos secundarios presentados posterior a la inmunización, ya sean leves o moderados, fue corroborada por diferentes autores, los cuales concordaron que el evento adverso más frecuente tras recibir al menos una dosis de las vacunas Cervarix, Gardasil 4 y Gardasil 9 fue el dolor en el lugar de la inyección con porcentajes que oscilaron entre el 4,5% al 93%. En este contexto, según lo descrito por la literatura, es muy habitual que se presente este efecto adverso después de la primera dosis de la vacuna, ya que es una reacción normal que se da dentro de las primeras 48 horas, remitiendo luego de los siguientes 2 días (29,40–49,61).

Igualmente, la presencia de cefalea fue otra reacción adversa que se presentó reiteradamente luego de la vacunación, obtuvimos frecuencias que variaron entre un 2,3% a un 76,6%; considerándose que esta reacción sistémica se presentó en ciertos pacientes con cuadros leves de ansiedad o estrés, antes, durante y/o después de la inmunización, sin embargo, la cefalea, no es un síntoma que se atribuya en si a la composición de la vacuna (40–42,44,45,47,49–53,61).

En un menor porcentaje se presentó eritema en el lugar de la inyección, esto pudo atribuirse a un proceso de reacción alérgica y/o respuesta inmunitaria ante una sustancia nueva que entra en contacto con la piel, se presentó en aproximadamente el 10% de los vacunados (29,42–45,47–49,61).

Aunque la presencia de edema en el lugar de la inyección también fue notificada por distintos autores en menor porcentaje, esta reacción adversa puede ser explicada debida la composición de ciertas vacunas, en este caso las del HPV contienen aluminio coadyuvante que es utilizado para mejorar la eficacia de la misma, lo cual podría provocar inflamación al activar a las células presentadoras de antígeno que estimulan la respuesta inmune (29,41,43,45,47–49,61,62).

Siete autores incluyeron en sus estudios que el prurito en el lugar de la inyección también fue un evento adverso que se presentó con regularidad, síntoma que teóricamente es provocado por la respuesta del sistema inmune, el cual se manifiesta con una reacción alérgica debido a ciertas partículas similares al virus del HPV, sin embargo, dicho evento

clasificado como leve no se contraindica para la aplicación subsecuente (29,41–43,45,47,49,61).

En relación con los factores asociados a la no aplicabilidad de la vacuna contra el virus del papiloma humano Williams et al., (54) Zhang et al., (57) Cheruvu et al., (56) y Jaoude et al., (55), concluyeron que el bajo nivel de instrucción fue un elemento fundamental para no recibir inmunización contra HPV con una razón de productos cruzados superior a la unidad y relación estadísticamente significativa, indistintamente del tipo de vacuna.

En cuanto al nivel socio económico Williams et al., (54) y Cherevu et al., (56), encontraron que los grupos de personas que pertenecían a un estrato social bajo tuvieron menos probabilidades de aplicarse la inmunización preventiva contra HPV. Hecho que puede atribuirse al costo promedio por dosis de las vacunas, que para el caso de Cervarix y/o Gardasil es de aproximadamente 120 dólares, es decir que para cumplir las tres dosis requeridas se necesitaría de un rubro económico de entre 350 a 500 dólares, lo cual sobrepasa el salario mínimo de un trabajador promedio (27).

Por último, Williams et al., (54) demostró que los varones son menos propensos a colocarse la vacuna, lo cual podría explicarse debido a que en la mayoría de países los programas de vacunación contra el HPV están dirigido a mujeres, puesto que son las más propensas a ser afectadas por esta patología, sin embargo, la ausencia de vacunación se traduce en un aumento en el riesgo de contagio entre los varones (27).

## **Limitaciones**

Algunos estudios presentaron ciertos sesgos metodológicos, por una parte, en la asignación de individuos y las vacunas, debido a que se aplicaban dos tipos de vacunas al azar en una misma población, y al seguimiento no se conocía con certeza los efectos secundarios de cada una. Por otra parte, en algunas investigaciones la muestra asignada era bastante extensa, y prospectivamente se evidenciaron un número importante de pérdidas esperadas por diversos factores, lo cual redujo significativamente el número total final de participantes.

Otra limitación importante fue que muchos artículos no tenían acceso abierto, y algunas investigaciones no contaban con adecuada calidad de evidencia (cuartil 1 a 4) por lo cual no se pudieron incluir en esta revisión bibliográfica debido a que no cumplían los criterios de elegibilidad.

### **Implicaciones**

Este trabajo de investigación es de gran relevancia en el área de salud pública debido a que aporta al personal de salud información actual, clara y de buena calidad respecto a las vacunas contra el virus del papiloma humano y su aplicabilidad en el campo de atención primaria y gineco-obstétrica.

## CAPÍTULO VII

### 7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

#### 7.1. Conclusiones

- Las vacunas Cervarix, Gardasil 4 y Gardasil 9 son eficaces en la prevención de lesiones intraepiteliales cervicales de grado I, II y III, teniendo mayor protección si se administra antes del inicio de la vida sexual.
- Las vacunas disponibles contra el HPV son seguras, debido a que la mayoría de efectos adversos manifestados luego de su administración son leves y de corta duración. Hasta la actualidad no se reportaron eventos graves o muertes, incluso al administrarse simultáneamente con otras vacunas.
- Los factores asociados más comunes a la no aplicabilidad de las vacunas contra el HPV incluyeron: el bajo nivel económico y educativo.

#### 7.2. Recomendaciones

- Urge la promoción de la inmunización contra el HPV, pues está demostrado que es eficaz y segura por lo cual puede ser administrada con garantía de prevención contra lesiones neoplásicas en el área genital que pueden conllevar a cáncer de cuello uterino.
- Es importante promover la vacunación prematura, antes del inicio de la vida sexual, la edad óptima es a los 9 años. Además, se debe estimular la vacunación en ambos sexos.
- Resulta trascendental la aplicación de políticas públicas que contrarresten los factores relacionados a la no aplicabilidad de las vacunas, sobre todo en lo que concierne al nivel educativo y/o económico. Sin embargo, en la fase preventiva de atención primaria, podemos estimular campañas gratuitas de inmunización, además de brindar información de las ventajas evidentes de la vacuna para elevar su cobertura.
- Finalmente, desde la academia es necesario estimular investigaciones en torno a la vacunación del HPV, no solamente con estudios de orden analítico que busquen

factores asociados a la no aplicabilidad de las vacunas, sino también estudios de campo y de diseño cualitativo.

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rosenbaum F A, Lagos V A, Napolitano V C, Badía V P, Rosenbaum F A, Lagos V A, et al. Vacuna contra el virus papiloma humano como tratamiento para la papilomatosis respiratoria recurrente. Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello. septiembre de 2018;78(3):326-32.
2. Carvalho AMC de, Andrade EMLR, Nogueira LT, Araújo TME de, Carvalho AMC de, Andrade EMLR, et al. Hpv vaccine adherence among adolescents: integrative review. Texto Amp Contexto - Enferm [Internet]. 2019 [citado 28 de septiembre de 2020];28. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0104-07072019000100507&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0104-07072019000100507&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
3. Arbeláez-Vásquez A, Carreño C, Coñazos-Ramírez L, Castillo A, Arbeláez-Vásquez A, Carreño C, et al. Implementation of the new clinical practice guideline for the detection and management of precancerous lesions of the cervix in women from the city of Cali, Colombia. Infectio. marzo de 2020;24(1):20-6.
4. Garland SM, Pitisuttithum P, Ngan HYS, Cho C-H, Lee C-Y, Chen C-A, et al. Efficacy, Immunogenicity, and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine: Subgroup Analysis of Participants From Asian Countries. J Infect Dis. 5 de junio de 2018;218(1):95-108.
5. Revilla F. OPS/OMS | Acerca del VPH [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2018 [citado 29 de septiembre de 2020]. Disponible en: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=14718:about-hpv-vaccine&Itemid=72405&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14718:about-hpv-vaccine&Itemid=72405&lang=es)
6. Sánchez L. Cáncer de cervix - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. Sociedad Española de Oncología. 2019 [citado 1 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cervix?showall=1>

7. Signorelli C, Odone A, Ciorba V, Cella P, Audisio RA, Lombardi A, et al. Human papillomavirus 9-valent vaccine for cancer prevention: a systematic review of the available evidence. *Epidemiol Infect.* 2017;145(10):1962-82.
8. Ogembo RK, Gona PN, Seymour AJ, Park HS-M, Bain PA, Maranda L, et al. Prevalence of human papillomavirus genotypes among African women with normal cervical cytology and neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2015;10(4):e0122488.
9. Palencia-Sánchez F, Echeverry-Coral SJ, Palencia-Sánchez F, Echeverry-Coral SJ. Social considerations affecting acceptance of HPV vaccination in Colombia. A systematic review. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* abril de 2020;71(2):178-94.
10. Aquino Rojas E, Aquino Rojas WA, Soto Flores R, Soto Flores O. Tácticas de fortalecimiento para la prevención del cáncer cervico uterino a través de la vacunación contra el virus del papiloma humano, agosto de 2017 a marzo de 2018. *Gac Médica Boliv.* junio de 2019;42(1):52-8.
11. Carrión Ordóñez JI, Soto Brito Y, Pupo Antúnez M, Carrión Ordóñez JI, Soto Brito Y, Pupo Antúnez M. Infección por virus del papiloma humano en mujeres del Cantón Cañar, Ecuador. *Rev Cubana Med Trop [Internet].* abril de 2020 [citado 1 de octubre de 2020];72(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0375-07602020000100006&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0375-07602020000100006&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
12. Rojas EA, Rojas WAA, Flores RS, Flores OS. Tácticas de fortalecimiento para la prevención del cáncer cervico uterino a través de la vacunación contra el virus del papiloma humano, agosto de 2017 a marzo de 2018. *Gac Medica Boliv.* 2020;42(1):52-8.
13. Notejane M, Zunino C, Aguirre D, Méndez P, García L, Pérez W, et al. Estado vacunal y motivos de no vacunación contra el virus del papiloma humano en adolescentes admitidas en el Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell. *Rev Médica Urug.* junio de 2018;34(2):10-28.

14. Rivera A, Piedrahíta P, Sánchez E, Moreno A, Espinosa M, Arreaga C, et al. Estudios sobre el virus del papiloma humano (VPH) en el Ecuador, parte I. 2018;22.
15. Henríquez Trujillo R, Narváez Moscoso F. Estimación de la carga de enfermedad por cáncer de cuello uterino en Ecuador. *VozAndes*. 2016;53-5.
16. Salazar Torres ZK, Murillo Bacilio M del R, Castro Reyes BS, Cárdenas Heredia FR, Sánchez Salazar GM. Intraepithelial cervical lesions in indigenous in Ecuador. *Kasmera*. 47(2):108-14.
17. Cabrera V. JA, Cárdena H. OJ, Campoverde C. MA, Ortiz S. JI. Prevalencia de genotipos del papiloma virus humano en mujeres de la provincia del Azuay, Ecuador. *MASKANA*. 25 de junio de 2015;6(1):79-93.
18. Bedoya-Pilozo CH, Medina Magües LG, Espinosa-García M, Sánchez M, Parrales Valdiviezo JV, Molina D, et al. Molecular epidemiology and phylogenetic analysis of human papillomavirus infection in women with cervical lesions and cancer from the coastal region of Ecuador. *Rev Argent Microbiol*. 1 de abril de 2018;50(2):136-46.
19. Tigre-Sinchi PS, Salazar-Torres ZK, Lizette E-M, Aspiazu-Hinostroza KA, Espinosa HM, Cárdena-Heredia FR. Human Papilloma Virus genotypes in Type III cervical intraepithelial neoplasia. Cuenca-Ecuador, 2013-2017. *Kasmera*. 47(2):95-101.
20. Domínguez Bauta SR, Trujillo Perdomo T, Aguilar Fabrè K, Hernández Menéndez M. Infección por el virus del papiloma humano en adolescentes y adultas jóvenes. *Rev Cuba Obstet Ginecol*. marzo de 2018;44(1):1-13.
21. Mateos-Lindemann ML, Pérez-Castro S, Rodríguez-Iglesias M, Pérez-Gracia MT. Microbiological diagnosis of human papilloma virus infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. noviembre de 2017;35(9):593-602.
22. Manini I, Montomoli E. Epidemiology and prevention of Human Papillomavirus. *Ann Ig Med Prev E Comunita*. agosto de 2018;30(4 Supple 1):28-32.

23. Sendagorta-Cudós E, Burgos-Cibrián J, Rodríguez-Iglesias M. Genital infections due to the human papillomavirus. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. mayo de 2019;37(5):324-34.
24. Padilla MR, López PR, Inurriaga AE de A. Virus del papiloma humano y condilomatosis anogenital. *Dermatol Cosmética Médica Quirúrgica*. 11 de noviembre de 2020;18(3):215-28.
25. Dirección Nacional de Normatización- MSP, editor. Ministerio de Salud Pública, Inmunizaciones para las enfermedades inmunoprevenibles. Manual. [Internet]. Quito: Dirección Nacional de Normatización; 2019. Disponible en: <http://salud.gob.ec>
26. Wang R, Pan W, Jin L, Huang W, Li Y, Wu D, et al. Human papillomavirus vaccine against cervical cancer: Opportunity and challenge. *Cancer Lett*. 28 de 2020;471:88-102.
27. Handler NS, Handler MZ, Majewski S, Schwartz RA. Human papillomavirus vaccine trials and tribulations: Vaccine efficacy. *J Am Acad Dermatol*. noviembre de 2015;73(5):759-67; quiz 767-8.
28. Salazar-Fajardo LJ, Benavides-Delgado MR, Boogaard S, Marín Y, Salazar-Fajardo LJ, Benavides-Delgado MR, et al. LATIN AMERICAN STRATEGIES FOR VACCINATION AGAINST HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION - A THEMATIC REVIEW. *Hacia Promoc Salud*. diciembre de 2017;22(2):129-43.
29. Sakamoto M, Miyagi E, Sumi Y, Aisaka K, Kuno N, Nagano H, et al. Effectiveness on high-grade cervical abnormalities and long-term safety of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in Japanese women. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother*. julio de 2019;25(7):520-5.
30. Kjaer SK, Nygård M, Dillner J, Brooke Marshall J, Radley D, Li M, et al. A 12-Year Follow-up on the Long-Term Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in 4 Nordic Countries. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 18 de 2018;66(3):339-45.

31. Brotherton JML, Malloy M, Budd AC, Saville M, Drennan KT, Gertig DM. Effectiveness of less than three doses of quadrivalent human papillomavirus vaccine against cervical intraepithelial neoplasia when administered using a standard dose spacing schedule: Observational cohort of young women in Australia. *Papillomavirus Res.* 1 de diciembre de 2015;1:59-73.
32. Kim J, Bell C, Sun M, Kliewer G, Xu L, McInerney M, et al. Effect of human papillomavirus vaccination on cervical cancer screening in Alberta. *CMAJ.* 6 de septiembre de 2016;188(12):E281-8.
33. Thamsborg LH, Napolitano G, Larsen LG, Lynge E. High-grade cervical lesions after vaccination against human papillomavirus: A Danish cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* octubre de 2020;99(10):1290-6.
34. Silverberg MJ, Leyden WA, Lam JO, Gregorich SE, Huchko MJ, Kulasingam S, et al. Effectiveness of “catch-up” human papillomavirus vaccination on incident cervical neoplasia in a U.S. healthcare setting. *Lancet Child Adolesc Health.* octubre de 2018;2(10):707-14.
35. Herweijer E, Sundström K, Ploner A, Uhnoo I, Sparén P, Arnhem-Dahlström L. Quadrivalent HPV vaccine effectiveness against high-grade cervical lesions by age at vaccination: A population-based study. *Int J Cancer.* 15 de junio de 2016;138(12):2867-74.
36. Palmer T, Wallace L, Pollock KG, Cuschieri K, Robertson C, Kavanagh K, et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study. *The BMJ [Internet].* 3 de abril de 2019 [citado 9 de noviembre de 2020];365. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6446188/>
37. Hariri S, Bennett NM, Niccolai LM, Schafer S, Park IU, Bloch KC, et al. Reduction in HPV 16/18-associated high grade cervical lesions following HPV vaccine introduction in the United States – 2008–2012. *Vaccine.* 24 de marzo de 2015;33(13):1608-13.

38. Johnson Jones ML, Gargano JW, Powell M, Park IU, Niccolai LM, Bennett NM, et al. Effectiveness of 1, 2, and 3 Doses of Human Papillomavirus Vaccine Against High-Grade Cervical Lesions Positive for Human Papillomavirus 16 or 18. *Am J Epidemiol*. 2 de abril de 2020;189(4):265-76.
39. Giuliano AR, Joura EA, Garland SM, Huh WK, Iversen O-E, Kjaer SK, et al. Nine-valent HPV vaccine efficacy against related diseases and definitive therapy: comparison with historic placebo population. *Gynecol Oncol*. 1 de julio de 2019;154(1):110-7.
40. Mauro AB, Fernandes EG, Miyaji KT, Arantes BA, Valente MG, Sato HK, et al. Adverse events following Quadrivalent HPV vaccination reported in Sao Paulo State, Brazil, in the first three years after introducing the vaccine for routine immunization (March 2014 to December 2016). *Rev Inst Med Trop São Paulo [Internet]*. [citado 5 de noviembre de 2020];61. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6746199/>
41. Gianfredi V, Paoloni MC, Villarini M, Moretti M. [Active surveillance evaluation of anti-HPV vaccine adverse events in Umbria region]. *Clin Ter*. octubre de 2017;168(5):e327-32.
42. Joura EA, Giuliano AR, Iversen O-E, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. *N Engl J Med*. 19 de febrero de 2015;372(8):711-23.
43. Ulendorf Jacobsen S, Valentiner-Branth P, Mølbak K. Examining determinants for reporting suspected adverse events following HPV vaccination in Denmark. *Vaccine*. 1 de octubre de 2018;36(41):6158-62.
44. Shimabukuro TT, Su JR, Marquez PL, Mba-Jonas A, Arana JE, Cano MV. Safety of the 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine. *Pediatrics*. 2019;144(6).
45. Ruiz-Sternberg ÁM, 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.* 1 de junio de 2018;5:63-74.

46. Iwata S, Murata S, Han S, Wakana A, Sawata M, Tanaka Y. Safety and Immunogenicity Study of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine Administered to 9-To-15 Year-Old Japanese Girls. *Jpn J Infect Dis.* 22 de diciembre de 2016;70.
47. Moreira ED, Block SL, Ferris D, Giuliano AR, Iversen O-E, Joura EA, et al. Safety Profile of the 9-Valent HPV Vaccine: A Combined Analysis of 7 Phase III Clinical Trials. *Pediatrics.* 2016;138(2).
48. Vesikari T, Brodzski N, van Damme P, Diez-Domingo J, Icardi G, Petersen LK, et al. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of the Immunogenicity and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine (V503) Versus Gardasil® in 9-15-Year-Old Girls. *Pediatr Infect Dis J.* septiembre de 2015;34(9):992-8.
49. Van Damme P, Olsson SE, Block S, Castellsague X, Gray GE, Herrera T, et al. Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine. *Pediatrics.* julio de 2015;136(1):e28-39.
50. Suzuki S, Hosono A. No association between HPV vaccine and reported post-vaccination symptoms in Japanese young women: Results of the Nagoya study. *Papillomavirus Res Amst Neth.* 2018;5:96-103.
51. Ozawa K, Hineno A, Kinoshita T, Ishihara S, Ikeda S. Suspected Adverse Effects After Human Papillomavirus Vaccination: A Temporal Relationship Between Vaccine Administration and the Appearance of Symptoms in Japan. *Drug Saf.* 2017;40(12):1219-29.
52. Neha R, Subeesh V, Beulah E, Gouri N, Maheswari E. Postlicensure surveillance of human papillomavirus vaccine using the Vaccine Adverse Event Reporting System, 2006–2017. *Perspect Clin Res.* 2020;11(1):24-30.

53. Gazibara T, Thygesen LC, Algren MH, Tolstrup JS. Human Papillomavirus Vaccination and Physical and Mental Health Complaints Among Female Students in Secondary Education Institutions in Denmark. *J Gen Intern Med.* septiembre de 2020;35(9):2647-54.
54. Williams CL, Walker TY, Elam-Evans LD, Yankey D, Fredua B, Saraiya M, et al. Factors associated with not receiving HPV vaccine among adolescents by metropolitan statistical area status, United States, National Immunization Survey–Teen, 2016–2017. *Hum Vaccines Immunother.* 3 de marzo de 2020;16(3):562-72.
55. Abi Jaoude J, Khair D, Dagher H, Saad H, Cherfan P, Kaafarani MA, et al. Factors associated with Human Papilloma Virus (HPV) vaccine recommendation by physicians in Lebanon, a cross-sectional study. *Vaccine.* 26 de 2018;36(49):7562-7.
56. Cheruvu VK, Bhatta MP, Drinkard LN. Factors associated with parental reasons for “no-intent” to vaccinate female adolescents with human papillomavirus vaccine: National Immunization Survey - Teen 2008–2012. *BMC Pediatr.* diciembre de 2017;17(1):1-11.
57. Zhang Y, Wang Y, Liu L, Fan Y, Liu Z, Wang Y, et al. Awareness and knowledge about human papillomavirus vaccination and its acceptance in China: a meta-analysis of 58 observational studies. *BMC Public Health [Internet].* 3 de marzo de 2016 [citado 12 de octubre de 2020];16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4776385/>
58. Cervantes JL, Doan AH, Cervantes JL, Doan AH. Discrepancies in the evaluation of the safety of the human papillomavirus vaccine. *Mem Inst Oswaldo Cruz [Internet].* 2018 [citado 10 de octubre de 2020];113(8). Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0074-02762018000800850&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0074-02762018000800850&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
59. Pham CT, Juhasz M, Sung CT, Mesinkovska NA. The human papillomavirus vaccine as a treatment for human papillomavirus-related dysplastic and neoplastic conditions: A literature review. *J Am Acad Dermatol.* enero de 2020;82(1):202-12.

60. Bruni L, Serrano B, Bosch X, Castellsagué X. Vacuna frente al virus del papiloma humano. Eficacia y seguridad. Enfermedades Infecc Microbiol Clínica. 1 de mayo de 2015;33(5):342-54.
61. Hernandez E, Marulanda M, Monsalve M. Manual de vacunación del adulto. 2015; Disponible en: [https://medicinapreventiva.info/Manual\\_de\\_Vacunacion-de\\_adultos-2015.pdf#page=33](https://medicinapreventiva.info/Manual_de_Vacunacion-de_adultos-2015.pdf#page=33)
62. World Health Organization (WHO). Iniciativa global sobre la seguridad de las vacunas [Internet]. Organización Mundial de la Salud. World Health Organization; 2020 [citado 28 de diciembre de 2020]. Disponible en: [http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/adjuvants/es/](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/adjuvants/es/)
63. Damme PV, Olsson SE, Block S, Castellsague X, Gray GE, Herrera T, et al. Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine. Pediatrics. 1 de julio de 2015;136(1):e28-39.

## 9. ANEXOS

### Anexo 1: matriz de artículos seleccionados para la revisión bibliográfica.

Base datos/ autor	Revista	Año	Lugar	Diseño	Participantes	Resultados
Pub Med Sakamoto et al	Journal of Infection and Chemotherapy Q2	2019	Japón	Descriptivo	1030 mujeres	Se realizó un estudio descriptivo con 1030 mujeres sobre eficacia y seguridad de la vacuna qHPV contra lesiones cervicales por VPH, los resultados fueron: Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) 2 (IC:95%; 0,0-0,1; p: <0,001), CIN 1 (IC:95%; 0,0-0,1; p: <0,001), condiloma acuminado (IC:95%; 0,0-0,1; p: <0,001), neoplasia intraepitelial vulvar (VIN) (IC:95%; 0,0-0,1; p: <0,001), neoplasia intraepitelial vaginal (VaIN) (IC:95%; 0,0-0,1; p: <0,001), adenocarcinoma en situ (AIS) (IC:95%; 0,0-0,1; p: <0,001), cáncer de cuello uterino (IC:95%; 0,0-0,1; p: <0,001) (29).
Pub Med Kjaer et al	Clinical Infectious Diseases Q1	2018	Dinamarca	Ensayo clínico	2,195 mujeres	Se realizó un ensayo clínico con 2,195 mujeres para evaluar la eficacia a largo plazo de la vacuna qHPV, los resultados fueron: lesiones CIN 1 (OR: 0,0; IC:95%; 0,0,-0,0,; p: <0,001), lesiones CIN 2 (OR: 0,0; IC:95%;,0,-0,0; p: <0,001), lesiones CIN 3 (OR: 0,0; IC:95%; 0,0,-0,0; p: <0,001), adenocarcinoma in situ (OR: 0,0; IC:95%; 0,0,-0,0; p: <0,001), cáncer cervical (OR: 0,0; IC:95%; 0,0,-0,0; p: <0,001), cáncer vulvar (OR: 0,0; IC:95%; 0,0,-0,0; p: <0,001), cáncer vaginal (OR: 0,0; IC:95%; 0,0,-0,0; p: <0,001) (30).

Pub Med Giuliano et al	Gynecologic Oncology Q1	2019	Estados Unidos	Doble ciego controlado	17,600 mujeres	Se realizó un estudio doble ciego controlado con 17,600 mujeres de 16 a 26 años de edad para determinar la eficacia de la vacuna 9vHPV, Los resultados fueron: NIC 3 (OR: 0,0; IC:95%; 0,0,-2,3; p: <0,001) (39).
Pub Med Brotherton et al	Papillomavirus Research Q2	2015	Australia	Transversal	289,478 mujeres	Se realizó un estudio transversal con 289, 478 mujeres para estimar la efectividad con una o dos dosis de la vacuna contra el VPH, los resultados fueron: CIN3 (OR: 0,87; IC:95%; 0,80,-0,95; p: <0,001), CIN2 (OR: 0, 88; IC:95%; 0,81-0,96; p: <0,001) (31).
Pub Med Jong Kim et al	CMAJ Q1	2016	Canadá	Transversal	10,204 mujeres	Se realizó un estudio transversal con 10,204 mujeres para evaluar la efectividad de la vacuna contra el VPH contra el cáncer de cuello de útero, los resultados fueron: ASC US (OR: 0,74; IC:95%; 0,64,-0,85; p: <0,001), ASC-H (OR: 0,48; IC:95%; 0,28,-0,81; p: <0,001) (32).
Pub Med Palmer et al	BMJ Q1	2019	Escocia	Transversal	138, 692 mujeres	Se realizó un estudio transversal con 138,692 mujeres para evaluar la eficacia de la vacuna contra el VPH para anomalías citológicas y neoplasia cervical, los resultados fueron: CIN1 (OR: 0,70; IC:95%; 0,43,-1,12; p: <0,001), CIN2 (OR: 0,70; IC:95%; 0,45,-1,07; p: <0,001), CIN3 (OR: 0,77; IC:95%; 0,48,-1,24; p: <0,001) (36).
Pub Med Hariri et al	Vaccine Q1	2015	Estados Unidos	Transversal	4,678 mujeres	Se realizó un estudio transversal con 4,678 mujeres para valorar la eficacia de la vacuna qHPV en cuanto anomalías citológicas, los resultados fueron: CIN2 (OR; 0,24; IC:95%; 0,14,-0,55; p: <0,001), CIN3 (OR; 0,57; IC:95%; 0,26,-1,16; p: <0,001) (37).

Pub Med Thamsborg et al	Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica Q1	2020	Dinamarca	Transversal	45,844 mujeres	Se realizó un estudio transversal con 45,844 mujeres para valorar la efectividad de la vacuna contra el VPH en cuanto a anomalías cervicales, los resultados fueron: CIN1 (OR: 1,23; IC:95%; 1,05,-1,40; p: <0,001), CIN2 (OR: 0,82; IC:95%; 0,68,-0,96; p: <0,001), CIN3 (OR: 0,68; IC:95%; 0,58,-0,79; p: <0,001) (33).
Pub Med Silverberg et al	The Lancet Child and Adolescent Health Q1	2018	Estados Unidos	Transversal	4,357 mujeres	Se realizó un estudio transversal con 4,357 mujeres para valorar la efectividad de la vacuna del VPH contra neoplasia cervical, los resultados fueron: CIN2 (OR: 0,76; IC:95%; 0,64,-0,89; p: <0,001), CIN3 (OR: 0,64; IC:95%; 0,48,-0,84; p: <0,001) (34).
Pub Med Herweijer et al	International Journal of Cancer Q1	2016	Suecia	Retrospectivo	236,372 mujeres	Se realizó un estudio transversal con 236,372 mujeres para determinar la eficacia de la vacuna qvHPV contra el VPH contra lesiones cervicales de alto grado, los resultados fueron: CIN2 (OR: 0,78; IC:95%; 0,65,-0,93; p: <0,001), CIN 3 (OR: 0,75; IC:95%; 0,59,-0,95; p: <0,001) (35).
Pub Med Jonhson Jones et al	American Journal of Epidemiology Q1	2019	Estados Unidos	Transversal	11.032 mujeres	Se realizó un estudio transversal con 11,032 mujeres para valorar la efectividad de la vacuna qvHPV contra lesiones cervicales, los resultados fueron: CIN2 (OR: 0,41; IC:95%; 0,28,-0,59; p: <0,001) (38).
Pub Med Suzuki et al	Papillomavirus Research Q2	2018	Japón	Retrospectivo	71.177 mujeres	Se realizó un estudio retrospectivo con 71.177 mujeres sobre efectos adversos relacionados al aplicar la vacuna de VPH, los resultados fueron: irregularidad menstrual

						26,5%, mareo 11,1%, fatiga 11%, cefalea intensa 10,4%, dolor muscular 7,3%. (50).
Pub Med Ozawa et al	Drug Safety Q1	2017	Japón	Transversal	163 mujeres	Se realizó un estudio transversal con 163 mujeres de 50 a 59 años, sobre efectos adversos relacionados con la aplicación de la vacuna de VPH, los resultados fueron: fatiga general 83,3%, cefalea 76,6%, dolor muscular 40,0%, alteración del sueño 37,7%, anormalidad menstrual 50,0% (51).
Pub Med Mauro et al	Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo Q2	2019	Brasil	Descriptivo retrospectivo	465 informes de mujeres adolescentes	Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo con 465 informes de mujeres adolescentes de 12 años de edad, sobre los efectos adversos en los primeros 3 años después de la vacunación contra 4vHPV, los resultados fueron; síncope 14.3%, mareo 13,5%, fatiga 11,0%, cefalea 11,0%, náusea 9,1%, dolor en el lugar de herida 7,8% vómitos 4,8%, convulsiones 1,8%, dificultad para respirar 1.1% (40).
Pub Med Gianfredi et al	Clínica terapéutica Q3	2017	Italia	Multicentrico	147 mujeres	Se realizó un estudio de cohorte multicentrico con 147 mujeres entre 9 y 26 años de edad, para presentar datos sobre efectos adversos tras la administración de una dosis de la vacuna contra el VPH, los resultados fueron; dolor local 52,9%, hinchazón local 13,7%, cefalea 12,75%, dolor muscular 5,8%, prurito local 2,9%, vomito 1,9%, náusea 0,9% (41).
Pub Med Joura et al	The New England	2015	Austria	Multicentrico	14.215 mujeres	Se realizó un estudio multicentrico con 14,215 mujeres para valorar el perfil de efectos secundarios en mujeres de 16 a 26 años de edad tras recibir al azar una dosis de

	Journal of Medicine Q1					la vacuna 9vHPV o qHPV, los resultados fueron: dolor 89,9%, sudor 40,0%, eritema 34,0%, cefalea 14,6%, prurito 5,5%, nausea 4,4%, mareo 3,0%, fatiga 2,3% (42).
Pub Med Neha et al	Perspectivas en la investigación clínica Q2	2020	Estados Unidos	Sistemática	49.444 informes	Se realizó un estudio sistemático con 49.444 informes de efectos adversos notificados a el sistema VAERS después de recibir la vacuna contra el VPH, los resultados fueron: irregularidad menstrual 59,6%, síncope 15.1%, mareo 3,1%, cefalea 2,3%, dolor abdominal 2,2%, convulsiones 2% (52).
Pub Med Jacobsen et al	Vaccine Q1	2018	Dinamarca	Descriptivo	130 encuestas	Se realizó un estudio descriptivo con 130 encuestas de mujeres de 12 a 17 años sobre seguridad y efectos adversos que se presentaron después de recibir una o más dosis de la vacuna de VPH, los resultados fueron: dolor en el lugar de inyección 68,3%, nausea 66,7%, dolor abdominal 49,1%, edema en el lugar de la inyección 42,7%, eritema en el lugar de la inyección 33,3%, prurito en el lugar de la inyección 30,9% (43).
Pub Med Gazibara et al	Journal of General Internal Medicine Q1	2020	Dinamarca	Prospectivo	39.145 mujeres	Se realizó un estudio prospectivo con 39,145 mujeres de 15 a 20 años de edad sobre seguridad y efectos adversos reportados después de recibir al menos una dosis de la vacuna contra el VPH, los resultados fueron: irritabilidad 88,2%, irregularidad menstrual 75,5%, cefalea 72,4%, insomnio 56,3%, dolor abdominal 49,6% (53).
Pub Med Shimabukuro et al	Pediatrics Q1	2019	Estados Unidos	Sistemático	7.244 informes	Se realizó un estudio sistemático con 7,244 informes de hombres y mujeres 9 a 17 años para evaluar la seguridad de la vacuna 9vHPV contra el virus del papiloma humano,

						después de la inmunización los resultados fueron: mareo 7,5%, síncope 6,9%, cefalea 5,0%, dolor en el lugar de la inyección 4,5%, eritema en el lugar de la inyección (44).
Pub Med Sternberg et al	Papillomavirus Research Q2	2018	Brasil	Aleatorizado controlado	14,215 mujeres	Se realizó un estudio aleatorizado doble ciego, controlado con 14,215 mujeres de 16 a 26 años de edad para evaluar la eficacia y seguridad de la vacuna 9Vhpv, los resultados en cuanto a la seguridad fueron: dolor en el lugar de la inyección 83,0%, edema en el lugar de la inyección 25,7%, cefalea 16,3%, eritema en el lugar de la inyección 20,7%, prurito en el lugar de la inyección 4,1%, mareo 3,3%, nausea 2,4% (45).
Pub Med Sakamoto et al	Journal of Infection and Chemotherapy Q2	2019	Japón	Descriptivo	1030 mujeres	Se realizó un estudio descriptivo con 1030 mujeres sobre eficacia y seguridad de la vacuna qHPV contra lesiones cervicales por VPH, los resultados para seguridad fueron: dolor en el lugar de la inyección 11,5%, hinchazón en el lugar de la inyección 3,9%, picazón en el lugar de la inyección 2,3%, eritema en el lugar de la inyección 1,2% (29).
Pub Med Garland et al	The Journal of Infectious Diseases Q1	2018	Asia	Aleatorizado Controlado	14,215 mujeres	Se realizó un estudio aleatorizado doble ciego controlado con 14,215 mujeres para evaluar la eficacia, inmunogenicidad y seguridad de las vacunas 9vHPV y qHPV puestas al azar los resultados en cuanto a seguridad fueron: dolor 70,1%, edema 24,4%, eritema 20,3%, cefalea 3,3% prurito 3,2% (4).
Pub Med Iwata et al	Japanese Journal of	2016	Japón	Ensayo clínico	100 mujeres	Se realizó un ensayo clínico en 100 mujeres de 9 a 15 años de edad para evaluar la seguridad y tolerabilidad de

	Infectious diseases Q2					la vacuna 9Vhpv, los resultados fueron: dolor 93,0%, hinchazón 42,0%, eritema 33,0%, prurito 4,0%, nausea 2,0% (46).
Pub Med Moreira et al	Pediatrics Q1	2016	Australia	Ensayo clínico	15,000 hombres y mujeres	Se realizó un ensayo clínico en 15,000 hombres y mujeres para evaluar la seguridad de la vacuna 9vHPV los resultados fueron: dolor en el lugar de la inyección 83,2%, edema en el lugar de la inyección 36,1%, eritema en el lugar de la inyección 30,8%, cefalea 13,2%, prurito 4,0%, nausea 3,2%, fatiga 1,9% (47).
Pub Med Vesikari et al	Pediatric Infectious Disease Journal Q1	2015	Bélgica	Multicentrico aleatorizado	600 mujeres	Se realizó un estudio multicentrico aleatorizado, doble ciego con 600 mujeres de 9 a 15 años de edad para evaluar la seguridad e inmunogenicidad de las vacunas 9vHPV y qHPV recibidas al azar, los resultados fueron: dolor en el lugar de la inyección 83,9%, edema en el lugar de la inyección 47,8%, eritema 34,1% (48).
Pub Med Van Damme et al	Pediatrics Q1	2015	Austria	Multicentrico	400 mujeres	Se realizó un estudio multicentrico con 400 mujeres de 16 a 26 años de edad para valorar la seguridad de la vacuna 9Vhpv, los resultados fueron: dolor en el lugar de la inyección 83,9%, edema en el lugar de la inyección 32,4%, eritema en el lugar de la inyección 28,3%, cefalea 9,9%, prurito 3,4%, fatiga 2,6% (63).
PubMed Williams et al.	Hum Vaccin Immunother Q1	2020	Estados Unidos	Transversal	41.424 padres de adolescentes	Se realizó un estudio transversal con 41.424 padres de adolescentes estadounidenses, los factores relacionados a la no aplicabilidad de vacuna de VPH fueron: sexo masculino (OR: 40,7; IC:95%; 39,5-41,9; p: <0,001), bajo nivel socioeconómico (OR:29,8; IC:95%; 28,3-31,4; p:

						<0,001), bajo nivel de instrucción (OR:26,8; IC:95%; 24,4-29,3; p: <0,001), sin seguro médico (OR:43,5; IC:95%; 39,1-48,0; p: <0,001) (54).
Pub Med Jaoude et al	Vaccine Q1	2018	Líbano	Transversal	228 mujeres	Se realizó un estudio descriptivo de tipo transversal con 288 mujeres, sobre factores que influyen en la no aplicabilidad de la vacuna de VPH los resultados fueron: pacientes sexualmente activas (OR:2,7; IC:95%; 1,09-3,9; p: <0,001), bajo nivel de instrucción (OR:3,4; IC:95%; 2,0-5,9; p: <0,001) (55).
Pub Med Cheruvu et al	Pediatrics Q1	2017	Estados Unidos	Transversal	23.722 padres de adolescentes	Se realizó un estudio transversal con 23.722 padres de adolescentes de 13 a 17 años, sobre factores asociados a la no aplicabilidad de la vacuna de VPH los fueron: bajo nivel de instrucción (OR:11,4; IC:95%; 10,1-11,7; p: <0,001), bajo nivel socioeconómico (OR:28,4; IC:95%; 26,7-29,8; p: <0,001), estado civil materno (casadas) (OR:73,5; IC:95%; 71,9-75,1; p: <0,001), sin seguro médico (OR:8,1; IC:95%; 7,1-9,1; p: <0,001) (56).
Pub Med Zhang et al	BMC public health Q1	2016	China	Revisión Sistemática	58 estudios	Se realizó una revisión sistemática con 58 estudios sobre factores asociados por los cuales los padres de los adolescentes no aplicaban la vacuna de VPH los resultados fueron: bajo nivel de instrucción (OR:17,55; IC:95%; 12,38-24,88; p: <0,001), dudas sobre la seguridad de la vacuna (OR 50.46; IC:95%; 40,00-60,89; p: <0,001), dudas sobre la eficacia de la vacuna (OR 30,18; IC:95%; 23,96-36,79; p: <0,001) (57).

Elaborado por: la autora.

**Anexo 2: cronograma**

Actividad	Tiempo			Responsable
	Mes 1	Mes 2	Mes 3	
Selección del tema	X			Autora: Andrea Sarmiento
Elaboración del protocolo	X	X		Autora: Andrea Sarmiento
Presentación y revisión del protocolo		X		Autora: Andrea Sarmiento Tutora: Dra. Janet Tapia
Recolección de los datos		X		Autora: Andrea Sarmiento
Análisis, interpretación y presentación de los datos			X	Autora: Andrea Sarmiento
Presentación del Informe final			X	Autora: Andrea Sarmiento

**Elaborado por:** la autora

### **Anexo 3: financiamiento y presupuesto**

Los valores generados mediante la realización de esta revisión bibliográfica serán asumidos en su totalidad por la autora.

Ítem	Valor
Computadora, software e internet	\$ 500.00
Materiales y suministros	\$ 50.00
Material de papelería y fotocopias	\$ 30.00
Otros gastos	\$ 100.00
Total	\$ 680.00

**Elaborado por:** la autora

## AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Yo, **ANDREA ESTEFANÍA SARMIENTO CEDEÑO**, portador(a) de la cédula de ciudadanía **No. 1311837411**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 del Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos. Así mismo, autorizo a la Universidad para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 3 de marzo del 2021



**ANDREA ESTEFANÍA SARMIENTO CEDEÑO**

**C.I.1311837411**

[www.ucacue.edu.ec](http://www.ucacue.edu.ec)