

ACTUALIZACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN DEL CAVEI SOBRE VACUNACIÓN CONTRA EL VIRUS PAPILOMA HUMANO (VPH)

INTRODUCCIÓN

El 19 de mayo de 2023, el MINSAL solicitó el pronunciamiento del Comité Asesor en Vacunas y Estrategias de Inmunización (CAVEI) sobre recomendación para modificar el actual esquema de vacunación contra VPH, por un esquema monodosis en niñas y niños de 4° y 5° año básico y para modificar la estrategia vigente de vacuna tetravalente por vacuna nonavalente, de acuerdo con las nuevas vacunas disponibles en el mercado.

A través del presente documento, el CAVEI da respuesta a la solicitud del MINSAL actualizando la recomendación de vacunación contra VPH emitida en los años 2012, 2014 y 2018 [disponibles aquí](#). Para ello, se revisaron los antecedentes epidemiológicos y la evidencia sobre eficacia, efectividad, inmunogenicidad y seguridad de las vacunas disponibles, entre otros antecedentes.

ANTECEDENTES

El virus papiloma humano (VPH) es el agente de la infección de transmisión sexual (ITS) más frecuente a nivel mundial y genera más del 95% de los casos de cáncer cervicouterino con un alto impacto negativo en la vida social e individual de las personas (1,2). La infección por VPH abarca un amplio espectro de manifestaciones clínicas que afectan a la piel y mucosas, desde infecciones asintomáticas, verrugas genitales o cutáneas, hasta cáncer (3,4).

Los VPH pertenecen a la familia *Papillomaviridae* y se caracterizan por ser virus desnudos con ADN como genoma, rodeado por una cápside icosaédrica. Se han identificado más de 200 genotipos. Según la homología del gen L1 (5) se clasifican filogenéticamente en cinco géneros; *Alfa*, *Beta*, *Gamma*, *Mu* y *Nu* (4). Los virus de los géneros *Beta*, *Gamma*, *Mu* y *Nu* infectan el epitelio cutáneo y causan principalmente infecciones de carácter benigno o asintomáticas, mientras que los virus del género *Alfa*, infectan tanto el epitelio cutáneo como mucosas. Los VPH del género *Alfa* a su vez se clasifican como de bajo riesgo (VPH-LR), entre los que destacan los genotipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 y CP6108, y de alto riesgo (VPH-HR) como lo son los genotipos 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56 y 58. Esta clasificación se basa en su potencial oncogénico, siendo la causa más frecuente de cáncer en el cuello uterino, aunque también puede generar cáncer en el tracto genital inferior (vulva, vagina), pene, y tanto en hombres como en mujeres, en ano y orofaringe (4–7).

La neoplasia y cáncer cervical se clasifican en diferentes grados: neoplasia intraepitelial (NIE) de tipo 1 al 3. La gravedad de la neoplasia refleja la extensión de las células basales hacia la superficie epitelial y la extensión de la división celular supra basal, de las cuales las de tipo 2 y 3 son equivalentes a lesiones de alto grado (7). VPH se detecta en más del 90% de las anomalías citológicas cervicales, incluyendo alteraciones celulares incipientes hasta cáncer cervical, y los genotipos detectados son 16, 18, 31, 33 y 45 (3,7). El VPH tipo 16 es el predominante en el cáncer de vulva, pene y ano (7).

Los principales factores que determinan un mayor riesgo de infección por VPH se relacionan con el comportamiento sexual tanto en hombres como en mujeres e, incluyen, la iniciación sexual temprana y el número elevado de parejas sexuales. Otros factores que pueden contribuir a la persistencia de la infección y a la progresión a cáncer son el consumo de tabaco, inmunosupresión, cantidad de embarazos y otras infecciones genitales (8). Tanto hombres como mujeres inmunodeprimidos, incluyendo quienes tengan infección por VIH, y niños y adolescentes que han sufrido abusos sexuales, tienen un mayor riesgo de contraer enfermedades relacionadas con VPH (9).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) impulsa la Estrategia Global para acelerar la eliminación del cáncer del cuello uterino como problema de salud pública. Para ello, se ha propuesto la meta de alcanzar una tasa de 4 casos de cáncer cervicouterino por cada 100.000 mujeres para el año 2030, a partir de 3 estrategias prioritarias: 1) vacunar al 90% de las niñas antes de los 15 años, 2) testear al 70% de las mujeres antes de los 35 años y un segundo cribado antes de los 45 años y 3) tratar al 90% de mujeres con lesiones precancerosas y al 90% de mujeres con cáncer cervicouterino invasivo (2). En este ámbito, estudios recientes sugieren que, en mujeres intervenidas quirúrgicamente por escisión (conización) para tratamiento de NIE de alto grado, la vacunación contra VPH reduciría el riesgo de desarrollar NIE recurrente comparado con mujeres tratadas que no recibieron la vacunación (10,11).

SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

Según datos de la International Agency for Research on Cancer (IARC) de la OMS, para el año 2020 en el mundo se estimaron 604.127 nuevos casos y 341.831 muertes por cáncer cervicouterino, de los cuales alrededor del 90% se presentan en países de bajos o medianos ingresos (2,12). La incidencia nacional de los cánceres asociados a la infección por VPH fue estimada por el Ministerio de Salud de Chile en el año 2020 a partir de los registros poblacionales de cáncer (RPC) en el país del período 2003 – 2010 (13). Las tasas nacionales ajustadas de incidencia (TAI) anual para los cánceres cervicouterino, recto y ano y de cavidad oral y faringe se estimaron en 22,3, 5,8 y 1,8 casos por 100.000 mujeres, respectivamente, y en hombres, las TAI de cáncer de recto y ano y orofaringe estimadas fueron 8,2 y 4,2 casos por 100.000, respectivamente (Tabla 1) (13).

El segundo informe de registros de cáncer de base poblacional de Chile del período 1998 – 2019 del Ministerio de Salud publicado en 2023, presentó la incidencia de cáncer en regiones o provincias que disponen de RPC: regiones de Arica y Parinacota, Antofagasta, Maule, Los Ríos y provincias de Biobío y Concepción en la región de Biobío. Las mayores TAI de cáncer cervicouterino se observaron en las regiones de Antofagasta y Los Ríos con 20,6 y 18,1 casos por 100.000 mujeres en los años 2015 y 2017, respectivamente, mientras que las menores TAI se registraron en la región de Arica y Parinacota y en la provincia del Biobío con 8,1 y 10,9 casos por 100.000 mujeres en los años 2018 y 2014, respectivamente. Respecto del cáncer de recto, la TAI en hombres se presentó en un rango de 5,2 y 6,4 casos por 100.000 hombres en Antofagasta y Los Ríos, respectivamente, mientras que en mujeres osciló entre 4,0 y 4,3 casos por 100.000 mujeres. En cuanto al cáncer de labio, boca y faringe, los hombres registraron TAI en un rango entre 1,8 y 4,0 casos por 100.000, superiores a las observadas en mujeres que oscilaron entre 1,0 y 2,3 casos por 100.000

mujeres (Tablas 2 y 3) (14). En el año 2020, la tasa de incidencia nacional ajustada de cáncer cervicouterino fue 11,1 casos por cada 100.00 mujeres (15). Este cáncer ocupa el tercer lugar en la tasa de años de vida potencialmente perdidos (AVPP) en las mujeres, con 144,8 AVPP por cada 100.000 mujeres, luego del cáncer de vesícula (CIE-10: C23) y el cáncer de mama (CIE-10: C50) con 150,3 y 239,3 AVPP por cada 100.000 mujeres, respectivamente (16).

Tabla 1: Estimación de la incidencia de cáncer según sexo. Chile 2003 – 2010.

Localización del cáncer	Mujeres					Hombres				
	NI/año	IC 95% de NI/año		TAI*	Ranking	NI/año	IC 95% de NI/año		TAI*	Ranking
		límite inferior	límite superior				límite inferior	límite superior		
Cuello uterino**	1496	1445	1536	22,3	2°	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Recto y ano	402	360	444	5,8	14°	448	406	486	8,2	10°
Cavidad oral y faringe	121	101	143	1,8	22°	243	214	273	4,2	19°
Todas	18007	17746	18277	260,6		18191	17923	18457	331,9	
Todas, excepto piel no melanoma	16073	15896	16254	232,8		16003	15826	16186	292,2	

Fuente: Elaboración propia a partir de datos del Segundo Informe Nacional de Vigilancia de Cáncer en Chile, del Departamento de Epidemiología. Subsecretaría de Salud Pública – Ministerio de Salud de Chile.

NI/año: Número de casos incidentes por año.

TAI: Tasa de Incidencia Ajustada por Edad, por la nueva población estándar de OMS.

Ranking: Corresponde a la posición que ocupa entre todos los cánceres según la TAI.

* Tasas por 100.000 habitantes (mujeres u hombres según corresponda).

** Se ha asumido la tasa estandarizada global del conjunto de registros: Región de Antofagasta, Región de Los Ríos, Provincia de Biobío, Provincia de Concepción en el período 2003-2010.

n/a: No Aplica

Tabla 2: Tasas ajustadas de incidencia de cáncer cervicouterino, según región o provincia. Regiones de Arica y Parinacota, Antofagasta, Del Maule, Biobío y Los Ríos.

Región o Provincia	Último año con datos disponibles	TAI*	Intervalo de Confianza 95%		Total período en estudio	TAI*	Intervalo de Confianza 95%	
			Inferior	Superior			Inferior	Superior
Región de Arica y Parinacota	2018	8,1	7,3	8,8	2008 - 2018	14,4	14,1	14,7
Región de Antofagasta	2015	20,1	19,4	20,8	2003 - 2015	15	14,8	15,2
Región Del Maule	2019	11,7	11,3	12,1	2017 - 2019	10,9	10,7	11,1
Provincia de Biobío	2014	10,9	10,2	11,5	2003 - 2014	15,8	15,5	16
Región de Los Ríos	2017	18,6	17,7	19,5	1998 - 2017	17	16,9	17,2

Fuente: Elaboración propia a partir de datos del Segundo Informe Registros de Cáncer de Base Poblacional de Chile (1998-2019). Chile, 2023 del Departamento de Epidemiología. Subsecretaría de Salud Pública – Ministerio de Salud de Chile.

*TAI: Tasas de Incidencia Ajustadas por Edad, por 100.000 mujeres.

Tabla 3: Tasas ajustadas de incidencia de cáncer de recto y cáncer de labio, boca y faringe, según sexo. Regiones de Arica y Parinacota, Antofagasta, Del Maule y Los Ríos y Provincias de Biobío y de Concepción.

Región o Provincia	Período	TAI* Cáncer de Recto		TAI* Cáncer Labio, Boca y Faringe	
		Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Región de Arica y Parinacota	2008 - 2018	6,2	n/d	4,0	1,9
Región de Antofagasta	2003 - 2015	5,2	n/d	3,7	2,3
Región Del Maule	2017 - 2019	6,3	4,3	1,8	1,0
Provincia de Biobío	2003 - 2014	5,7	4,1	2,1	1,0
Provincia de Concepción	2006 - 2011	n/d	n/d	4,0	1,5
Región de Los Ríos	1998 - 2017	6,4	4,0	2,1	1,0

Fuente: Elaboración propia a partir de datos del Segundo Informe Registros de Cáncer de Base Poblacional de Chile (1998-2019). Chile, 2023 del Departamento de Epidemiología. Subsecretaría de Salud Pública – Ministerio de Salud de Chile.

n/d: No Disponible

*TAI: Tasas de Incidencia Ajustadas por Edad, por 100.000 hombres o mujeres según corresponda.

En cuanto a mortalidad de los cánceres asociados a la infección por VPH, en el período comprendido entre los años 2000 al 2019, la tasa de mortalidad ajustada (TAM) de cáncer cervicouterino en Chile fue 6,2 muertes por cada 100.000 mujeres. En todo este período el porcentaje de cambio anual promedio (PPCA) fue -2,7% (IC 95% -3,6 a -1,8, $p < 0,001$). Para los cánceres de recto y de ano en la población total (hombres y mujeres), la TAM del período 2000 – 2019 fue 2,8 y 0,2 muertes por cada 100.000 habitantes (habs.), respectivamente, con un PPCA de 1,8% en el cáncer de recto. La TAM de cáncer de labio, cavidad oral y faringe fue 1,2 por 100.000 habs. y el PPCA fue 0,6 (IC 95% -1,1 a -0,1, $p=0,032$) (Tabla 4) (16).

Para el año 2019 se registraron 780 mujeres fallecidas por cáncer cervicouterino (15) lo que equivale a 2 muertes cada día, por lo que su impacto es notorio en la población femenina, principalmente entre los 30 y 50 años (17).

Tabla 4: Tasas de mortalidad ajustadas según tipos de cáncer. Chile 2000 – 2019.

Localización del cáncer	Código CIE-10	TAM (2000 - 2019)	Ambos sexos			
			PPCA (2000 - 2019)			
			Valor	Intervalo de Confianza 95%		Valor de p
Cervicouterino*	C53	6,2	-2,7	-3,6	-1,8	<0,001
Recto	C19-C20	2,8	1,8	1,6	2	<0,001
Ano	C21	0,2	-1,1	-2,5	0,2	0,086
Labio, cavidad oral, faringe	C00-C14	1,2	0,6	-1,1	-0,1	0,032

Fuente: Elaboración propia a partir de datos del Informe de Vigilancia de Cáncer: Análisis de Tendencia de Mortalidad y Mortalidad Prematura-Años de Vida Potencial Perdidos (AVPP) por Cáncer, 2000 – 2019. Chile 2023 del Departamento de Epidemiología. Subsecretaría de Salud Pública – Ministerio de Salud de Chile.

CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades, versión 10.

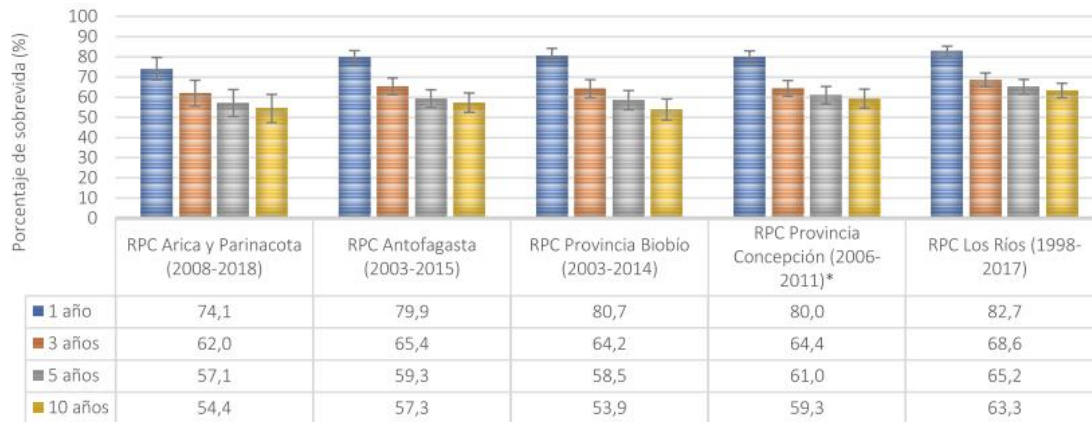
TAM: Tasa Ajustada de Mortalidad por 100.000 habitantes

PPCA: Porcentaje Promedio de Cambio Anual

*Solo mujeres

En Chile, el porcentaje de sobrevivida de mujeres a los 5 años posteriores al diagnóstico, según datos de los registros poblacionales de cáncer en regiones con RPC, varía entre 57,1% y 65,2%. Este valor es similar al reportado en otros países de la región como Argentina, Ecuador, Perú y Uruguay (Figura 1) (14).

Figura 1: Sobrevivida de mujeres con diagnóstico de cáncer cervicouterino (CIE-10=C53) a los 1, 3, 5 y 10 años posteriores al diagnóstico. Registro Poblacional de Cáncer. Chile, 1998 – 2019.



*Sobrevivida a los 6 años

Fuente: Elaborado por el Departamento de Epidemiología, MINSAL a partir de RPC de Chile.

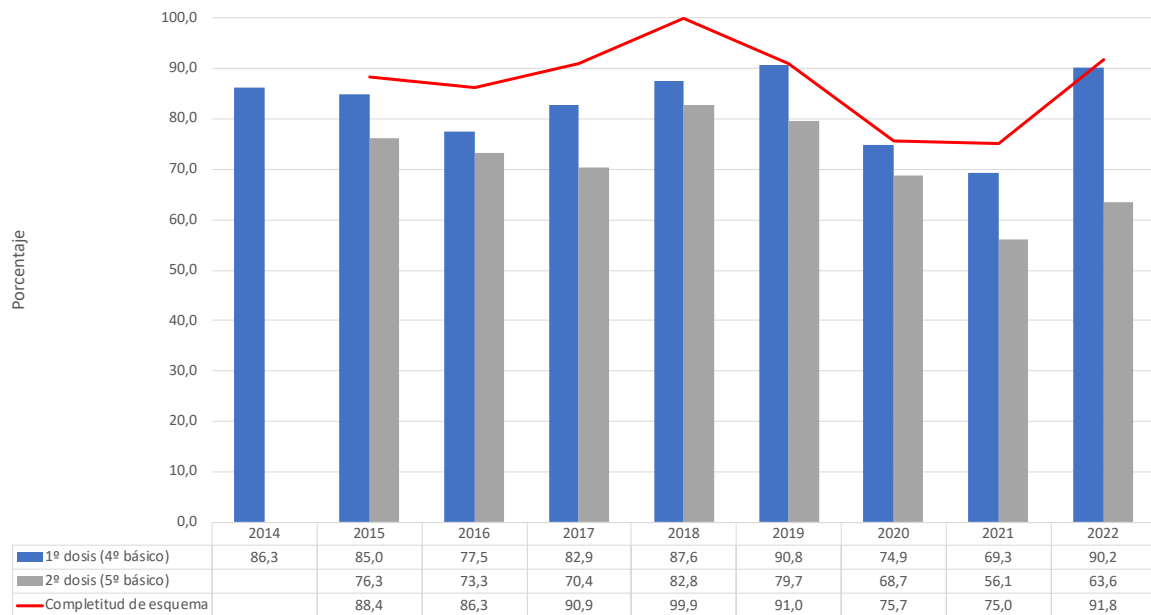
En cuanto a los genotipos de VPH circulantes en nuestro país, el laboratorio de referencia nacional de VPH del Instituto de Salud Pública (ISP) de Chile realiza la vigilancia de los tipos virales presentes en personas con patologías asociadas a infección por VPH desde el año 2005 y en mujeres atendidas en establecimientos de atención primaria (APS) desde el año 2012. En muestras de estas últimas se han detectado 15 tipos de VPH de alto riesgo y 36 de bajo riesgo. Los más frecuentes entre los primeros son 16 (20,7%), 59 (9,7%) y 66 (9,3%), mientras que en el caso de los VPH de bajo riesgo, se detectan con mayor frecuencia los tipos 42 (12,8%), 53 (11,2%) y 6 (11,1%) (18).

Coberturas de vacunación en Chile

El Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) en el año 2014 incorporó la vacunación contra VPH dirigida a niñas que cursaban 4° año básico (9 años de edad aproximadamente), agregando una segunda dosis en el año 2015 para las niñas de 5° año básico (10 años de edad aproximadamente). Esta estrategia se acompañó de una campaña de puesta al día de primeras dosis a niñas de 6° y 7° básico y de segundas dosis para niñas de 7° y 8° básico que culminó en el año 2016. Posteriormente en el año 2019, se amplió la vacunación contra el VPH a niños en el mismo esquema (4° y 5° básico). Actualmente, el PNI incluye la administración de la vacuna tetravalente que protege contra los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH en dos dosis: la primera en niñas y niños de 4° básico y la segunda en niñas y niños de 5° básico, con una población objetivo de 250.969 niños y 258.896 niñas (19,20).

Según datos del Departamento de Inmunizaciones del Ministerio de Salud de Chile, las coberturas históricas de vacunación con primeras dosis aumentaron desde 77,5% en el año 2016 a 90,8% en el año 2019. En las segundas dosis se observó una situación similar, aunque los porcentajes de coberturas fueron menores con respecto a las primeras dosis, siendo la menor 70,4% en el 2017 y la mayor 82,8% en 2018. El porcentaje máximo de personas con esquema primario completo con vacunas del PNI fue 99,9% en el año 2019. Durante los años 2020 y 2021, se observó una disminución de las coberturas de vacunación en general, atribuido a la situación de pandemia de COVID-19, llegando a un mínimo de 69,3% y 56,1% con la primera y segunda dosis, respectivamente en el año 2021. Las coberturas se recuperaron el 2022 alcanzando 90,2% con la primera dosis, 63,6% con la segunda y 91,8% con esquema completo (Figura 2) (21).

Figura 2: Coberturas de vacunación contra virus papiloma humano de primeras y segundas dosis y porcentaje de completitud de esquema. Chile, período 2014 – 2022.



Fuente: Departamento de Inmunizaciones. Ministerio de Salud de Chile.

En 2022, a nivel regional, las mayores coberturas se registraron en la zona central (Metropolitana, O'Higgins y Maule) y en el extremo sur del país (Aysén y Magallanes), todas con coberturas sobre 93,5% para las primeras dosis, mientras que las regiones con menores coberturas fueron Antofagasta, Arica y Parinacota y Los Ríos con 85,9%, 86,4% y 89,1%, respectivamente. Se observó además una mayor cobertura en niñas respecto de los niños tanto en 4º como en 5º básico (Tabla 5) (21).

Tabla 5: Coberturas de vacunación contra virus papiloma humano de primeras y segundas dosis, según región. Chile, año 2022.

2022												
VPH												
Región	4° básico NIÑOS (1a dosis)			4° básico NIÑAS (1a dosis)			5° básico NIÑOS (2a dosis)			5° básico NIÑAS (2a dosis)		
	Administradas	Poblac. Obj.	Cobertura	Administradas	Poblac. Obj.	Cobertura	Administradas	Poblac. Obj.	Cobertura	Administradas	Poblac. Obj.	Cobertura
15 Arica y Parinacota	1.586	1.934	82,0%	1.545	1.788	86,4%	944	2.070	45,6%	1.014	1.894	53,5%
1 Tarapacá	2.648	3.121	84,8%	2.595	2.811	92,3%	1.232	3.133	39,3%	1.356	2.828	47,9%
2 Antofagasta	4.160	4.970	83,7%	4.011	4.671	85,9%	2.160	5.080	42,5%	2.396	4.736	50,6%
3 Atacama	2.166	2.487	87,1%	2.147	2.338	91,8%	1.434	2.575	55,7%	1.542	2.443	63,1%
4 Coquimbo	5.528	6.516	84,8%	5.501	6.054	90,9%	3.317	6.609	50,2%	3.765	6.526	57,7%
5 Valparaíso	11.269	13.123	85,9%	11.344	12.330	92,0%	8.038	13.469	59,7%	8.877	12.717	69,8%
13 Metropolitana	43.378	49.276	88,0%	44.013	46.189	95,3%	29.862	50.505	59,1%	32.344	47.130	68,6%
6 Lib. Bdo O'Higgins	6.175	6.986	88,4%	6.302	6.687	94,2%	4.673	7.349	63,6%	4.964	6.778	73,2%
7 Maule	7.247	7.914	91,6%	7.263	7.599	95,6%	6.106	8.120	75,2%	6.217	7.582	82,0%
16 Ñuble	2.940	3.359	87,5%	3.080	3.303	93,2%	2.538	3.530	71,9%	2.723	3.365	80,9%
8 BioBio	9.414	10.961	85,9%	9.789	10.628	92,1%	6.836	11.792	58,0%	7.571	11.080	68,3%
9 Araucanía	6.579	7.416	88,7%	6.519	6.995	93,2%	4.733	7.671	61,7%	5.026	7.322	68,6%
14 Los Ríos	2.456	2.873	85,5%	2.434	2.731	89,1%	1.875	2.916	64,3%	1.971	2.848	69,2%
10 Los Lagos	5.487	6.271	87,5%	5.391	5.916	91,1%	4.263	6.777	62,9%	4.345	6.209	70,0%
11 Aysén	761	806	94,4%	730	769	94,9%	620	847	73,2%	559	747	74,8%
12 Magallanes	961	1.093	87,9%	985	1.054	93,5%	651	1.122	58,0%	807	1.126	71,7%
Pais	112.755	129.106	87,3%	113.649	121.863	93,3%	79.282	133.565	59,4%	85.477	125.331	68,2%

Fuente: Departamento de Inmunizaciones. Ministerio de Salud de Chile.

Con respecto a rechazo a la vacunación, en Chile en el año 2022, se registraron 427 rechazos de vacunación para VPH en niños y niñas de 4° año básico, lo que constituye el 0,2% (427/228.083 población objetivo). Además, 19 casos tuvieron contraindicaciones a la vacunación y 514 casos no fueron vacunados debido a otras razones. Las regiones con mayor porcentaje de rechazo fueron Antofagasta, Tarapacá, Aysén y Magallanes con un 0,7%, 0,5%, 0,5% y 0,5%, respectivamente (Tabla 6) (22).

Tabla 6: Dosis administradas y no administradas de VPH en niños y niñas de 4° básico, según criterios y región. Chile, año 2022.

REGIÓN	Dosis No Administradas			Vacunados	Proporción de rechazo poblacional	% población alcanzada
	Solicitud personal	Contra indicación	Otra razón			
Arica y Parinacota	-	-	6	3.142	0,0%	84,6%
Tarapacá	28	-	34	5.276	0,5%	89,5%
Antofagasta	55	4	40	8.211	0,7%	85,6%
Atacama	6	-	26	4.336	0,1%	90,4%
Coquimbo	25	-	38	11.004	0,2%	87,8%
Valparaíso	40	-	86	22.723	0,2%	89,6%
Metropolitana	118	5	85	87.845	0,1%	92,1%
Libertador Bernardo	8	-	9	12.581	0,1%	92,1%
Maule	11	2	13	14.607	0,1%	94,2%
Ñuble	8	-	14	6.028	0,1%	90,7%
Bío-Bío	25	1	59	19.296	0,1%	89,7%
Araucanía	35	4	42	13.183	0,3%	91,8%
Los Ríos	8	1	8	4.918	0,2%	87,9%
Los Lagos	44	-	40	10.942	0,4%	90,1%
Aysén	7	2	14	1.502	0,5%	96,3%
Magallanes	9	-	-	1.956	0,5%	91,1%
TOTAL NACIONAL	427	19	514	227.550	0,2%	90,9%

Fuente: Departamento de Inmunizaciones (información preliminar). Ministerio de Salud de Chile.

https://vacunas.minsal.cl/wp-content/uploads/2023/03/Informe-de-Vacunacion-Escolar_2023-02-28_final.pdf

VACUNAS CONTRA VPH

Los beneficios de la vacunación contra el VPH han sido ampliamente demostrados en diferentes estudios (23). En Chile, dos vacunas contra el VPH cuentan con registro sanitario vigente otorgado por el ISP: Gardasil tetravalente (Merck & Co.) registro N.º B-1970/22 del 21/03/2007 y Gardasil 9 nonavalente (Merck & Co.) registro N.º B-2554/20 del 06/11/2015 (24,25). Gardasil tetravalente es la que se utiliza actualmente en el PNI del MINSAL. En Estados Unidos, desde 2017 solo se distribuye la vacuna nonavalente contra el VPH (6). Estas vacunas contienen proteína L1 de la cápside del VPH que espontáneamente forman partículas similares al virus (VLP) que conservan las características estructurales e inmunogénicas del virión y no contienen genoma viral, por lo tanto, son seguras al no ser infectivas ni oncogénicas (1,5).

Desde la obtención de la licencia en 2006, se han distribuido más de 500 millones de dosis de vacunas contra el VPH a nivel global. La vigilancia posterior a la obtención de la autorización no ha detectado problemas de seguridad graves hasta la fecha, excepto informes poco frecuentes de anafilaxia. La seguridad de la vacuna contra el VPH es revisada periódicamente por el Comité Asesor Mundial para la Seguridad de las Vacunas (GACVS), y no se han detectado problemas por lo que el perfil de seguridad de las vacunas contra el VPH en uso a nivel mundial es adecuado (9).

A continuación, se detallan las características de las vacunas de interés para el análisis:

Gardasil (tetravalente)

Esta vacuna protege contra los tipos 16 y 18 de VPH, causantes del 70% de los cánceres cervicouterinos, y contra los tipos 6 y 11 que causan alrededor del 90% de las verrugas genitales (1,5). Está indicada en niñas y mujeres de 9 a 45 años y en niños y hombres entre 9 y 26 años. Su objetivo es prevenir el cáncer cervical, vulvar y vaginal, lesiones precancerosas o displásicas causadas por los VPH de tipo 16 y 18 y verrugas genitales e infección causada por los VPH de tipo 6 y 11. También otorga protección cruzada para NIE de grados 1, 2 y 3 y adenocarcinoma in situ (AIS) relacionados con los VPH tipo 31, 33, 52 y 58 (24).

Gardasil se administra por vía intramuscular (I.M.) en tres dosis de 0,5 ml, a los 0, 2 y 6 meses. Se puede administrar en un esquema de dos dosis en individuos de 9 a 13 años de edad, con la segunda dosis administrada a los 6 o 12 meses posterior a la primera (24).

La administración de Gardasil previo a la exposición a VPH previene más del 90% de las NIE 2+, NIE 3+ y neoplasia intraepitelial vulvar/vaginal de grado 2 o mayor, causadas por VPH 16 y 18, pero sólo el 20-50% de las NIE 2+ y NIE 3+ causadas por otro tipo de VPH. La eficacia de Gardasil para la protección contra VPH 31, 33, 45, 52 y 58 fue 46%, 29%, 7%, 18% y 6%, respectivamente (5).

Gardasil 9 (nonavalente).

Esta vacuna genera protección contra los VPH de tipo 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58. Estos últimos 5 tipos no se incluyen en las otras vacunas licenciadas y se asocian al 20% de los cánceres cervicouterinos, por lo tanto, tiene el potencial de proteger contra el 90% de

los cánceres de cuello uterino (1,5).

Gardasil 9 está indicada en niñas y mujeres de 9 a 26 años para la prevención de cáncer cervical, vulvar, vaginal y anal causados por los tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 de VPH y de lesiones precancerosas o displásicas de grado 1, 2 y 3 en estas localizaciones generados por los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58. En niños está indicada en la población de 9 a 15 años, para la prevención de cáncer anal causada por los tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58, y neoplasia intraepitelial anal (NIA) de grado 1, 2 y 3 causada por los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58. Tanto en niñas como en niños previene las verrugas genitales causadas por los tipos 6 y 11 de VPH (25).

Gardasil 9 se administra por vía I.M en tres dosis de 0,5 ml., a los 0, 2 y 6 meses. También se puede aplicar en un esquema de dos dosis en individuos de 9 a 14 años. La segunda dosis debiera administrarse entre los 5 y 13 meses después de la primera dosis (25).

La administración de Gardasil 9 antes de la exposición a VPH previene más del 95% de las infecciones y lesiones precursoras de cáncer de cuello uterino y sobre el 85% de enfermedades de vulva y vagina producidos por los tipos de VPH que contiene la vacuna. Un estudio reciente informó que se pueden transferir los anticuerpos maternos inducidos por Gardasil 9 a través de la placenta, lo que potencialmente protege al recién nacido/a de las infecciones por VPH 6 y 11. Gardasil 9 tiene baja eficacia de protección cruzada y poco efecto sobre las infecciones y enfermedades relacionadas con los tipos de VPH no contenidos en la vacuna (5).

Estas vacunas contra el VPH se pueden administrar junto con otras vacunas infectivas y no infectivas, usando jeringas separadas y diferentes sitios de inyección, por lo que es posible mejorar la eficiencia del PNI y evitar la pérdida de oportunidades para recibir las vacunas necesarias administrándolas en forma conjunta con una dosis de refuerzo de la vacuna contra el tétanos y la difteria (dT) (9).

SEGURIDAD DE LAS VACUNA TETRAVALENTE Y NONAVALENTE

Bergman y cols. en una revisión sistemática sobre vacunas contra VPH informaron resultados de eventos adversos descritos en tres estudios. La vacuna nonavalente generó un número ligeramente mayor de eventos adversos locales que la vacuna tetravalente (RR 1,07; IC 95%: 1,05 a 1,08) y similar de eventos sistémicos generales hasta los 15 días de seguimiento (RR 1,01; IC 95%: 0,98 a 1,04). Para los eventos adversos graves en general, la evidencia se consideró de certeza baja debido a la imprecisión y la falta de direccionalidad (OR 0,60; IC 95%: 0,14 a 2,61) (26).

En mujeres de 16 a 26 años de edad, el 3,1% (242/7686) de las que recibieron la vacuna nonavalente y 2,6% (184/7078) de las que recibieron la vacuna tetravalente experimentaron eventos adversos graves en un seguimiento de hasta 4,5 años. Cuando se analizó por sistema de clasificación de órganos, ningún evento adverso grave fue más frecuente con la vacuna nonavalente que con la tetravalente (26). Los autores del estudio examinaron 2269 eventos relacionados con el embarazo en 2321 mujeres y no encontraron diferencias entre la vacuna nonavalente y tetravalente (26).

Se consideraron siete eventos adversos graves relacionados con las vacunas: cuatro en el grupo nonavalente (reacción alérgica; fiebre, dolor corporal y dolor de cabeza;

hipersomnia; síndrome de taquicardia ortostática postural) y tres en el grupo tetravalente (dolor de cabeza; parestesia y sensación de ardor; intolerancia ortostática). Trece participantes que recibieron la vacuna nonavalente y seis que recibieron la vacuna tetravalente interrumpieron la participación debido a eventos adversos (26).

El estudio de Vesikari (2015) informó un número similar de eventos: 1/299 con la vacuna nonavalente y 2/300 con la vacuna tetravalente en mujeres de 9 a 15 años durante un período de seguimiento de 7 meses (27).

En los hombres, Van Damme y cols. estudiaron efectos adversos en 248 individuos que recibieron una dosis de vacuna nonavalente y 248 que recibieron vacuna tetravalente. El 81,5% y el 79,0% de los participantes, respectivamente, reportó al menos un evento adverso, desde el día 1 al 15 después de la vacunación. La mayoría de los participantes informaron al menos una reacción en el lugar de la inyección desde el día 1 hasta el día 5 después de recibir cualquier tipo de vacuna. La vacuna nonavalente se relacionó con un mayor porcentaje de dolor e hinchazón en el lugar de la inyección comparado con la vacuna tetravalente, pero estas diferencias no fueron significativas ($p = 0,053$ y $p = 0,072$, respectivamente). No se registraron eventos adversos graves relacionados con la vacunación en ninguno de los grupos (28).

EFICACIA E INMUNOGENICIDAD DE VACUNA NONAVALENTE COMPARADA CON VACUNA TETRAVALENTE.

Hubo poca o ninguna diferencia en la inmunogenicidad entre las vacunas nonavalente y tetravalente contra el VPH y la media geométrica de títulos de anticuerpos (GMT) no fue inferior para el VPH 6, 11, 16 y 18 hasta a los 42 meses. La vacuna nonavalente contra el VPH resultó con GMT sustancialmente más altos para el VPH 31, 33, 45, 52 y 58 que la vacuna tetravalente contra el VPH. Para los VPH 6, 11, 16 y 18, todos los vacunados presentaron seroconversión, tanto los que recibieron vacuna tetravalente como los con nonavalente contra VPH hasta 24 meses de seguimiento (26).

Vesikari (2015) comparó la inmunogenicidad de vacuna nonavalente con la vacuna tetravalente en personas de 9 a 15 años. El resultado se evaluó a los 7 meses, obteniendo valores similares de GMT conferidos por ambas vacunas para los tipos 6, 11, 16 y 18 (29).

En una revisión sistemática conducida por Whitworth y cols. (2020) sobre eficacia e inmunogenicidad de diferentes esquemas de vacunación anti VPH, en los 5 estudios analizados la eficacia fue similar contra la infección por VPH 16 y 18 de una, dos o tres dosis (30).

En una revisión sistemática realizada el 2019, Bergman y cols. evaluaron la eficacia, inmunogenicidad y efectos adversos de diferentes esquemas de dosis y diferentes tipos de vacunas contra el VPH en mujeres y hombres. Se incluyeron tres ensayos clínicos aleatorizados (ECA), dos en mujeres y uno en hombres, que compararon la vacuna nonavalente con la tetravalente (tres dosis administradas en los meses 0, 2 y 6). En las mujeres hubo poca o ninguna diferencia entre las vacunas nonavalentes y tetravalentes en la incidencia del resultado combinado NIE cervical de alto grado, AIS o cáncer de cuello uterino (OR 1,00; IC del 95%: 0,85 a 1,16) o enfermedad cervical, vulvar o vaginal de alto grado (OR 0,99, IC 95% 0,85 a 1,15) hasta 5,2 años de seguimiento. Para la enfermedad

cervical de alto grado relacionada con genotipos cubiertos por la vacuna nonavalente, pero no por la vacuna tetravalente, esto es, VPH 4, 5, 31, 33 o 45, el efecto fue a favor de la vacuna nonavalente (OR 0,03, IC 95% 0,00 a 0,21), aunque para este análisis fueron notificados muy pocos casos (1/5949 mujeres en el grupo de vacuna nonavalente y 35/5943 mujeres en el grupo de vacuna tetravalente) (26).

COSTO EFECTIVIDAD DE LA VACUNA NONAVALENTE COMPARADA CON LA VACUNA TETRAVALENTE

Los resultados de un estudio sobre beneficios en salud y costo-efectividad de un potencial cambio de vacuna tetravalente por una nonavalente con datos no publicados, fueron proporcionados al PNI por el laboratorio fabricante. Este estudio utilizó un modelo dinámico de transmisión en múltiples cohortes adaptado para Chile en un horizonte temporal de 100 años. Se evidenció que la vacuna nonavalente en Chile evitaría 83.529 más casos de NIC 2/3, 13.625 más casos de cáncer de cuello del útero y 6.938 más muertes por cáncer de cuello del útero comparado con la vacuna tetravalente en un período de 100 años (31). Este cambio también evitaría 389 y 104 casos de cáncer anal en mujeres y hombres, respectivamente, y 51, 334, 54 y 255 casos de cáncer de vagina, vulva, pene y cabeza y cuello durante el mismo período. También se evitarían 114 y 33 muertes por cáncer anal en mujeres y hombres, respectivamente, y 23 muertes por cáncer de pene en hombres (31). Este estudio concluyó que la inclusión de la vacuna nonavalente al PNI permitiría a Chile alcanzar 13 años antes la incidencia de 4 casos de cáncer cervicouterino por 100.000 mujeres al año propuesta por la OMS como parte de la estrategia mundial para la eliminación de cáncer cervicouterino (2,31). En el modelamiento económico, una vacuna nonavalente comparado con una tetravalente resultaría ser una intervención potencialmente costo efectiva, tanto en el caso base (ICER¹ de \$11.765.956 CLP²/AVAC³) como en el análisis de sensibilidad considerando diferentes tasas de cobertura vacunal 90% y 70% (ICER de \$12.589.297 CLP/AVAC y \$11.020.451 CLP/AVAC, respectivamente), encontrándose todos estos valores por debajo de 1 PIB per cápita (\$14.924.307 CLP) (31).

Estudios realizados en España e Italia llegaron a conclusiones similares. En España, una estrategia de vacunación dirigida solo a niñas de 12 años con vacuna nonavalente comparado con una vacuna tetravalente era costo-efectiva (ICER de €⁴ 7.718/AVAC). Este estudio evidenció que, en comparación con el uso de vacuna tetravalente solo en niñas, la vacunación en ambos sexos con vacuna nonavalente se asociaba con reducciones de hasta 28,5% en NIC 2/3, 17,1% en la incidencia de cáncer cervicouterino y 14% en las muertes por cáncer de cuello uterino (32). En Italia, el uso de una vacuna nonavalente comparada con una tetravalente reduciría 17% la incidencia de cáncer de cuello del útero, 35 y 14% de cáncer anal en hombres y mujeres, respectivamente, y más de 1 millón de casos de verrugas genitales en un horizonte temporal de 100 años (33).

¹ ICER: Razón Incremental de Costo-Efectividad (Por sus siglas en inglés)

² CLP: Pesos Chilenos

³ AVAC: Años de Vida Ajustados por Calidad

⁴ €: Euros

EFICACIA E INMUNOGENICIDAD DE UNA DOSIS DE VACUNA CONTRA VPH COMPARADA CON DOSIS MÚLTIPLES

Varias investigaciones en la actualidad han sugerido que una dosis de vacuna contra VPH puede ser eficaz contra la infección y enfermedades asociadas (30,34).

En Costa Rica, se evaluó la duración de la eficacia y la respuesta de anticuerpos entre mujeres de 18 a 25 años que recibieron una única dosis de la vacuna bivalente contra los tipos 16 y 18 de VPH en comparación con mujeres que recibieron dosis múltiples o que no recibieron la vacunación. Las infecciones cervicales por VPH se midieron, aproximadamente, a los 9 y 11 años después de la vacunación inicial. La eficacia del esquema de tres dosis de vacuna contra la infección por VPH 16 o 18 fue 80,0% (IC del 95% = 70,7% a 87,0%); 83,8% (IC del 95% = 19,5% a 99,2%) para el de dos dosis, y 82,1% (IC del 95% = 40,2% a 97,0%) con una dosis (35). Los niveles de anticuerpos contra el VPH 16 o 18 no disminuyeron cualitativamente entre los años cuatro y 11, independiente del número de dosis administradas, aunque los títulos de una dosis fueron significativamente más bajos en comparación con los títulos de dos y tres dosis (35,36).

En Australia, Brotherton y cols (2019) evaluaron la eficacia de distintos esquemas de la vacuna tetravalente contra VPH en la prevención de neoplasia intraepitelial grado 2 o 3 en 250.648 mujeres, hasta siete años pos vacunación. El cociente de riesgos instantáneos ajustado fue significativamente menor para todos los grupos vacunados -independiente del número de dosis- comparado con las mujeres no vacunadas. Con el ajuste por edad al momento de la vacunación, se concluyó que una dosis tuvo una eficacia comparable a dos o tres dosis en la prevención de enfermedades de alto grado en un entorno de alta cobertura (37). En el mismo estudio se evaluó la efectividad de la vacunación según número de dosis a lo largo del tiempo frente a NIE 2/adenocarcinoma in situ+. Se observaron algunas diferencias iniciales por estado de vacunación, pero una clara convergencia en el tiempo entre mujeres vacunadas independiente del número de dosis (37).

Otro estudio evaluó la eficacia de la vacunación con una dosis de vacuna nonavalente entre adolescentes y mujeres jóvenes de Kenia, determinando una eficacia de 97,5% (IC del 95%, 81,7 a 99,7%; $P < 0,0001$) contra infección oncogénica por VPH específica para los tipos 16 y 18 y 88,9% (IC del 95%, 68,5 a 96,1; $P < 0,0001$) para el VPH 16/18/31/33/45/52/58 (38,39).

En un ensayo aleatorio multicéntrico realizado en adolescentes de la India, Basu y cols. (2021) evaluaron la eficacia de una dosis comparado con dos y tres dosis para la protección contra la infección persistente por VPH 16 y 18 a los 10 años después de la vacunación. La eficacia ajustada de una dosis única contra la infección persistente por VPH 16 y 18 fue 95,4% (IC del 95%: 85,0-99,9), similar a la observada con dos dosis (93,1%; 77,3-99,8) y tres dosis (93,3%; 77,5-99,7), mientras que para la infección persistente por todos los tipos de VPH, la eficacia en los receptores de dosis única fue 35,4% (IC del 95%: 3,7-56,0), 36,7% (1,6-57,9) en los de dos dosis y 39,3% (6,8-60,2) en los receptores de tres dosis (36,40).

En el ensayo IARC India HPV Vaccine Trial realizado en la India, se estudió la inmunogenicidad contra el VPH 16 y 18 midiendo la concentración de anticuerpos mediante la intensidad de fluorescencia media (IMF) en participantes que recibieron una dosis de la vacuna contra el VPH y se compararon con esquemas de 2 y 3 dosis, a los 36 y

48 meses después de la administración de la vacuna tetravalente. El porcentaje de seroconversión fue alto en todos los esquemas evaluados, pero la concentración de anticuerpos en vacunados con una dosis fue significativamente menor que en aquellos que recibieron dos o tres dosis (28), aunque los títulos fueron estables y el índice de avidéz media después de una dosis no fue inferior al de tres dosis. Además, las frecuencias de infecciones por VPH incidentes y persistentes en vacunados con una dosis fueron similares a las de tres y dos dosis. La vacunación de una dosis también indujo títulos detectables de anticuerpos neutralizantes para los cuatro tipos de VPH contenidos en la vacuna, pero a una concentración mucho más baja. Se desconoce la concentración umbral mínima de anticuerpos protectora y, según los autores, la seroconversión es un límite arbitrario y no representa el umbral mínimo para la protección (41).

Otra investigación modeló el efecto de la vacunación tetravalente contra el VPH de dosis única sobre la infección por VPH y el cáncer cervical en la India. Asumiendo una cobertura de vacunación de 90%, la vacunación de dosis única con catch up para niñas y mujeres de 11 a 20 años, se proyectó con un mayor impacto que la vacunación de dos dosis sin catch up, con una reducción del 39 al 65 % en el riesgo de cáncer de cuello uterino a lo largo de la vida frente al 38% en las diez cohortes de nacimiento de catch up y las primeras diez cohortes de nacimiento de vacunación sistemática (42).

En un ensayo aleatorizado que incluyó 930 niñas entre 9 y 14 años en Tanzania, cuyo objetivo fue mostrar la respuesta de anticuerpos contra el VPH tipo 16 y 18 después de una dosis en comparación con 2 o 3 dosis luego de dos años, se concluyó que la seropositividad con una dosis de vacuna nonavalente no fue inferior a la observada para dos o tres dosis para ambos tipos de VPH. Las concentraciones medias geométricas (GMC) de anticuerpos luego de una dosis única alcanzaron su punto máximo en el mes 1, disminuyeron levemente y se mantuvieron estables con el tiempo hasta los 24 meses que duró el estudio. Estos hallazgos, sugieren que el régimen de vacunación de una dosis puede ser adecuada para la prevención de la infección por VPH entre las niñas en el grupo de edad objetivo actual para la vacunación (36,43).

RECOMENDACIONES INTERNACIONALES

El 16 de diciembre de 2022, el Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) de la OMS indicó que la evidencia actual respalda la recomendación de utilizar un esquema de 2 dosis en el grupo objetivo principal a partir de los 9 años de edad y para todos los grupos de mayor edad para los que se autorizan las vacunas contra el VPH. Sin embargo, proponen un esquema alternativo de dosis única, como una opción “off-label”, en personas de 9 a 20 años. Desde una perspectiva de salud pública, el beneficio de un programa con dosis única superaría el riesgo potencial de una menor protección por la disminución de la eficacia en el tiempo. Actualmente, no existe evidencia de esto último. Esta recomendación se basa en la muy alta eficacia obtenida en un ensayo clínico (97,5 %) en niñas de hasta 20 años a los 18 meses pos vacunación, con evidencia de calidad alta, en la mayor eficiencia (menos dosis por cada caso de cáncer prevenido), facilidad de implementación y menores recursos requeridos respecto a un programa de dos dosis. Se podría predecir que un esquema de dosis única generaría protección de rebaño que compensaría cualquier diferencia teórica en la eficacia en comparación con dos dosis. Si una sola dosis permite una mayor cobertura de

la población, entonces tiene el potencial de evitar más casos de cáncer cervicouterino (9,39)

Algunos Comités Asesores en Prácticas de Inmunización (CAPI) han analizado la posibilidad de cambiar el esquema de vacunación contra VPH. El 04 de enero de 2022, el Consejo Superior de Enfermedades Infecciosas de Luxemburgo recomendó el uso universal de dos dosis de la vacuna nonavalente en niños y niñas de 9 a 14 años, y de manera selectiva tres dosis en jóvenes de 15 años o más inmunocomprometidos y hombres que tienen sexo con hombres (44). El E-NITAG (Etiopia), después de una deliberación exhaustiva, el 09 de marzo de 2023, recomendó posponer la decisión de introducir una vacuna contra el VPH de dosis única hasta que se reúna evidencia suficiente (45). En Reino Unido, el Comité Conjunto de Vacunación e Inmunización (JCVI, por sus siglas en inglés) se reunió en mayo de 2022 para analizar la propuesta de un esquema de una dosis para la vacunación contra VPH. El JCVI recomendó un esquema de una dosis para el programa de rutina para adolescentes y para el programa para hombres que tienen sexo con hombres (HSH) hasta los 25 años. Además, recomendaron un esquema de 2 dosis a partir de los 25 años en el programa HSH y un programa de 3 dosis para las personas inmunodeprimidas y personas viviendo con VIH (46).

RECOMENDACIÓN DEL CAVEI

Considerando que:

- a) La infección por VPH corresponde a un problema de salud pública y que es responsable de más del 95% de todos los tipos de cáncer cervicouterino con un alto impacto negativo en la vida social e individual de las personas. En Chile, en el año 2019 fallecieron 780 mujeres por cáncer cervicouterino, patología que corresponde a la tercera mayor causa de AVPP en mujeres.
- b) En Chile, las coberturas de vacunación en el año 2022 alcanzaron 90,2% con la primera dosis, 63,6% con la segunda y 91,8% con esquema completo, y el porcentaje de rechazo es bajo, llegando a un 0,2%. La pandemia de COVID-19 provocó una disminución de las coberturas; sin embargo, en 2022 hubo una recuperación de estas, lo que refleja la resiliencia del programa.
- c) Algunos estudios han sugerido que un esquema de vacunación de dosis única contra VPH en mujeres jóvenes podría contribuir a aumentar el acceso y la sostenibilidad de los programas disminuyendo los costos de suministro de vacunas y simplificando su administración.
- d) Estudios de inmunogenicidad sugieren que las concentraciones de anticuerpos inducidos por la vacuna después de una dosis ofrecen una protección similar contra las infecciones por VPH, aunque estas serían más bajas comparadas con las concentraciones de anticuerpos alcanzadas con dos o tres dosis; sin embargo, no existe correlato de protección definido para la infección por VPH.
- e) En ciertos contextos, un esquema de vacunación basado en una dosis tendría el potencial de lograr mayores coberturas. La protección de rebaño resultante de una mayor cobertura pudiera compensar cualquier diferencia teórica en la eficacia comparado con dos dosis.

- f) No hay estudios suficientes de eficacia o respuestas inmunitarias a partir del uso de dosis única en otros grupos objetivos como niños, edades alternativas o personas viviendo con VIH.
- g) Estudios recientes sugieren que la vacunación contra VPH en mujeres intervenidas quirúrgicamente por escisión (conización) para tratamiento de NIE de alto grado, reduciría el riesgo de desarrollar NIE recurrente comparado con mujeres que recibieron tratamiento no vacunadas.
- h) La inmunogenicidad de la vacuna nonavalente para los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 es comparable con la obtenida con vacuna tetravalente y ambas poseen un perfil de seguridad similar.
- i) La eficacia de las vacunas nonavalente y tetravalente es similar para la prevención de neoplasia epitelial cervical de grado alto, adenocarcinoma in situ o cáncer de cuello uterino o enfermedad cervical, vulvar o vaginal de grado alto; no obstante, la vacuna nonavalente cubre un mayor número de genotipos que otorgaría protección contra el 90% de los VPH relacionados con cáncer cervicouterino.
- j) Estudios de costo-efectividad adaptados para Chile y otros países, concluyen que una estrategia de inmunización activa con vacuna nonavalente sería costo-efectiva comparado con una tetravalente.

En razón de lo expuesto, el CAVEI recomienda:

- i. Mantener vacunación programática con dos dosis en población escolar hasta documentar mayor evidencia respecto a eficacia y duración de la inmunidad otorgada por un esquema de dosis única, puesto que los estudios al respecto son escasos y limitados a pocos años. La cobertura de vacunación en Chile, que en el año 2022 alcanzó 91,8% de población objetivo con esquema completo, plantea por ahora un escenario favorable para mantener un esquema de dos dosis.
- ii. Incorporar la vacuna nonavalente contra VPH al PNI. Si bien, la efectividad de las vacunas tetravalente y nonavalente es similar en mujeres, la vacuna nonavalente cubre más genotipos con el potencial de prevenir un mayor número de cáncer cervicouterino.
- iii. Incorporar grupos con mayor riesgo en el esquema de vacunación, por ejemplo, inmunodeprimidos, víctimas de abuso sexual y otros grupos prioritarios para el Ministerio de Salud donde pudieran incluirse, por ejemplo, pacientes con biopsia en cono del cuello uterino.
- iv. Reforzar la vigilancia clínica y de laboratorio de infección por VPH.
- v. La inmunización programática contra VPH se debe acompañar de una campaña educacional sexual integral y de comunicación de riesgo en el entorno escolar

Comité Asesor en Vacunas y Estrategias de Inmunización,

CAVEI, 14 de diciembre de 2023

BIBLIOGRAFÍA

1. Kombe Kombe AJ, Li B, Zahid A, Mengist HM, Bounda GA, Zhou Y, et al. Epidemiology and Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases, Molecular Pathogenesis, and Vaccine Evaluation. *Front Public Heal.* 2021;8(January):1–19.
2. World Health Organization. Cervical cancer [Internet]. 2023 [citado 2 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>
3. Heymann DL. El control de las enfermedades transmisibles. 19º. Heymann DL, editor. Washington DC: American Public Health Association, Organización Panamericana de la Salud; 2011.
4. Della Fera AN, Warburton A, Coursey TL, Khurana S, McBride AA. Persistent human papillomavirus infection. *Viruses.* 2021;13(2).
5. Cheng L, Wang Y, Du J. Human papillomavirus vaccines: An updated review. *Vaccines.* 2020;8(3):1–15.
6. Villa A, Patton LL, Giuliano AR, Estrich CG, Pahlke SC, O'Brien KK, et al. Summary of the evidence on the safety, efficacy, and effectiveness of human papillomavirus vaccines: Umbrella review of systematic reviews. *J Am Dent Assoc [Internet].* 2020;151(4):245-254.e24. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2019.10.010>
7. Doorbar J, Egawa N, Griffin H, Kranjec C, Murakami I. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev Med Virol [Internet].* 2015;25:2–23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25752814/>
8. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Incorporación de la prueba del virus del papiloma humano en programas de prevención de cáncer cervicouterino [Internet]. Washington DC; 2016. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/31394/9789275319109-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
9. World Health Organization. Weekly epidemiological record: Human papillomavirus vaccines: WHO position paper (2022 Update). *Wkly Epidemiol Rec [Internet].* 2022;97(50):645672. Disponible en: <http://www.who.int/wer>
10. Michalczyk K, Misiak M, Chudecka-Głaz A. Can Adjuvant HPV Vaccination Be Helpful in the Prevention of Persistent/Recurrent Cervical Dysplasia after Surgical Treatment?—A Literature Review. *Cancers (Basel).* 2022;14(18).
11. Del Pino M, Martí C, Torras I, Henere C, Munmany M, Marimon L, et al. HPV vaccination as adjuvant to conization in women with cervical intraepithelial neoplasia: A study under real-life conditions. *Vaccines.* 2020;8(2):8–10.
12. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
13. Ministerio de Salud de Chile - Departamento de Epidemiología. Segundo Informe Nacional de Vigilancia de Cáncer en Chile. Estimación de Incidencia [Internet]. Santiago de Chile; 2020. Disponible en: http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/08/VF_Informe_RPC_Estimacion_Incidencia.pdf
14. Ministerio de Salud de Chile - Departamento de Epidemiología. Segundo Informe:

- Registros de Cáncer de base poblacional de Chile (1998 - 2019). Chile, 2023. 2023;1–170.
15. Organización Mundial de la Salud. Chile. Perfil del cáncer cervicouterino. Perfiles del cáncer cervicouterino en los países, 2021. 2021.
 16. Ministerio de Salud de Chile - Departamento de Epidemiología. Análisis de tendencia de mortalidad y mortalidad prematura-años de vida potencial perdidos (AVPP) por cáncer, 2000 - 2019. Chile 2023. 2023.
 17. Organización Panamericana de la Salud. Cáncer cervicouterino y su prevalencia en Chile [Internet]. [citado 7 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/campanas/chile-tu-vida-importa-hazte-pap/cancer-cervicouterino-su-prevalencia-chile#:~:text=Cáncer cervicouterino y su prevalencia en Chile En,Mama y Cáncer Cervicouterino del Ministerio de Salud>.
 18. Ramírez E. Respuesta a consulta sobre sobre tipos de VPH circulantes en Chile. Santiago de Chile; 2023.
 19. Ministerio de Salud de Chile. Autoridades de Salud inician primera vacunación en niños para prevenir el Virus del Papiloma Humano (VPH) [Internet]. 2019 [citado 4 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.minsal.cl/autoridades-de-salud-inician-primera-vacunacion-en-ninos-para-prevenir-el-virus-del-papiloma-humano-vph/>
 20. Ministerio de Salud de Chile. Vacunación contra el virus del papiloma humano [Internet]. 2018 [citado 2 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.minsal.cl/vacunacion-contr-el-virus-del-papiloma-humano/>
 21. Ministerio de Salud de Chile - Departamento de Inmunizaciones. Coberturas históricas VPH. Santiago de Chile; 2023.
 22. Ministerio de Salud de Chile. Resumen informe vacunación escolar 2022 [Internet]. 2022. Disponible en: https://vacunas.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/12/Informe-de-Vacunacion-Escolar_2022-12-26.pdf
 23. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Ppl M. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors /Review). Cochrane Database Syst Rev. 2018;(5).
 24. Instituto de Salud Pública. Folleto de información al profesional Gardasil vacuna tetravalente anti virus papiloma humano (tipos 6,11,16 y 18) recombinante adsorbida, suspensión inyectable [Internet]. 2014. p. 1–10. Disponible en: https://www.ispch.cl/sites/default/files/gardasil_vacuna_tetravalente.pdf
 25. Instituto de Salud Pública. Folleto de información al profesional. Gardasil 9 vacuna nonavalente antivirus papiloma humano recombinante adsorbida, suspensión inyectable [Internet]. 2018. p. 1–11. Disponible en: https://www.ispch.cl/sites/default/files/gardasil_9_vacuna.pdf
 26. Bergman H, Buckley BS, Villanueva G, Petkovic J, Garritty C, Lutje V, et al. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. Cochrane Database Syst Rev. 2019;2019(11).
 27. 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*. 2015;34(9):992–8.
 28. Van Damme P, Meijer CJLM, Kieninger D, Schuyleman A, Thomas S, Luxembourg

- A, et al. A phase III clinical study to compare the immunogenicity and safety of the 9-valent and quadrivalent HPV vaccines in men. *Vaccine* [Internet]. 2016;34(35):4205–12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.06.056>
29. García-Perdomo HA, Osorio JC, Fernandez A, Zapata-Copete JA, Castillo A. The effectiveness of vaccination to prevent the papillomavirus infection: A systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 2019;147.
 30. Whitworth HS, Gallagher KE, Howard N, Mounier-Jack S, Mbwanji G, Kreimer AR, et al. Efficacy and immunogenicity of a single dose of human papillomavirus vaccine compared to no vaccination or standard three and two-dose vaccination regimens: A systematic review of evidence from clinical trials. *Vaccine* [Internet]. 2020;38(6):1302–14. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.12.017>
 31. MSD. Modelo costo efectividad Chile Gardasil9. Datos No Publicados Reportados al MINSAL. 2022.
 32. De La Fuente J, Hernandez Aguado JJ, San Martín M, Ramirez Boix P, Cedillo Gómez S, López N. Estimating the epidemiological impact and cost-effectiveness profile of a nonavalent HPV vaccine in Spain. *Hum Vaccines Immunother.* 3 de agosto de 2019;15(7–8):1949–61.
 33. Mennini FS, Bonanni P, Bianic F, Waure C, Baio G, Plazzotta G, et al. Cost-effectiveness analysis of the nine-valent HPV vaccine in Italy. *Cost Eff Resour Alloc.* 11 de julio de 2017;15(1).
 34. Batmunkh T, Dalmau MT, Munkhsaikhan ME, Khorolsuren T, Namjil N, Surenjav U, et al. A single dose of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine is immunogenic and reduces HPV detection rates in young women in Mongolia, six years after vaccination. *Vaccine.* 2020;38(27):4316–24.
 35. Kreimer AR, Sampson JN, Porras C, Schiller JT, Kemp T, Herrero R, et al. Evaluation of durability of a single dose of the bivalent HPV vaccine: The CVT trial. *J Natl Cancer Inst.* 2020;112(10).
 36. Markowitz LE. One-Dose Human Papillomavirus (HPV) Vaccination : Overview of Current Evidence [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-06-22-23/04-HPV-Markowitz-508.pdf>
 37. Brotherton JM, Budd A, Rompotis C, Bartlett N, Malloy MJ, Andersen RL, et al. Is one dose of human papillomavirus vaccine as effective as three?: A national cohort analysis. *Papillomavirus Res* [Internet]. 2019;8(June):100177. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2019.100177>
 38. Barnabas R V., Brown ER, Onono MA, Bukusi EA, Njoroge B, Winer RL, et al. Efficacy of Single-Dose Human Papillomavirus Vaccination among Young African Women. *NEJM Evid.* 2022;1(5):1–12.
 39. Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization. Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) Working Group on potential contribution of HPV vaccines and immunization towards cervical cancer elimination. 2022;(April):1–78. Disponible en: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-\(hpv\)/hpv-background-document--report-march-2022.pdf?sfvrsn=b600e252_1](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-(hpv)/hpv-background-document--report-march-2022.pdf?sfvrsn=b600e252_1)
 40. Basu P, Malvi SG, Joshi S, Bhatla N, Muwonge R, Lucas E, et al. Vaccine efficacy against persistent human papillomavirus (HPV) 16/18 infection at 10 years after one,

- two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2021;22(11):1518–29. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00453-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00453-8)
41. Sankaranarayanan R, Prabhu PR, Pawlita M, Gheit T, Bhatla N, Muwonge R, et al. Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: A multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2016;17(1):67–77.
 42. Man I, Georges D, de Carvalho TM, Ray Saraswati L, Bhandari P, Kataria I, et al. Evidence-based impact projections of single-dose human papillomavirus vaccination in India: a modelling study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2022;23(11):1419–29. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00543-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00543-5)
 43. Watson-Jones, Deborah and Changalucha, John and Whitworth, Hilary and Pinto, Ligia A. and Mutani, Paul and Indangasi, Jackton and Kemp, Troy J. and Hashim, Ramadhan and Kamala, Beatrice and Wiggins, Rebecca and Songoro, Twaib and Connor, Nicholas and Mbwa K. Immunogenicity and Safety Results Comparing Single Dose Human Papillomavirus Vaccine with Two or Three Doses in Tanzanian Girls - the DoRIS Randomised Trial. *Lancet* [Internet]. 2022; Disponible en: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=4055429
 44. Conseil Supérieur Des Maladies Infectieuses. VACCINATION CONTRE LE HUMAN PAPILLOMA VIRUS (HPV) Mise à jour 2022 des recommandations du Conseil supérieur des maladies infectieuses (CSMI) [Internet]. Luxembourg; 2022. p. 1–4. Disponible en: <https://sante.public.lu/dam-assets/fr/espace-professionnel/recommandations/conseil-maladies-infectieuses/human-papilloma/2022-01-HPV.pdf>
 45. Ethiopia National Immunization Technical Advisory Group Ministry of Health , Addis Ababa E. Recommendation on single-dose HPV vaccination. 2023;(March):2023.
 46. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. JCVI statement on a one-dose schedule for the routine HPV immunisation programme [Internet]. 2022 [citado 7 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/single-dose-of-hpv-vaccine-jcvi-concluding-advice/jcvi-statement-on-a-one-dose-schedule-for-the-routine-hpv-immunisation-programme>