

QUE HAY EN EL HORIZONTE SOBRE EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, VACUNAS Y EL CONTROL DEL CÁNCER CERVICAL

Patricia J. García^{1,2a}

RESUMEN

Esta revisión provee una visión general sobre las infecciones genitales producidas por el virus del papiloma humano (VPH) y de las neoplasias relacionadas con éste y la información sobre las expectativas crecientes de la vacunación como medio de prevención. Se explora como se han desarrollado las vacunas contra el VPH y que aspectos hay que tener en cuenta para una posible implementación de un programa de vacunación para prevenir el cáncer cervical, como los costos, el público objetivo (varones, mujeres o ambos, grupos de riesgo), a que edad vacunarlos, consideraciones que debemos tener en cuenta en la promoción de la vacuna, que pasaría con los programas de detección precoz de cáncer cervical y cuales son los potenciales problemas que tendría en países en desarrollo.

Palabras clave: *Virus del Papiloma Humano; Cáncer de cuello uterino; Vacuna; Programas de inmunización (fuente: DeCS BIREME).*

WHAT'S IN THE HORIZON ABOUT HUMAN PAPILLOMA VIRUS, VACCINES AND CERVICAL CANCER CONTROL

ABSTRACT

This review provides an overview of genital infections caused by the human papilloma virus (HPV) and related neoplasms, and information on growing expectations of vaccination as a means of prevention. It explores how HPV vaccines have been developed and which aspects should be taken into consideration for implementation of an HPV vaccination program to prevent cervical cancer, such as costs, the target group (boys, girls or both, risk groups), age, considerations to take into account in the promotion of vaccination, what should we do with the cervical cancer screening programs, and what are the potential problems that could arrive in developing countries.

Key words: *Human Papillomavirus; Uterine cervical neoplasms; Vaccine; Immunization programs (source: DeCS BIREME).*

INTRODUCCIÓN

La vacunación como un medio para la prevención de enfermedades es uno de los mayores logros de la medicina moderna y una de las mejores inversiones que un país puede realizar¹. Los avances de la ciencia han permitido que muchas enfermedades infecciosas se prevengan e incluso que podamos erradicarlas gracias a las vacunas. La primera vacuna que ha tenido un impacto sustantivo en el cáncer fue la vacuna contra la hepatitis B².

Hoy en día se encuentra ya disponible otra importante vacuna para prevenir el cáncer, en este caso para

prevenir el cáncer de cérvix, otros cánceres anogenitales y lesiones precancerosas: la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH). A nivel mundial, se estima que 500 000 mujeres desarrollan cáncer de cérvix cada año, y que al menos la mitad de ellas muere por esta enfermedad^{3,4}.

La mayoría de los cánceres anogenitales son causados por ciertos tipos de VPH y el beneficio de prevenir la infección por estos virus mediante la inmunización, es bien reconocido desde que miembros del grupo del Dr. Harald zur Hausen demostraron por primera vez, hace poco más de dos décadas atrás, la relación causal entre el VPH y el cáncer de cérvix^{5,6}.

¹ Jefatura, Instituto Nacional de Salud, Lima, Perú.

² Facultad de Salud Pública y Administración, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

^a Médico especialista en enfermedades infecciosas y maestra en salud pública.

No fue fácil el trabajo de desarrollar la vacuna contra el VPH. La imposibilidad de propagar el virus en medios de cultivo, la falta de modelos animales para estudiar los virus humanos, la baja concentración de viriones en las lesiones, y el potencial riesgo oncogénico que se presenta al introducir virus atenuados o inactivados, retrasaron, en un primer momento, el inicio del desarrollo de la vacuna⁷. A pesar que estos obstáculos persisten, el desarrollo de la tecnología del ADN recombinante permitió dar el giro perfecto hacia el rápido desarrollo de productos candidatos a convertirse en vacunas efectivas contra el VPH y eventualmente a que tengamos hoy en día dos vacunas efectivas.

Esta revisión provee una visión general sobre las infecciones genitales producidas por el VPH, de las neoplasias relacionadas con éste y la información sobre las expectativas crecientes de la vacunación como medio de prevención.

BIOLOGÍA DEL VPH

Los virus del papiloma humano (VPH) son virus pequeños (~55 nm de diámetro), sin envoltura, con cápside icosaédrica que contiene dos proteínas L1 y L2. Su genoma de ADN circular de doble cadena, contiene ocho pares de kilobases que codifican ocho proteínas. La infección se produce en las células basales o las células cercanas a la membrana basal del epitelio y el ciclo de vida viral está íntimamente relacionado con la maduración y diferenciación de estas células. Cuando las células epiteliales infectadas por el VPH maduran,

se diferencian y migran a la superficie, las partículas virales son ensambladas y finalmente liberadas con la descamación de los queratinocitos sobre la superficie del epitelio (Figura 1).

EL VPH Y EL CÁNCER CERVICAL

El virus del papiloma humano ocasiona verrugas genitales y está bien demostrado que es el agente sexualmente transmitido que causa la mayoría de cánceres de cervicales y que se asocia a lesiones precancerosas⁹. Se estima que al menos la mitad de las mujeres en el mundo se ha infectado por VPH en algún momento en su vida¹⁰. La infección por el VPH causa además otros carcinomas anogenitales, incluyendo el cáncer de pene¹¹, vaginal¹², vulvar¹³ y anal¹⁴. Además, recientemente se ha implicado al VPH como posible agente causal de cánceres no anogenitales, como algunos carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello¹⁵.

La infección por VPH es muy frecuente y muchos individuos infectados nunca llegan a tener manifestaciones clínicas, y pocos son los que progresan a cáncer cervical invasivo. Un factor bien establecido que explica parcialmente el riesgo diferencial de desarrollar cáncer cervical es el tipo de VPH infectante. Hay más de 40 tipos de VPH que infectan el tracto anogenital y alrededor de 30 se asocian a cáncer cervical, de éstos, 15 tipos de VPH se clasifican como "alto riesgo" de desarrollar cáncer cervical, tres como "probablemente de alto riesgo", 12 como "bajo riesgo" y 3 "no determinado" (Tabla 1)¹⁶.

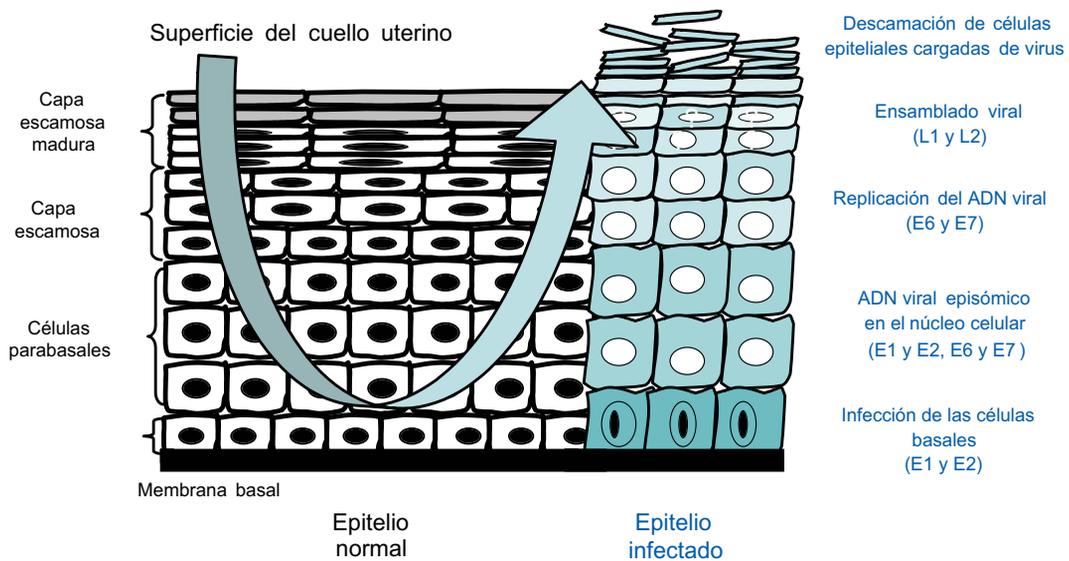


Figura 1. Ciclo de vida e infección por el VPH. Tomado de Frazer IE⁸.

Tabla 1. Clasificación de tipos de VPH según oncogenicidad cervical¹⁶.

Clasificación de riesgo	Tipo de VPH
Alto riesgo	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82
Probable alto riesgo	26, 53, 66
Bajo riesgo	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108
Riesgo no determinado	34, 57, 83

Tanto los VPH de alto riesgo como los de bajo riesgo causan las llamadas lesiones intraepiteliales escamosas del cuello uterino de bajo grado (LSIL, por sus siglas en inglés), mientras que la mayoría de lesiones clasificadas como lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL, por sus siglas en inglés), el carcinoma in situ o el cáncer invasivo, son causados por los tipos de VPH llamados de alto riesgo. Aproximadamente, 70% de los cánceres invasivos cervicales, es causado por el VPH 16 o el VPH 18¹⁷, mientras que 90% de las verrugas genitales es causado por el VPH 6 ó el VPH 11¹⁸.

Las LSIL parecen representar una manifestación transitoria de la infección viral, en donde el epitelio infectado por el VPH, sometido a diferenciación y maduración, muestra sólo anomalías celulares mínimas. Las HSIL, verdaderas precursoras del cáncer de cuello uterino, se da cuando la infección por el VPH de las células inmaduras en proceso de replicación, evita la maduración y diferenciación celular, conduciendo a la replicación continua de células inmaduras y a la acumulación de anomalías genéticas que podrían finalmente llevar al desarrollo de células cancerosas. Las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL) tienden a localizarse lejos de los orificios cervicales, mientras que las lesiones intraepiteliales de alto grado (HSIL) tienden a desarrollarse más próximas a éstos. La LSIL puede presentarse antes, al mismo tiempo o en ausencia de HSIL. La literatura sugiere que entre uno y dos tercios de las mujeres con HSIL desarrollarán cáncer invasivo si es que no reciben tratamiento. La edad media de las mujeres con cáncer cervical invasivo es de aproximadamente 50 años, mientras que la de las mujeres con HSIL es de 28 años, lo que sugiere un estado precanceroso prolongado¹⁹. Sin embargo, es mucho aún lo que necesitamos conocer sobre la real historia natural de la infección por VPH.

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER CERVICAL

El cáncer cervical continúa siendo uno de los cánceres más frecuentes en el mundo, con 80% de los casos en

países en desarrollo, donde representan el cáncer más frecuente en mujeres²⁰.

Si bien es cierto que la incidencia del cáncer de cérvix ha disminuido en las áreas en donde se han implementado programas de tamizaje para la detección de lesiones precancerosas, aún incluso en países desarrollados como Estados Unidos, se detectan anualmente miles de nuevos casos de cáncer cervical invasivo²¹. En países en desarrollo los programas de despistaje son limitados, con pruebas de pobre calidad y con coberturas limitadas, lo que condiciona un panorama aún más crítico.

La incidencia de cáncer en la región de Latino América es la más alta del mundo (33,5 casos/100 000) aún comparada con el África (31,0/100,000). Solo en América del Sur se diagnostican más de 48 000 nuevos casos de cáncer cervical invasivo. En el Perú, la incidencia de cáncer cervical es una de las más altas de las Américas, con niveles de 40/100 000 mujeres resultando en una mortalidad de 22 por 100 000 mujeres²².

VACUNAS CONTRA EL VPH

En la búsqueda de la vacuna contra el VPH, se han estado investigando vacunas profilácticas y también terapéuticas. Estos dos tipos de vacunas requieren de diferentes enfoques para la elección de los antígenos virales y para la selección de las vías de administración²³.

En general, el desarrollo de una vacuna profiláctica efectiva es menos complejo que el de una vacuna terapéutica. Una vacuna profiláctica debe estimular una respuesta inmune que simule la respuesta que normalmente ocurre cuando una infección es limitada o eliminada. Por otro lado, una vacuna terapéutica requiere ser "mejor que la naturaleza", es decir, que debe eliminar una enfermedad que el sistema inmune no pudo eliminar por sí solo²³.

A pesar de los esfuerzos y que continúa la investigación, a la fecha, sólo las vacunas profilácticas han demostrado su eficacia contra el VPH.

En 1991, Zhou *et al.*²⁴ reportaron un gran descubrimiento para el desarrollo de éstas vacunas profilácticas contra el VPH. Ellos sintetizaron unas partículas similares al virus (*virus like particles*, VLP por sus siglas en inglés) usando tecnología recombinante introduciendo en células eucariotes (e.g., células de animales o levaduras) genes de VPH para la producción de las proteínas L1 y L2 que luego tenían la capacidad de auto ensamblarse formando una cápsula viral vacía.

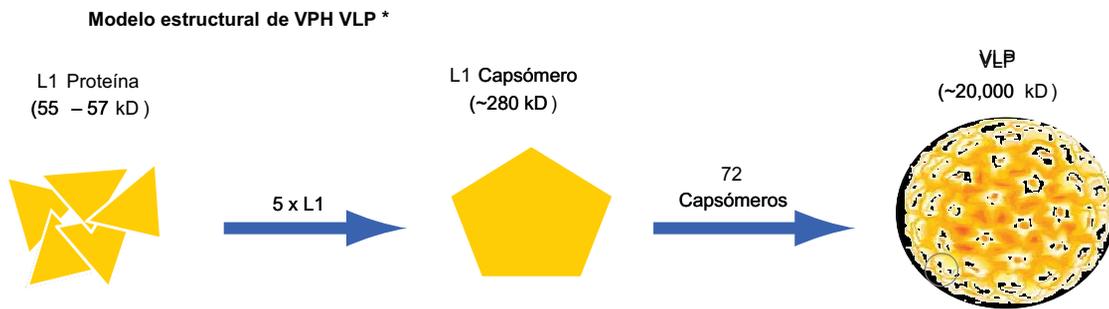


Figura 2. Ensamblaje de los VLP. VPL: virus like particle. Tomado de Kimbauer *et al.*²⁸

Posteriormente, otros científicos mejoraron la síntesis de las VLP²⁵ y demostraron que sólo se requería del gen L1 para producir partículas similares al virus que, cuando se inyectan a humanos voluntarios, producirían títulos altos de anticuerpos^{26,27}. El principio es relativamente simple, los VLP son una especie de “fantasmas” virales, una cápsula vacía sin ácidos nucleicos, que induce inmunidad y no presenta riesgos de infección²⁸ (Figura 2). Este concepto de producción de cápsulas virales vacías es también usado en el desarrollo de la vacuna contra la hepatitis B²⁹.

Los anticuerpos contra la proteína L1, son específicos para ciertos tipos de VPH, lo que significa que la vacuna es efectiva sólo contra aquellos tipos de VPH incluidos³⁰.

Diversos estudios fueron evaluando inmunogenicidad, luego seguridad de estas vacunas y finalmente efectividad en prevenir la infección local y por ende el desarrollo de cáncer cervical^{26,27,31-35}.

Además, estudios de fase II han demostrado que, comparados con los títulos de anticuerpos en mujeres con la infección natural, los títulos en las mujeres vacunadas son 50 a 60 veces mayores para el VPH 16 y 80 veces para el VPH 18, aunque aún no se ha establecido un nivel de anticuerpos ideal para la protección contra el VPH³⁶.

Hoy en día se cuenta con dos vacunas contra el VPH licenciadas en el mundo efectivas para la prevención del cáncer cervical, una producida por Merck (Gardasil® o Silgard®) disponible desde el 2006 y la otra producida por GlaxoSmithKline (Cervarix®) disponible desde el 2007. Ambas se basan en el mismo concepto, son cápsulas de virus vacías formadas por la unión de las proteínas L1 producidas por células inducidas genéticamente. A la fecha, ambas vacunas tienen licencias en diversos países para su uso en adolescentes niñas, niños y mujeres jóvenes, especialmente antes del inicio de las

relaciones sexuales. En nuestro país sólo Gardasil® tiene licencia y sólo para uso en niñas.

La vacuna bivalente (Glaxo, Cervarix®) esta dirigida contra VPH 16 y VPH 18, los tipos más frecuentes asociados a cáncer cervical. La vacuna tetravalente (Merck, Gardasil®) esta dirigida también contra VPH 16 y VPH18 pero incluye VLP contra VPH 6 y VPH 11, que son los tipos de virus más frecuentemente asociados a verrugas genitales. Su inclusión en la vacuna, tiene el propósito de disminuir la incidencia de las verrugas genitales y promover la vacunación entre los varones, lo cual podría reducir la transmisión del VPH hacia las mujeres³⁷. Ambas vacunas se usan por vía intramuscular y en esquemas de tres dosis.

IMPLEMENTACIÓN DE PROGRAMAS DE VACUNACIÓN PARA CONTROLAR EL CÁNCER CERVICAL

Definitivamente, este es un momento emocionante para la medicina, aunque el optimismo debe ser tomado con prudencia, ya que el tener la primera vacuna potencialmente efectiva contra el cáncer de cérvix, es sólo el principio³⁸.

Los programas de vacunación podrían tener mayor impacto en los países en desarrollo, donde la incidencia de cáncer cervical es mayor. En los países desarrollados, la vacunación podría reducir los gastos en salud. Sin embargo, hay varios asuntos que todavía están por resolver:

1. Los costos.

El precio unitario de estas vacunas varía entre 200-500 dólares por dosis, lo que las hace aún inaccesibles para muchos países³⁹. A estos costos se debe adicionar los costos de implementación de un programa de vacunación *ad hoc*. Es necesario que se inicien negociaciones

conjuntas de países a través de diversos mecanismos (PAHO, Comunidad Andina, etc.) para la búsqueda de precios accesibles basados en grandes compras y economías de mercado.

2. ¿Cuál es la edad adecuada para vacunar?

No cabe duda que existe consenso que la vacuna será más efectiva si se aplica antes del inicio de las relaciones sexuales. Se tiene evidencia de una buena respuesta inmunogénica en niños y niñas de 9 a 15 años, además de la efectividad de la vacuna en mujeres jóvenes 16 a 25 años de edad⁴⁰. Esto sugiere que, si queremos prevenir efectivamente la adquisición del virus, deberíamos apuntar al grupo de adolescentes jóvenes para realizar la vacunación contra el VPH.

Los modelos matemáticos predicen que la implementación de un programa de vacunación profiláctica dirigido a mujeres adolescentes jóvenes, es probablemente muy costo efectivo⁴¹.

Pero existe el grupo de mujeres no adolescentes que siendo aún negativas para infección por VPH podrían beneficiarse. Australia por ejemplo, ha iniciado la implementación de vacunación para VPH en escuelas para niños y niñas adolescentes (12-16 años) y un programa de "alcance" (*catch-up*) para mujeres hasta los 26 años⁴². Será importante aprender sobre estas experiencias y el impacto que traerán.

Históricamente los programas de salud pública han demostrado que los lactantes son el mejor grupo objetivo para los programas de vacunación, pero a la fecha no existen datos disponibles sobre la inmunogenicidad en niños pequeños y tomará tiempo evaluar aspectos de protección a largo plazo con esta vacuna.

En resumen, el grupo de edad adecuada para vacunar basada en la información que se tiene es el grupo de los adolescentes jóvenes, lo más tempranamente (9-12 años) de modo que se les proteja antes del inicio de sus relaciones sexuales. Esto implica establecer un sistema de vacunación dirigido a este grupo a través de escuelas y otras estrategias que requerirán ser desarrolladas y evaluadas⁴³. Queda el debate de la vacunación de grupos con edades mayores y su impacto en la salud pública⁴⁴.

3. ¿Vacunar sólo a mujeres, a varones y mujeres, o sólo a grupos de "alto riesgo"?

A diferencia de otras infecciones menos comunes, que están restringidas a ciertos grupos, el VPH es tan prevalente que el grupo de alto riesgo es en realidad

toda la población. Dirigir la vacunación sólo a los individuos sexualmente más activos no tendría sentido puesto que lo ideal es vacunar antes del inicio de las relaciones sexuales.

Los estudios clínicos sobre la vacuna contra el VPH; se han enfocado en mujeres. La infección por el VPH es usualmente asintomática en los varones, pero son éstos los que transmiten la infección a las mujeres. Además existen evidencia de asociación del VPH con otros cánceres que sí afectan a varones -aunque con baja frecuencia comparativa-, como cáncer de pene, cáncer anal o cánceres de cabeza y cuello^{11,14,15}. Se tiene datos sobre la inmunogenicidad en niños, y se está realizando estudios sobre la capacidad de la vacuna para prevenir la infección peneana, verrugas genitales y las lesiones anales intraepiteliales en varones jóvenes.

Ya que las vacunas trabajan mejor cuando una gran proporción de la población es cubierta, lo que en epidemiología se conoce como "inmunidad de manada", incluir adicionalmente varones podría mejorar la efectividad poblacional de la protección de la vacuna. Los modelos matemáticos muestran que una cobertura amplia de la población (ej. al menos 75% de la cohorte en riesgo) con una vacuna medianamente efectiva que prevenga del 50 al 75% de la infección persistente por el VPH 16/18, podría lograr una reducción mayor en la incidencia de cáncer de cérvix, en comparación a una cobertura menor del 50% de la población en riesgo con una vacuna muy efectiva que prevenga el 98% de los VPH 16/18 persistentes⁴¹. Algunos otros modelos matemáticos sugieren que la vacunación tanto de varones como de mujeres produce una reducción en las infecciones que es 50% mayor que la reducción que se lograría si se vacunarán sólo a las mujeres⁴⁵.

Desde un punto de vista práctico, la experiencia en el caso de la vacunación contra la rubéola ha demostrado que vacunar a un sexo específico no es efectivo ya que, solamente cuando los niños y las niñas fueron vacunados, el síndrome de rubéola fetal pudo ser controlado⁴⁶.

Hay países que han aprobado su uso en niños, sin embargo, el aspecto de costos probablemente se convertirá en la limitante para la decisión sobre vacunar varones y mujeres como una medida de salud pública por ahora⁴⁷. Se necesitará realizar investigación operativa para evaluar el impacto real de una u otra estrategia en la aceptación de la vacunación (hay poblaciones que podrían desconfiar de una vacuna ofrecida sólo a mujeres, por temores a que pudieran ser "prácticas de fertilización"), y en su impacto.

4. ¿Una vacuna para ITS?

A pesar que el VPH es una infección transmitida sexualmente, a diferencia de otras ITS, no necesita de la existencia de múltiples parejas sexuales para estar en riesgo de adquirir la infección. Hablar de una vacuna para prevenir una infección transmitida sexualmente, podría generar polémica en las sociedades extremadamente conservadoras. Muchos coinciden que una forma de presentar esta vacuna sería como aquella "que previene el cáncer de cuello uterino", y así lograr la aceptación general del público⁴⁸. Dado que las estrategias que permitirán su introducción serán dirigidas al grupo de adolescentes y sus padres, esto se convierte en una oportunidad para hablar de sexualidad y prevención de embarazos no deseados e infecciones de transmisión sexual que los profesionales de la salud y educadores no deberían dejar pasar⁴⁹.

5. ¿Qué deberá pasar con los programas de detección de cáncer de cérvix?

Aún teniendo una vacuna efectiva, tardaremos años en lograr la meta de controlar el cáncer de cuello uterino. Con una vacuna efectiva contra los dos tipos más comunes de VPH, se podría controlar el 70% de casos de cáncer cervical, quedando aún un 30% del que debemos tener cuidado. Idealmente, una nueva vacuna multivalente que contenga la mayoría de los tipos de VPH causantes de enfermedad, reduciría dramáticamente la necesidad de biopsias por colposcopia y de tratamientos para anomalías cervicales, sin embargo esta posibilidad aún está lejana. Se requerirá coberturas extendidas, y considerar que todavía hay poblaciones que dado que ya se infectaron no se beneficiarán de la vacuna y requerirán ser diagnosticadas y manejadas de manera efectiva⁴⁹.

En países con programas de tamizaje bien aprovechados y organizados, la gran eficacia de la vacuna en prevenir anomalías citológicas asociadas con el VPH 16/18, potencialmente pueden reducir el número de mujeres sometidas a citología o colposcopia, disminuyendo los costos médicos asociados a los programas de detección de cáncer cervical⁵⁰.

En los países en desarrollo, preocupa la potencial competencia por los escasos fondos disponibles, entre los programas de detección de cáncer ya establecidos (y probablemente muy limitados o inexistentes) y un potencial nuevo programa de vacunación contra el VPH. Obviar o ignorar la necesidad de una asociación entre los programas de detección y un programa de vacunación, podría ser algo muy negativo, ya que tendrán que pasar décadas antes que un número lo suficientemente grande de nacimientos estén protegidos por la vacuna, antes de

poder reducir la intensidad y cobertura de los programas de detección. (Asumiendo que la vacuna es efectiva y que su protección es duradera).

Entonces, el concepto fundamental es que cualquier programa de vacunación contra VPH que se plantee debe ir de la mano con el fortalecimiento de un programa de despistaje y manejo adecuado de cáncer cervical, que además permitirá evaluar el impacto y efectividad de la vacunación en una población.

6. ¿Cuáles son los potenciales problemas de la vacunación para VPH en países en desarrollo?

Un programa de vacunación en países en desarrollo, puede tener un gran impacto, si es que es bien implementado. En muchos países de escasos recursos en África, Asia y Latino América, preocupan los aspectos de financiamiento e implementación de un programa de este tipo⁴⁷. Se deben considerar los costos de las vacunas, de la infraestructura de vacunación y de los programas de detección y manejo de cáncer que deben fortalecerse paralelamente.

La implementación de un programa en el grupo étareo de adolescentes, que usualmente no tienen contacto regular con los servicios de salud; y que requiera tres inyecciones intramusculares durante un intervalo de seis meses, especialmente cuando hay baja disponibilidad de material descartable, pueden marcar gran diferencia en el éxito del programa. Otra gran dificultad es el proveer de una vacuna en una presentación adecuada, que le permita ser almacenada y mantenerse biológicamente activa hasta su uso. Las formulaciones de VLP actuales requieren ser almacenadas constantemente bajo refrigeración para poder asegurar la viabilidad de la vacuna, lo que puede resultar especialmente difícil en países de escasos recursos. A pesar de la disponibilidad de equipos de refrigeración de bajo costo, que pueden ser utilizados en diferentes escenarios, la OMS estima que cada año aproximadamente la mitad de la reserva global de vacunas se pierde debido a problemas de estabilidad térmica o deficiencias de la cadena de frío⁵¹.

CONCLUSIONES

La investigación sobre las vacunas contra el VPH debe continuar, en el campo de ciencia básica e investigación operativa. Hay mucho que ya conocemos, pero mucho que debemos seguir aprendiendo sobre la duración de protección o necesidad de refuerzos, posibilidad de que pudiera usarse eventualmente en lactantes, interacción con otras vacunas, efectividad en varones, en otras

edades, efectos cruzados de protección con otros tipos de VPH, mejores formas de implementar programas en adolescentes, mensajes que deben darse, etc. Los países en desarrollo necesitan de medios sencillos y económicos para administrar la vacuna.

La implementación y sostenibilidad de los programas de vacunación nacionales y el fortalecimiento de los programas de detección y tratamiento de cáncer cervical, son un asunto importante que debe ser incluido en la agenda de los países.

Dado que las vacunas han demostrado su efectividad y ya están disponibles en el sector privado, es importante iniciar negociaciones para procurar hacerlas accesibles en el sector público a precios que permitan la implementación de un programa nacional que garantice su acceso a las poblaciones que lo requieran, acompañados de un sistema de monitoreo y evaluación de su impacto⁵².

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Miller JL. Rotavirus, poliovirus top 1999 immunization changes. *Am J Health Syst Pharm*. 1999; 56(4): 303.
2. Chiron JP, Coursaget P, Yvonnet B. [Philippe Maupas: hepatitis B vaccine discoverer]. *Rev Hist Pharm (Paris)*. 1998; 46(319): 279-92. [artículo en frances]
3. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Lyon: IARC Press; 2001
4. World Health Organization. Information Center on HPV and Cervical Cancer [página de internet]. Geneva; WHO/ICO; 2007. [Fecha de acceso: septiembre 2007]. Disponible en <http://www.who.int/hpvccentre/en/>
5. Gissmann L, Pfister H, Zur Hausen H. Human papilloma viruses (HPV): characterization of four different isolates. *Virology*. 1977; 76(2): 569-80.
6. Dürst M, Gissmann L, Ikenberg H, Zur Hausen H. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1983; 80(12): 3812-15.
7. Lowy DR, Schiller JT. Papillomaviruses and cervical cancer: Pathogenesis and vaccine development. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1998; 23: 27-30.
8. Frazer IH. Prevention of cervical cancer through papillomavirus vaccination. *Nat Rev Immunol*. 2004; 4(1): 46-54.
9. Parkin DM, Bray F. The burden of HPV related cancers. *Vaccine*. 2006; 24 (suppl 3): S11-S25.
10. Myers ER, McCrory DC, Nanda K, Bastian L, Matchar DB. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *Am J Epidemiol*. 2000; 151(12): 1158-71.
11. Rubin MA, Kleter B, Zhou M, Ayala G, Cubilla AL, Quint WG, et al. Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma: evidence for multiple independent pathways of penile carcinogenesis. *Am J Pathol*. 2001; 159(4): 1211-18.
12. Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM, Shera KA, Carter JJ, McKnight B, et al. A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. *Gynecol Oncol*. 2002; 84(2): 263-70.
13. Trimble CL, Hildesheim A, Brinton LA, Shah KV, Kurman RJ. Heterogeneous etiology of squamous carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol*. 1996; 87(1): 59-64.
14. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer*. 2004; 101(2): 270-80.
15. Gillison ML. Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. *Semin Oncol*. 2004; 31(6): 744-54.
16. Muñoz N, Bosch FX, De San Jose S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003; 348(6): 518-27.
17. Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2003; 89(1):101-5.
18. Greer CE, Wheeler CM, Ladner MB, Beutner K, Coyne MY, Liang H, et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. *J Clin Microbiol*. 1995; 33(8): 2058-63.
19. Kinlen LJ, Spriggs AI. Women with positive cervical smears but without surgical intervention. A follow-up study. *Lancet*. 1978; 8087: 463-65.
20. World Health Organization. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice. Geneva: WHO; 2006.
21. Espey DK, Wu XC, Swan J, Wiggins C, Jim MA, Ward E, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2004, featuring cancer in American Indians and Alaska Natives. *Cancer*. 2007; 110(10): 2119-52.
22. Agurto I, Bishop A, Sanchez G, Betancourt Z, Robles S. Perceived barriers and benefits to cervical cancer screening in Latin America. *Prev Med*. 2004; 39(1): 91-98.
23. Jansen KU, Shaw AR. Human papillomavirus vaccines and prevention of cervical cancer. *Annu Rev Med*. 2004; 55: 319-31.
24. Zhou J, Sun XY, Stenzel DJ, Frazer IH. Expression of vaccinia recombinant HPV 16L1 and L2 ORF proteins in epithelial cells is sufficient for assembly of HPV virion-like particles. *Virology*. 1991; 185(1): 251-57.
25. Kirnbauer R, Taub J, Greenstone H, Roden R, Dürst M, Gissmann L. Efficient self-assembly of human papillomavirus type 16 L1-L2 into virus-like particles. *J Virol*. 1993; 67(12): 6929-36.
26. Brown DR, Bryan JT, Schroeder JM, Robinson TS, Fife KH, Wheeler CM, et al. Neutralization of human

- papillomavirus type 11 (HPV 11) by serum from women vaccinated with yeast-derived HPV-11 L1 virus-like particles: correlation with competitive radioimmunoassay titer. *J Infect Dis.* 2001; 184(9): 1183-86.
27. Harro CD, Pang YY, Roden RB, Hildesheim A, Wang Z, Reynolds MJ, et al. Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like particle vaccine. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93(4): 284-92.
 28. Kirnbauer R, Booy F, Cheng N, Lowy DR, Schiller JT. Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992; 89(24): 12180-84.
 29. Richter L, Thavanala Y, Arntzen C, Mason H. Production of hepatitis B surface antigen in transgenic plants for oral immunization. *Nat Biotechnol.* 2000; 18(11): 1167-71.
 30. Combita AL, Touzé A, Bousarghin L, Christensen ND, Coursaget P. Identification of two cross-neutralizing linear epitopes within the L1 major capsid protein of human papillomaviruses. *J Virol.* 2002; 76(13): 6480-86.
 31. Evans TG, Bonnez W, Rose RC, Koening S, Demeter L, Suzich JA, et al. A phase 1 study of a recombinant virus-like particle vaccine against human papillomavirus type 11 in healthy adult volunteers. *J Infect Dis.* 2001; 183(10): 1485-93.
 32. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med.* 2002; 347(21): 1645-51.
 33. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* 2005; 6(5): 271-78.
 34. Haper D, Franco E, Wheeler C, Ferris D, Jenkins D, Schuid A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2004; 364: 1757-65.
 35. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet.* 2006; 367: 1247-55.
 36. Franco EL, Harper DM. Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control. *Vaccine.* 2005; 23(17-18): 2388-94.
 37. Cohen J. High hopes and dilemmas for a cervical cancer vaccine. *Science.* 2005; 308: 618-21.
 38. Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, Diaz M, de San Jose S, Hammouda D, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer.* 2004; 111(2): 278-85.
 39. Lippman A, Meinychuk R, Shimmin B, Boscoe D. Human papillomavirus, vaccines and women's health: questions and cautions. *CMAJ.* 2007; 177(5): 484-87.
 40. Collins S, Mazloomzadeh S, Winter H, Blomfield P, Bailey A, Young L, et al. High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship. *BJOG.* 2002; 109(1): 96-98.
 41. Goldie S, Grima D, Kohli M, Wright T, Weinstein M, Franco E. A comprehensive natural history model of HPV infection and cervical cancer to estimate the clinical impact of a prophylactic HPV 16/18 vaccine. *Int J Cancer* 2003; 106(6): 896-904.
 42. Australia Government, Department of Health and Ageing. The National HPV Vaccination Program [página de internet]. Australia; 2007 [Fecha de acceso: septiembre 2007]. Disponible en: <http://www.health.gov.au/cervicalcancer>
 43. Humiston SG, Rosenthal SL. Challenges to vaccinating adolescents: vaccine implementation issues. *Pediatr Infect Dis J.* 2005; 24(6 Suppl): S134-40.
 44. Castle PE, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Rodriguez AC, Bratti MC, et al. A prospective study of age trends in cervical papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis.* 2005; 191(11): 1808-16.
 45. Hughes JP, Garnett GP, Koutsky L. The theoretical population-level impact of a prophylactic human papilloma virus vaccine. *Epidemiology.* 2002; 13(6): 631-39.
 46. Böttiger M, Forsgren M. Twenty years' experience of rubella vaccination in Sweden: 10 years of selective vaccination (or 12-year-old girls and of women postpartum) and 13 years of a general two-dose vaccination. *Vaccine* 1997; 15(14): 1538-44.
 47. Ault K, Reisinger K. Programmatic issues in the implementation of an HPV vaccination program to prevent cervical cancer. *Int J Infect Dis.* 2007; 11(Suppl 2): S26-28.
 48. Brewer NT, Fazekas KI. Predictors of HPV vaccine acceptability: a theory-informed, systematic review. *Prev Med.* 2007; 45(2-3): 107-14.
 49. Sussman AL, Helitzer D, Sanders M, Urquieta B, Salvador M, Ndiaye K. HPV and cervical cancer prevention counseling with younger adolescents: implications for primary care. *Ann Fam Med.* 2007; 5(4): 298-304.
 50. Goldie S, Kohli M, Grima D, Weinstein M, Wright T, Bosch F, et al. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96(8): 604-15.
 51. Brandau D, Jones LS, Wiethoff CM, Rexroad J, Middaugh R. Thermal stability of vaccines. *J Pharm Sci.* 2003; 92(2): 218-31.
 52. Vonka V, Hamsíková E. Vaccines against human papillomaviruses--a major breakthrough in cancer prevention. *Cent Eur J Public Health.* 2007; 15(4):131-39.

Correspondencia: Dra. Patricia J. García. Jefatura, Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú.

Dirección: Cápac Yupanqui 1400, Lima 11.

Teléfono: (511) 471-9920 Fax: (511) 471-0179

Correo electrónico: pattyg@u.washington.edu