
EDUCACION MEDICA CONTINUA

Vacunas contra el papiloma virus humano

Human papillomavirus vaccines

Dr.: Milton Soria Humerez*

Introducción

El cáncer de cuello uterino continua siendo un gran problema de salud pública, por esta causa en el mundo mueren alrededor de 275 mil mujeres cada año, ocurren 592.000 nuevos casos de los cuales 85% ocurren en países en desarrollo¹. Es el tercer cáncer en frecuencia de diagnóstico de todos los cánceres pero es el segundo cáncer más común en las mujeres del mundo entero. Las tasas de incidencia son generalmente bajas en países desarrollados con tasas estandarizadas de edad con índices menores a 14,5 por 100.000.¹ En los países sudamericanos las tasas crudas de incidencia por 100.000, según GLOBOCAN se las muestra en el cuadro # 1. El Registro de Cáncer del Ministerio de Salud de Bolivia estima una incidencia en 80,6 por 100.000². Lo que nos coloca comparativamente con una tasa de incidencia muy por encima de los países del continente.³

La evidencia científica acumulada de los estudios moleculares, virológicos, moleculares, clínicos y epidemiológicos ha demostrado de manera inequívoca que el cáncer cervical es de hecho la secuela sin resolver de una infección a largo plazo por ciertos genotipos del HPV, siendo una causa necesaria para el desarrollo del cáncer de cuello uterino y otros relacionados a esta infección^{4,5} que ha sido uno de los descubrimientos más importantes en la

investigación de la causa del cáncer cervicouterino.

Los programas bien organizados de tamizaje regular y de tratamiento de lesiones precancerosas han sido muy eficaces en la prevención del cáncer de cuello uterino, pero han tenido menos impacto en el adenocarcinoma de endocervix.⁶

Se sigue investigando intensamente en otras formas de prevenir la infección por el virus del papiloma humano (VPH), y en métodos de detección de infección persistente por este virus previa a la formación de lesiones, que es el factor necesario para el desarrollo de cáncer de cuello uterino y además este virus es una parte sustancial de varias otras enfermedades malignas. Ensayos clínicos están en curso o ya concluyeron, para probar las versiones mejoradas de las vacunas de primera generación (Gardasil y Cervarix), vacunas de segunda generación que podrían producir una mayor protección a menor costo y microbidas para ser usados tópicamente para prevenir la infección por el VPH y otras enfermedades de transmisión sexual. Así como la intensificación de los esfuerzos que también se están llevando a cabo para aumentar el uso de las vacunas actuales. Debido a la elevada carga de cáncer asociada a tipos oncogénicos del VPH, las vacunas contra el VPH aparecen como una gran oportunidad para la prevención global del cáncer.

* Jefe de Unidad de Patología – INLASA. La Paz

Correspondencia: Dr. Milton Soria Humerez. Correo electrónico: miltonsoria@gmail.com

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

HPV y cáncer

Las infecciones por virus serían responsables de un 20% de los cánceres y el cáncer cervical de la mujer es un modelo importante de carcinogénesis viral⁷ Es mundialmente reconocido el problema de las infecciones genitales por el virus HPV. En la actualidad y como ya se describió, los adelantos en la prevención primaria y nuevas herramientas de tamizaje para la detección de lesiones tempranas precursoras de este cáncer en la mujer presentan nuevas oportunidades para reducir la carga de la enfermedad.

Cuadro # 1. Tasas crudas de incidencia cáncer de cuello uterino

País	Casos	Tasa cruda	Tasa estandarizada	Incidencia acumulada[0-74]
Argentina	4956	23.6	20.8	2.01
Brazil	18503	18.4	16.3	1.65
Chile	1441	16.4	12.8	1.30
Colombia	4661	19.3	18.7	1.89
Ecuador	2094	28.2	29.0	3.00
Paraguay	1022	30.8	34.2	3.22
Peru	4636	31.3	32.7	3.38
Uruguay	402	22.9	18.9	1.77
Venezuela	4973	33.4	32.8	3.00

Los virus del papiloma humano son virus ADN que infectan a las células (la piel o las mucosas) del epitelio basal. Se han identificado 120 tipos de virus de VPH aislados en humanos⁸ de los cuales más de 40 son los que infectan la mucosa anogenital y la vía aerodigestiva alta; dentro este grupo se definen 15 de tipo oncogénicos o de alto riesgo (HR)⁹ estudios de casos-control han demostrado la proporción aproximada de cada tipo de VPH oncogénico en el cáncer de cuello uterino de células escamosas, el HPV16 causa más del 50% de los cánceres, HPV18 causa 10%-15%, HPV45 se encontró en aproximadamente un 7%, y HPV31 causa aproximadamente el 3%.¹⁰

La multiplicación del VPH está íntimamente ligada a la diferenciación del epitelio escamoso estratificado y es por esta razón que los VPH no son cultivables por los métodos tradicionales de cultivo viral.

Existe un consenso internacional que los genotipos de “alto riesgo” incluyen los genotipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 66, pueden dar lugar a cáncer cervical¹¹ y se asocian con otros cánceres de la mucosa anogenital, de la cabeza y cuello. Las infecciones con otros genotipos, denominados “de bajo riesgo”, pueden causar lesiones benignas o de bajo grado en el tejido del cuello uterino y las verrugas genitales (condiloma acuminata), en el cuello uterino, la vagina, la vulva y el ano en mujeres y en el pene, el escroto o ano en los varones. También causan crecimientos epiteliales sobre las cuerdas vocales en niños y adultos (papilomatosis respiratoria juvenil o papilomatosis respiratoria recurrente) que requieren intervención quirúrgica.

Las infecciones genitales por HPV son la causa más común de ETS en mujeres. El 10% de la población tiene una infección activa por HPV y el 4% tiene anomalías citológicas¹². La mayoría de las infecciones por VPH en el cuello uterino son asintomáticas y más del 90% de las infecciones detectadas se depuran a los 2 años.¹³ El grado de protección y duración de la inmunidad después de la infección natural no son conocidos. Sólo el 50-60% de las mujeres desarrollan anticuerpos séricos contra el VPH después de la infección natural.¹⁴ El riesgo de infección a lo largo de la vida para hombres y mujeres sexualmente activos es por lo menos del 50- 70%.¹⁵

La historia natural de la infección por VPH

El modelo de la historia natural de la enfermedad describe las etapas del proceso. La infección por VPH se restringe a las células epiteliales. En el tracto genital, tanto el epitelio escamoso estratificado queratinizante (piel) y el no queratinizante (mucosa) pueden estar infectados. Los estudios epidemiológicos muestran que se depuran el 90% de las infecciones por tipos de HPV de alto riesgo; la mayoría de las infecciones por HPV son transitorias y pueden ser indetectables, o sea se resuelven espontáneamente o son suprimidas en una etapa de latencia.¹⁶ En la infección natural, los

VPH causan la infección después de una abrasión menor o ruptura del epitelio escamoso, en primer lugar la unión a la membrana basal. Los eventos o pasos necesarios y conocidos de la carcinogénesis del cuello uterino son la infección del epitelio metaplásico del cuello uterino en la zona de transición por uno o más tipos virales carcinogénicos; la persistencia viral y no la depuración; la progresión clonal del epitelio persistentemente infectado hacia el precancer; y la invasión.¹⁷

La persistencia de la infección por VPH y el mayor riesgo de progresión neoplásica, se ve facilitada por una respuesta inmunológica anti-VPH insuficiente, inicial o sostenida y la capacidad de VPH para evadir la respuesta inmune natural del huésped^{18,19}. Mediante el tamizaje se pueden detectar las infecciones tempranas por VPH que pueden estar acompañadas por cambios leves en el epitelio que son detectables mediante el tamizaje usando técnicas virológicas y/o citológicas, lo que permite un tratamiento precoz. El examen citológico del frotis cervical puede detectar el crecimiento anormal de células escamosas se llama lesión intraepitelial escamosa (LIE) de bajo o alto grado, dependiendo de la cantidad del epitelio cervical afectado y qué tan anormales parecen las células.

La neoplasia intraepitelial cervical (NIC) es un término para las células anormales en el cuello uterino que son detectadas por el examen histológico de biopsias de cuello uterino; los grados de 1 a 3 se utilizan para describir la proporción del espesor del epitelio cervical compuesto por células anormales que se observan en los cortes histológicos. En el NIC 3, las células anormales abarcan más de dos tercios del epitelio cervical. Existen gradaciones similares para lesiones vaginales (VIN 1-3) y las vulvares (VaIN 1-3). A medida que la infección viral persiste, se integra en el ADN humano y puede dar lugar a lesiones precursoras del cáncer, neoplasia intraepitelial cervical moderada o grave (NIC 2, NIC 3 o adenocarcinoma in situ (AIS), a menudo agrupados como NIC 2/3 o AIS. Si éstos no reciben

tratamiento, tienen una alta probabilidad de llegar a cáncer.²⁰

La epidemiología de la infección por el VPH

El aumento de la comprensión de la incidencia y la persistencia del VPH nos ayuda a entender las complejidades del pico de las curvas de prevalencia específicas por edad, como se ve en las encuestas de detección de corte transversal, que puede mostrar una variedad de tendencias por edad que pueden diferir desde un pico sencillo a edades tempranas y la subsiguiente disminución. Existen muchos estudios a nivel mundial sobre la prevalencia de cáncer de cuello uterino y de las lesiones intraepiteliales de alto y bajo grado (LIEBG y LIEAG), debido a los diferentes genotipos de VPH,^{21,22,23,24}.

En un reciente meta-análisis de la distribución de VPH en las mujeres con LIEAG, entre 5.910 lesiones LIEBG VPH-positivo; los tipos más comunes fueron VPH 16 (26%), 31 (12%), 51 (11%), 53 (10%), 56 (10%), 52 (9%), 18 (9%), 66 (9%), y 58 (8%). También se detectaron muchos otros tipos de VPH y las infecciones múltiples fueron frecuentes.²⁵ Con la posible excepción de Europa, los mismos ocho genotipos de HPV fueron las más frecuentes en cada región. La prevalencia observada relativa de los genotipos VPH 31, 33, 35, 45, 52 y 58 difieren según la región. Estos tipos causan una proporción mucho menor de todas las infecciones por el VPH y las lesiones cervicales de bajo grado.

El VPH se transmite por contacto sexual, contacto genital piel a piel y es frecuente en todas las poblaciones sexualmente activas, pero no necesariamente durante la relación sexual.²⁶ El Centro para el Control de Enfermedades estima que al menos la mitad de todas las personas sexualmente activas adquirirán el VPH en algún momento de sus vidas, mientras que al menos el 80% de las mujeres adquirirán una infección por VPH hasta los 50 años²⁷.

En un estudio transversal de cerca de 20.000 mujeres de 15 a 74 años, sin lesiones cervicales, la

prevalencia del VPH estandarizada por edad varió más de 10 veces entre poblaciones.²⁸ En un estudio en 1159 varones, la incidencia de una infección genital nueva por VPH fue de 38,4 por 1.000 personas-mes (IC del 95%: 34,3 - 43 · 0). La infección por VPH oncogénico se asoció significativamente con tener un alto número de parejas sexuales femeninas durante toda su vida (índice de riesgo 2,40, 1,38 -4 · 18, menos de 50 parejas vs no más de una pareja), y el número de varones con pareja sexual-anal (2,57, 1,46 -4 · 49, por al menos tres parejas masculinas frente a No tener parejas recientes). La mediana de duración de la infección por VPH fue 7,52 meses (6,80 -8 · 61) para cualquier VPH y 12,19 meses (7,16 -18 · 17) para el VPH 16. El aclaramiento de la infección por VPH oncogénico se redujo en varones con un alto número de parejas femeninas durante su vida (0,49, 0,31 -0 · 76, de al menos 50 parejas femeninas frente a no más de una pareja), y en varones en Brasil (0,71, 0,56 -0 · 91) y México (0,73, 0,57 -0 · 94), en comparación con los EE.UU.. La depuración del VPH oncogénico fue más rápida a medida que aumenta la edad (1,02, 1,01 -1 · 03).²⁹ Lo que implica que la infección así como la depuración están asociadas a la conducta sexual,.

En Latinoamérica y África los estudios transversales y de cohorte han demostrado una curva en forma de U de un primer pico en mujeres menores de 30 años de edad y un segundo pico en mujeres de 55 a 64 años.^{30,31} En un meta-análisis realizado en muje-

res infectadas con el VIH, se describe que casi 40% de aquellas con anomalías citológicas cervicales tenía infección por VPH.³²

En un reciente meta-análisis en el cual la prevalencia del VPH se estimó mediante modelos de regresión logística para datos agrupados por la introducción paulatina de las diferentes características de los estudios³⁴. El modelo final incluyó región geográfica, tipo de muestra del estudio, el diseño del estudio (transversal, derivada de los estudios de casos y controles), los límites del rango de edad de las mujeres reclutadas, año de publicación, el muestreo de dispositivo de recolección, las células medio de almacenamiento, ensayo de HPV, cebadores utilizados y métodos de Tipificación de HPV.³³ La distribución del virus varía según la edad de la mujer y según el grado de lesión cáncer, en el cuadro # 2. Los resultados estiman que en cualquier punto dado en el tiempo, el 10,4% de las mujeres de todo el mundo serán positivas para ADN del VPH cervical. La prevalencia de VPH fue más alta en los países menos desarrollados (15,5%) que en los países más desarrollados (10,0%), y fue más alta en las mujeres menores de 25 años (16,9%), disminuyendo con la edad a partir de entonces. Ese análisis mostró un patrón geográfico diferenciado en mujeres mayores de 44 años de edad, con un segundo pico de prevalencia del VPH en todos los continentes excepto en Asia. Entre las mujeres infectadas, un tercio de las infecciones fueron causadas por HPV16 o HPV18, o ambos.²⁹

Cuadro # 2. La distribución del virus varía según la edad de la mujer y según el grado de lesión cáncer,50

Cáncer cervico uterino	LIEAG	LIEBG
VPH 16, 18, 33, 45, 31, 58, 52 y 35 son responsables del 90 % de los casos	VPH 16, 31, 58, 18, 33, 52, 35, 51, 56, 45, 39, 66 y 6	el VPH 16 (26 %), VPH 31 (12 %), 51 (11 %), 53 (10 %), 56 (10 %), 52 (9 %), 18 (9 %), 66 (9 %) y 58 (8 %).
VPH 16 y 18 son responsables del 70 % de los casos de cáncer de cuello de útero	Menor frecuencia del VPH 18 y la ausencia del VPH 45 relacionado	Amplia heterogeneidad de los tipos del VPH en las LIEBG
La prevalencia relativa del VPH 18 es más importante en el ADC que en el CEC	El VPH 16 es el tipo más común en las H-SIL en todas las regiones mundiales	La proporción por VPH 18 presenta una variabilidad geográfica

La coinfección con varios genotipos de VPH es más común en mujeres infectadas por el VIH que en mujeres sin VIH. Los varones y mujeres infectadas por el VIH tienen un mayor riesgo de cáncer anal asociado al VPH.³⁴ La infección por VPH es más común y más probabilidades de persistir en una mujer VIH-positiva frente a mujeres VIH-negativas.³⁵ El riesgo de infección por VPH está asociado con el número de parejas sexuales que la mujer o su pareja hayan tenido durante toda su vida o recientemente.³⁶

Algunos estudios transversales no encontraron evidencia de una reducción en la prevalencia del VPH a través del uso del condón, la menor prevalencia del VPH se ha reportado entre mujeres que usaban condones con sus parejas habituales y un estudio longitudinal encontró que el uso consistente del condón protege a los estudiantes universitarios estadounidenses significativamente contra nuevas infecciones por VPH y parecen proteger contra el desarrollo de lesiones NIC.^{37,38} La circuncisión masculina se asocia con un menor riesgo de infección por PVH en el pene y, en el caso de los hombres con un historial de múltiples parejas sexuales, un menor riesgo de cáncer de cuello uterino en sus actuales parejas femeninas.³⁹

Los resultados de estudios de evaluación de programas de tamizaje en diferentes áreas del mundo muestran que el riesgo está en la calidad de programa de tamizaje y de las coberturas logradas en las poblaciones, antes de existir programas de prevención con tamizaje basado en frotis de Papanicolaou, el riesgo de la mujer a tener cáncer de cuello uterino era 5 veces mayor, en lugares donde las mujeres no acuden o no cumplen con los esquemas de tamizaje y de tratamiento primario el riesgo es de 2,5 veces mayor; las regiones o países que implementan y monitorizan sus programas de tamizaje logran disminuir sustancialmente la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino, aplicando las estrategias de prevención.⁴⁰

Vacunas contra el VPH

La mayor dificultad en la investigación de vacunas profilácticas contra VPH, ha sido la imposibilidad de reproducir el proceso de crecimiento epitelial y diferenciación en cultivos celulares, por lo que la replicación del virus *in vitro* no es posible. Una vacuna VPH atenuada, que contiene ADN oncógeno, supondría demasiado riesgo para su aplicación en humanos. Por tanto, en la prevención primaria frente a VPH, se utilizan vacunas constituidas por subunidades virales sintetizadas mediante ingeniería genética.

La vacuna VPH genera una respuesta inmunológica específica a base de anticuerpos neutralizantes de las proteínas de la cápside viral⁴¹, tras la administración de la vacuna L1 VLP VPH 16 se obtuvieron resultados de hasta un 99,7% de seroconversión, con títulos sesenta a cien veces mayores que los producidos por la infección natural⁴².

Existen dos empresas internacionales que producen una vacuna contra el VPH a partir de los componentes de la cubierta externa del propio virus. Estas vacunas virales se desarrollan a partir de la atenuación/inactivación de los virus responsables de la enfermedad. Las vacunas actuales se producen usando tecnología recombinante, mediante la inserción del gen L1 en un huésped (por ejemplo, levadura o baculovirus), que entonces produce proteínas L1 en abundancia. Estas proteínas L1 se auto-ensamblan para formar capas vacías o partículas similares al virus (VLP). Las VLP son similares en forma y tamaño al virión VPH, pero no contienen el ADN viral, y por lo tanto no son infecciosas ni oncogénicas.⁴³ Actualmente estas dos vacunas contra el VPH que están en el mercado son; la vacuna bivalente Cervarix®, que contiene antígenos VLP para los tipos de VPH 16 (20 µg) y 18 (20 µg); y la vacuna tetravalente Gardasil™, que contiene antígenos de VLP para tipos de VPH 16 (40 µg) y 18 (20 µg), así como los tipos de VPH no oncogénicos 6 (20 µg) y 11 (40 µg). Las VLP se combinan con un adyuvante para potenciar la respuesta inmune. La vacuna bi-

valente se formula con un adyuvante único, ASO4, incluyendo 3-O-desacil-4' monophosphoryl lípido A y sal de aluminio. La vacuna tetravalente utiliza un adyuvante clásico, sulfato de hidroxilo-fosfato de aluminio amorfo.⁴⁴ Los ensayos de vacunas se han realizado principalmente en América del Norte, América Latina y Europa.

Inmunogenicidad

La duración de la protección conferida por las vacunas representa una prueba crítica de su utilidad como posibles intervenciones de salud pública. Ambas vacunas son altamente inmunogénicas con respuestas inmunes más altas observadas en jóvenes de entre 9 a 15 años.⁴⁵ Los títulos de anticuerpos de HPV16 producidos son varias veces más altos que los encontrados después de una infección natural: estos títulos se mantienen altos durante al menos 8,4 años para la vacuna bivalente con 100% de seropositividad mantenida y al menos 5 años para la vacuna tetravalente con 98,8% de seropositividad mantenida.^{46,47}

La inmunogenicidad de ambas vacunas fue comparada con ensayos clínicos comparativos con tratamiento activo. Los anticuerpos neutralizantes (NABs) contra HPV16 y HPV18 fueron 3.7 y 7.3 veces mayor, respectivamente, para la vacuna bivalente en comparación con la vacuna tetravalente en mujeres en edad de 18 a 26 años de edad en el mes 7 después de recepción de la primera dosis. La diferencia en la respuesta inmune observada en el mes 7 entre las dos vacunas se mantuvo hasta 48 meses. Aunque, la literatura respecto a las implicaciones clínicas a largo plazo de estas diferencias observadas en la respuesta de anticuerpos necesitan ser determinados. Se observó una respuesta anamnésica tras la administración de una cuarta dosis a los 5 años para la vacuna tetravalente^{48,49}, y después de 7 años para la vacuna bivalente.

La vacunación contra el VPH conferirá protección contra los tipos oncogénicos dominantes, ¿que pasa-

rá con los tipos oncogénicos menos prevalentes? Este virus muestra una baja incidencia de cambio genómico luego de haber combinado el análisis filogenético y la epidemiología prospectiva poblacional, se postula estos planteamientos: el agrupamiento filogenético predijo la historia natural y la carcinogenicidad de los tipos individuales del VPH, que corroboró la mayor parte de los datos de un estudio transversal de casos y controles y series de casos de cáncer de cuello uterino. Los tipos de HPV estrechamente relacionados han evolucionado con el tiempo en escalas equivalentes a las que dio origen a sus especies huésped, es decir, a través de millones de años.⁵⁰

El reemplazo de genotipos resulta tema de mayor importancia que la evolución rápida de mutantes resistentes a la neutralización. De existir un reemplazo por parte de otros virus oncógenos del espacio dejado por los tipos 16 y 18 implica una competencia por parte de estos virus. Aún no está descrito el mecanismo, pero las hipótesis planteadas postulan sea a nivel celular ya sea mediante exclusión de sobre-infecciones, o por el huésped, a través del control inmunológico⁵¹. Los primeros datos epidemiológicos en varones en asociaciones tipo-específicas entre infecciones por HPV prevalentes y una futura adquisición de otros tipos de VPH, no sugieren que exista un potencial reemplazo por otros tipos de virus post vacuna.⁵²

Protección cruzada

La competencia se podría producir de igual forma a nivel inmunológico. La infección natural confiere anticuerpos neutralizantes inducidos debido al gran número de tipos del VPH lo que correspondería a esos distintos tipos y este hecho sugiere una selección intensa. Si el tipo que produce la primera infección desencadena una respuesta inmunológica que protege contra infecciones por otros tipos, se produciría una competencia por huéspedes. La protección mediada por anticuerpos presenta un elevado grado de especificidad de tipo. Si bien los estudios de la

historia natural sugieren una relativa independencia de los tipos del VPH, existe cierta evidencia que una infección previa por un tipo del VPH de bajo riesgo protege contra el cáncer de cuello uterino, pero este efecto no es intenso. Además, las pacientes co-infectadas tienen más probabilidades de eliminar una infección por VPH -16 que las pacientes que sólo están infectadas por el VPH -16.

Esquema de vacunación.

Aunque inicialmente se inició con un esquema de vacunación de 0-2-6 meses, en la actualidad se plantean ya esquemas de intervalos de 0-6-60 como el de México, o de 0-6 meses en un esquema de 2 dosis o de 0-12; dependiendo de las condiciones operativas del programa. Este nuevo esquema favorece el aspecto económico, esta “flexibilidad” se la dispone luego de haber finalizado los estudios de Fase III. La edad de vacunación según OMS y CDC que recomiendan a los 11-12 años, se han planteado diferentes rangos alrededor de esta edad dependiendo del aspecto económico, y con base en colegios; algunos países han recomendado la vacunación a varones, pero los programas de vacunación solo lo han realizado a niñas. En la actualidad 66 países aplican la vacuna a través de sus programas de vacunación, no todos con gratuidad.

Seguridad

La vacuna contra el VPH es considerada segura luego de 7 años de aplicación y más de 60 millones de dosis aplicadas. Entre los efectos adversos no serios, los síntomas más frecuentes observados son: desmayos, mareos, náusea, cefalea, fiebre y urticaria, por lo que se recomienda la observación por 15 minutos a la adolescente luego de la aplicación.

Conclusión

El conocimiento de la distribución de tipos del VPH en los cánceres asociados al VPH es esencial para

estimar el impacto potencial de las vacunas VPH y de las pruebas de detección del VPH en los programas de tamizaje, así como en la vigilancia epidemiológica, aun asumiendo la poca mutación del virus. Estos datos nos permitirán conocer si se estaría produciendo reemplazo de tipos, un potencial fenómeno cuando se produzca la reducción prevista de los tipos 16, 18, en poblaciones con programas universales de vacunación contra el VPH.

Con las vacunas contra el cáncer de cuello uterino en el futuro, los pediatras necesitan por primera vez obtener conocimientos sobre el cáncer de cuello uterino, una enfermedad que raramente diagnostican y que en la práctica no la tratan. Está ahora claro que la vacunación contra el VPH es más efectiva cuando se lleva a cabo antes del inicio de la actividad sexual. De esta manera, los pediatras deben obtener conocimientos sobre el VPH y encontrar maneras apropiadas de informar a los familiares, niños y adolescentes sobre temas sensibles relacionados con las enfermedades de transmisión sexual. Realizar lo que se denomina en la actualidad la prevención “pre-primaria” que es inherente a la sensibilización y la educación sobre los factores de riesgo y la preparación a la prevención secundaria, puesto que si bien la protección esperada luego del inicio de un programa de vacunación es de hasta el 75% con estas vacunas, aún deben seguir los nuevos esquemas de tamizaje dentro de las estrategias de prevención como de la vigilancia epidemiológica. Estos temas deben ser tratados individualmente en cada familia y llegar a la niña/adolescente.

Los pediatras, o los médicos o enfermeras en algunos países, constituirán los mejores candidatos a administrar de manera efectiva la vacuna contra el VPH. Ellos saben cómo conseguir una amplia cobertura, conocen el sistema de vacunación local, conocen a las familias y a sus niños y su trasfondo cultural y social, y saben usar el lenguaje adecuado dado que conocen los aspectos de desarrollo de las diferentes edades.

Pero en el país aún quedan una población a riesgo inmediato y se requieren tomar acciones intensivas e inmediatas para llegar a ellas con la prevención

secundaria, con una infraestructura y sistema de tamizaje que permita tratamientos precoces con resultados satisfactorios y así mismo preparar el sistema para la población vacuna que requiere beneficiarse de estas nuevas herramientas. El mensaje de las organizaciones involucradas en la prevención del cáncer basados en la evidencia biológica y epidemiológica, es que la infección por HPV tiene ligeras variaciones geográficas no significativas tanto en la prevalencia poblacional como en el tipo de virus, lo que hace que estas herramientas son útiles en todo el mundo, y nos podemos beneficiar de esta situación, Nuevas estrategias de prevención prometedoras se basan en el mejor conocimiento de la patogénesis del cáncer de cuello uterino. La infección cervical persistente con 1 de aproximadamente 15 tipos de virus del papiloma humano (VPH) causa casi todos los casos de cáncer cervical. Es por eso que tenemos nuevos desafíos y oportunidades.

Referencias

- 1 Jemal A, Bray F, Center M, Ferlay J, Ward E and Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69–90.
- 2 Comunicación personal – presentación en taller OIEA. Oct. 2013. La Paz Bolivia
- 3 Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 30/Dec./2013.
- 4 Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244–65.
- 5 Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Muñoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12–9.
- 6 GK Chew, ME Cruickshank, PH Rooney, ID Miller, DE Parkin, GI Murray. Human papillomavirus 16 infection in adenocarcinoma of the cervix. *Br J Cancer* 2005;93:1301–4.
- 7 Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, Plummer M. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012;13:607–15.
- 8 Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology* 2010;401:70–9.
- 9 Schiffman M, Castle PE. Human papillomavirus: epidemiology and public health. *Arch Pathol Lab Med* Aug 2003;127:930–4.
- 10 Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Plummer M, Franceschi S. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine* 2012;20;30 Suppl5:F12–23.
- 11 IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 90, human papillomaviruses. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2006.
- 12 Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Plummer M, Franceschi S. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine* 2012;20;30 Suppl5:F12–23.
- 13 AB Moscicki, M Schiffman, S Kjaer, LL Villa. Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006;24:S42–51.
- 14 JJ Carter, LA Koutsky, JP Hughes, SK Lee, J Kuypers, N Kiviat, et al., et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J Infect Dis* 2000;181:1911–9.
- 15 Centers for Disease Control and Prevention. Rockville, Md: CDC National Prevention Information Network; 2004.
- 16 AB Moscicki, M Schiffman, S Kjaer, LL Villa. Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006;24:S42–51.
- 17 Moscicki AB, Schiffman M, Burchell E, Albero G, Giuliano A, Goodman M, Kjaer S, Palefsky J. Updating the Natural History of Human Papillomavirus and Anogenital Cancers. *Vaccine* 2011;30:SF24–F33.
- 18 Ho GY, Studentsov YY, Bierman R, Burk RD. Natural history of human papillomavirus type 16 virus-like particle antibodies in young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:110–6.
- 19 Stern PL. Immune control of human papillomavirus (HPV) associated anogenital disease and potential for vaccination. *J clin virology* 2005;32:72–81.

- 20 Moscicki AB, Schiffman M, Burchell E, Albero G, Giuliano A, Goodman M, Kjaer S, Palefsky J, Updating the Natural History of Human Papillomavirus and Anogenital Cancers. *Vaccine*; 2005;30:SF24-F33.
- 21 Diaz B, Castellsagué M, Ferrer E, F Xavier Bosch, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*. 2010; 212: 1789-99.
- 22 GM Clifford, JS Smith, T Aguado, S Franceschi. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;89:101-5.
- 23 GM Clifford, JS Smith, M Plummer, N Munoz, S Franceschi. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;88:63-73.
- 24 JS Smith, L Lindsay, B Hoots, J Keys, S Franceschi, R Winer, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007;121:621-32.
- 25 GM Clifford, RK Rana, S Franceschi, JS Smith, G Gough, JM Pimenta. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1157-64.
- 26 N Munoz, F Mendez, H Posso, M Molano, AJ van den Brule, M Ronderos, et al. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis* 2004;190:2077-87.
- 27 Centers for Disease Control and Prevention. Genital HPV Infection—CDC Fact Sheet. Centers for Disease Control and Prevention. 2004.
- 28 Franceschi S, Herrero R, Clifford GM, Snijders PJ, Arslan A, Anh PT, et al. Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. *Int J Cancer* 2006;119:2677-84.
- 29 Giuliano AR, Harris R, Sedjo RL, et al. Incidence, Prevalence, and Clearance of Type-Specific Human Papillomavirus Infections: The Young Women's Health Study. *J Infect Dis* 2000;3:462-9.
- 30 Moscicki A.B, Schiffman M., Burchell E., Albero G., Giuliano A., Goodman M, Kjaer S., Palefsky J., Updating the Natural History of Human Papillomavirus and Anogenital Cancers, *Vaccine*, Volume 30, S5, F24-F33,
- 31 Franceschi S, Herrero R, Clifford GM, Snijders PJ, Arslan A, Anh PT, et al. Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. *Int J Cancer* 2006;2677-84.
- 32 Clifford GM, Goncalves MA, Franceschi S; for the HPV and HIV Study Group. Human papillomavirus types among women infected with human immunodeficiency virus: a meta-analysis. *AIDS* 2006; 20:2337-44.
- 33 De Sanjosé, Silvia, et al. "Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis." *Lancet Inf Dis* 2007;7:453-59.
- 34 JM Palefsky, ML Gillison, HD Strickler. Chapter 16: HPV vaccines in immunocompromised women and men. *Vaccine* 2006; 24: S140-6.
- 35 Denny L. A, Franceschi S, deSanjose S, Heard I, Moscicki AB, Palefsky J. Human papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression. *Vaccine* 2012;30:F168-74.
- 36 Wellings K, Collumbien M, Slaymaker E, Singh S, Hodges Z, Patel D, et al. Sexual behaviour in context: a global perspective. *Lancet* 2006;368:1706-28.
- 37 MANHART, Lisa E.; KOUTSKY, Laura A. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia?: A meta-analysis. *Sexually Transmitted Diseases* 2002;29:725-735.
- 38 RL Winer, JP Hughes, Q Feng, S O'Reilly, NB Kiviat, KK Holmes, et al., et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006;354:2645-54.
- 39 X Castellsague, FX Bosch, N Munoz, CJ Meijer, KV Shah, S De Sanjose, et al., et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med* 2002;346:1105-12.
- 40 Andrae B, Kemetli L, Sparen P, Silfverdal L, Strander B, Ryd W, Dillner J, Tornberg S. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:622-9.
- 41 Lowndes, C. M. Vaccines for cervical cancer. *Epid Infec* 2006;134:1-12.
- 42 Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, Jansen KU. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002;347:1645-51.
- 43 J Zhou, XY Sun, DJ Stenzel, IH Frazer. Expression of vaccinia recombinant HPV 16 L1 and L2 ORF

- proteins in epithelial cells is sufficient for assembly of HPV virion-like particles. *Virology* 1991;185:251-7.
- 44 World Health Organization. Human papillomavirus vaccines. WHO position paper. *Weekly epidemiological record* 2009;84:118-31.
 - 45 Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KE, Marchant CD, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6: 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006;118:2135-45.
 - 46 Romanowski B. Longterm protection against cervical cancer infection with the human papillomavirus. *Hum Vaccines* 2011;7:161-9.
 - 47 Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KE, Marchant CD, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6: 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006;118:2135-45.
 - 48 Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm C, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007;25:4931-9.
 - 49 LaMontagne, D. Scott, et al. "Immunogenicity of quadrivalent HPV vaccine among girls 11 to 13 years of age vaccinated using alternative dosing schedules: results 29 to 32 months after third dose." *J Infect Dis* 2013;208:1325-34.
 - 50 De Villiers E-M, Fauquet C, Broker TR, Bernard H-U, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004;324:17-27.
 - 51 De Vincenzo, R., Ricci, C., Conte, C., & Scambia, G. HPV vaccine cross-protection: Highlights on additional clinical benefit. *Gynecol Oncol* 2013;130:642-51.
 - 52 Rositch AF, Hudgens MG, Backes DM, et al. Vaccine-relevant human papillomavirus (HPV) infections and future acquisition of high-risk HPV types in men. *J Infect Dis* 2012;206:669-77.