

Vacuna contra el virus del papiloma humano

WILSON FERNANDO HERNÁNDEZ¹
JAIRO HERNÁN GONZÁLEZ¹

Resumen

Uno de los pilares en el quehacer diario de la medicina familiar, es la realización de diferentes actividades preventivas encaminadas al control o a la reducción del daño de diferentes entidades que causan un impacto en la salud pública. El garantizar que cada persona reciba el esquema de vacunación pertinente de acuerdo con su perfil de riesgo y el ofrecer nuevos productos para la protección de su salud, es responsabilidad del cuerpo médico. La presente revisión pretende difundir los conceptos actuales sobre la vacunación contra el virus del papiloma humano y proporcionar los elementos teóricos necesarios para que los pacientes reciban información precisa al respecto.

Palabras clave: virus papiloma humano, vacunación, cáncer de cuello uterino.

Title

Vaccine against human papillomavirus

Abstract

For family physicians one of the pillars in the daily work, is knowledge of the various tools in preventing entities with public health impact. This revision aims to disseminate new concepts on the vaccination for human papillomavirus. We hope that this information will be useful to different teams of health that daily should provide advice to their patients.

Key words: vaccination, human papilloma virus, cervical cancer.

1. Residentes II año, especialización en Medicina Familiar, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.

Recibido: 26-09-2008

Revisado: 20-01-2009

Aceptado: 25-02-2009

Introducción

Uno de los descubrimientos más importantes en la investigación etiológica del cáncer de cuello uterino en los últimos 25 años, ha sido la demostración de que la infección persistente con ciertos genotipos del virus del papiloma humano es necesaria para el desarrollo de esta entidad. Desde este punto de vista, se puede afirmar que el cáncer de cuello uterino es el resultado de una infección viral no resuelta y, por tanto, la vacunación profiláctica se considera una estrategia de prevención primaria[1].

La reciente comercialización de la vacuna contra el virus del papiloma humano en Colombia, crea la necesidad de revisar la información actualmente disponible sobre su efectividad, su perfil de seguridad y sus indicaciones, con el propósito de hacer recomendaciones para su uso racional en la población colombiana.

Conceptos generales

El virus del papiloma humano es un virus ADN de doble cadena, de la familia Papillomaviridae, en cuya cápside viral en icosaedro se encuentran dos proteínas: L1 y L2. El ciclo de infección del virus comienza cuando las partículas infecciosas alcanzan la capa basal del epitelio, donde se unen a las células y las penetran. Estos virus están perfectamente adapta-

dos a su tejido huésped natural y activan la maquinaria celular en beneficio propio[2]. Existen más de 100 tipos clasificados molecularmente, de los cuales, 40 son capaces de infectar el aparato genital. De acuerdo con el riesgo de asociación con cáncer de cuello uterino, los tipos se pueden clasificar en dos grandes grupos[3]: de alto riesgo (virus 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 82, 26, 53 y 66) y de bajo riesgo (virus 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 62, 72 y 81).

A nivel mundial, los tipos 16 y 18 son la causa de 70% de los cánceres de cuello uterino, mientras que los tipos 6 y 11 son responsables de 90% de las lesiones de ano y de genitales. Los tipos 16, 18, 45, 59 y 35 están presentes en 96% de los adenocarcinomas de cuello uterino[4].

La infección por el virus del papiloma humano es una de las enfermedades de transmisión sexual más comunes. Su prevalencia aumenta con la edad, y presenta un pico máximo hacia los 20 años y una disminución importante después de los 30. A pesar de su alta prevalencia, la mayoría de las infecciones son transitorias y bien delimitadas. El factor de riesgo más constantemente encontrado en todos los estudios, ha sido el número de compañeros sexuales: las mujeres entre 18 y 25 años con un solo compañero sexual tienen 14,3% de riesgo de infección, en comparación con 22,3%

de aquéllas con dos compañeros sexuales y 31,5% de mujeres infectadas quienes reportaron tener más de tres parejas[5-7]. En un estudio longitudinal realizado en Inglaterra, en el cual se hizo seguimiento a 242 mujeres que habían tenido un solo compañero sexual, el riesgo de adquirir la infección fue de 46% (IC95% 28-64) a los tres años de inicio de la actividad sexual, y el tiempo medio entre la primera relación sexual y la detección de la infección fue tan sólo de tres meses[8].

La mayoría de las mujeres que se infectan con el virus presentan solamente una infección transitoria, ya que el 70% de las infecciones se resuelven en un año y el 90%, en dos. La persistencia por más de dos años aumenta 800 veces la probabilidad de desarrollar lesiones cervicales de alto grado y la progresión de una infección persistente a cáncer invasivo toma en promedio 15 años[9, 10].

Igualmente, es importante saber que la presencia de infección persistente por ciertos tipos virales es necesaria, aunque insuficiente, para el desarrollo de cáncer de cuello uterino[11].

En Colombia, el Instituto Nacional de Cancerología, en colaboración con la *International Agency for Research on Cancer* (IARC), inició un estudio de cohorte en Bogotá, a comienzos de

los años noventa, sobre la historia natural de la infección por el virus del papiloma humano, en un grupo de 1.845 mujeres con edades comprendidas entre los 13 y los 85 años, con citología normal y seguimiento por 5 años en promedio. La prevalencia de la infección fue de 14,9%; la incidencia según la edad mostró una curva bimodal para los tipos de alto riesgo, con un pico en mujeres de 15 a 19 años (17%), y un aumento alrededor de los 55 años (5,5%). El virus del papiloma humano 16 fue el tipo más frecuente (16%), seguido por el 58, el 18 y el 45. El 51% de las infecciones fueron simples y las infecciones múltiples fueron más comunes en mujeres jóvenes. Aparte de la edad, del número de compañeros sexuales y del uso de anticonceptivos orales, ningún otro factor de riesgo se relacionó con la infección. Durante el seguimiento, se observó que 7% de las infecciones por virus del papiloma humano persistían a los 5 años[12, 13].

Vacunas disponibles en Colombia

Actualmente, hay dos tipos de vacunas disponibles en Colombia: Gardasil[®], vacuna cuadrivalente contra los tipos virales 6, 11, 16 y 18 que incorpora aluminio como adyuvante, y Cervarix[®], vacuna bivalente contra los tipos 16 y 18 que contiene ASO₄ (hidróxido de aluminio y monofosforil lípido A desacetilado), un adyuvante que ha demostrado, hasta el momen-

to, reforzar la capacidad de producción de anticuerpos en las mujeres vacunadas[14, 15].

La vacunación consiste en la aplicación de tres dosis intramusculares. La vacuna cuadrivalente se administra en un esquema de 0, 2 y 6 meses, mientras que la bivalente se administra en un esquema de 0, 1 y 6 meses[16].

En 2004, Harper y colaboradores publicaron los primeros resultados de los estudios de fase II de la vacuna bivalente en mujeres con edades comprendidas entre los 15 y los 25 años, en los Estados Unidos, Canadá y Brasil. Después de un seguimiento de 27 meses, la eficacia en la prevención de la infección fue de 100% (IC95% 47,0-100) y, de 92,9%, en la prevención de anormalidades citológicas (IC95% 70,0-98,3). El seguimiento a 4,7 años verificó una eficacia de 94,3% (IC95% 63,2-99,9) en la protección contra la infección persistente y una eficacia de 100% (IC95% 4,24-100) contra cualquier tipo de neoplasia epitelial de cuello uterino[17, 18].

En julio de 2007, se publicaron los resultados preliminares de un estudio de fase III sobre la eficacia de la vacuna bivalente, en el que se hizo seguimiento a una población de 18.664 mujeres con edades comprendidas entre los 15 y los 25 años, de países de Europa, Asia, Latinoamérica y

Norteamérica. La eficacia en prevenir neoplasias epiteliales de alto grado de cuello uterino fue de 100% (IC95% 74,2-100). También, se demostró protección cruzada de 59,9% contra infección persistente por virus del papiloma humano tipo 45 (IC95% 2,6-85,2), tipo 31 (36,1%) (IC95% 0,5-59,5) y tipo 52 (31,6%) (IC95% 3,5-51,9), y 27,1% de protección para infección persistente por 12 virus oncogénicos no vacunados (IC95% 0,5-46,8)[19].

El estudio FUTURE II evaluó la eficacia de la vacuna cuadrivalente para prevenir la neoplasia epitelial de cuello uterino grados 2 y 3, el adenocarcinoma *in situ* o cáncer invasivo por los tipos virales 16 y 18, con seguimiento a tres años en 12.167 mujeres con edades entre 15 y 26 años. La eficacia en prevenir cualquier tipo de lesión de alto grado fue de 98% (IC 95% 86-100).

El análisis combinado de cuatro estudios que evaluaron la eficacia de la vacuna cuadrivalente para prevenir neoplasias epiteliales grados 2 y 3, adenocarcinoma *in situ* o cáncer invasivo por los tipos 16 y 18, ratificó la alta efectividad de la vacuna: 98% en neoplasia epitelial de alto grado de cuello uterino y adenocarcinoma *in situ*; la eficacia fue menor (44%) en mujeres quienes ya tenían infección por estos tipos virales antes de la primera aplicación de la vacuna. Aunque

el periodo de seguimiento fue relativamente corto, los estudios anteriores de fase II no hallaron evidencia de disminución de la inmunidad ni disminución de la eficacia en periodos de seguimiento de 28 a 30 meses[20].

Los estudios publicados, que incluyeron miles de mujeres de muchos países (FUTURE I y 2, y PATRICIA), corroboraron el alto perfil de seguridad de estas vacunas. La duración del efecto más allá de 5 años permanece desconocida, lo mismo que la eficacia en mujeres que han tenido más de 5 compañeros sexuales y mujeres positivas para el virus de la inmunodeficiencia humana[21].

A la luz de la evidencia actual, los dos tipos de vacunas disponibles son igualmente efectivas en la prevención de lesiones de cuello uterino, poseen un perfil de seguridad alto y tienen efectos colaterales menores; los estudios utilizados para valorar estos desenlaces son homogéneos, tanto en la edad de aplicación de la vacuna como en el tiempo de duración del efecto. Considerando lo anterior, el costo y la disponibilidad en el mercado podrían ser los puntos clave para seleccionar la vacuna que se va a utilizar.

Edad óptima de vacunación

La edad óptima de vacunación ha sido un punto de discusión en el mundo científico. Aproximadamente, 20%

a 25% de las mujeres sexualmente activas son positivas para anticuerpos contra diversos tipos del virus del papiloma humano después de tres años de seguimiento. La detección acumulada a 2,2 años del virus en mujeres sexualmente activas, es de 59% a 82%[22]. Más aún, los tipos 16 y 18 son los agentes más comunes en mujeres jóvenes sexualmente activas[23].

Lo anterior hace que la edad de inicio de la actividad sexual sea muy relevante para definir el momento de comenzar la vacunación. La edad en la cual se inicia la actividad sexual varía entre diferentes ciudades y culturas, y existe una notable variabilidad entre regiones de un mismo país. Sin embargo, los datos disponibles demuestran que la edad de la primera relación sexual ha venido disminuyendo progresivamente. En Colombia, el 54% de los jóvenes inician la actividad sexual antes de los 18 años de edad y, entre éstos, el 24% inicia la actividad sexual entre los 11 y los 15 años. Los datos recientes indican que uno de cada 13 estudiantes de bachillerato entre 10 y 12 años, ha tenido relaciones sexuales. Además, también se estima que la respuesta inmunológica es mayor en adolescentes entre los 9 y los 15 años (1,7 a 2,5 veces)[24-26].

Desde la perspectiva de la salud pública, no hay duda de que la población objetivo para la vacunación contra el virus debe ser aquella que no ha

iniciado la actividad sexual. En este sentido, resulta racional realizar la vacunación entre los 9 y los 14 años de edad[27].

La valoración del impacto real que la vacunación pueda tener a nivel de la población, sobre las lesiones de alto grado y sobre la incidencia del cáncer de cuello uterino, está por documentarse. Con los datos disponibles, se proyecta que, si se vacunaran las mujeres a la edad de 12 años, tardaríamos, al menos, 15 años antes de observar un impacto sobre la incidencia de neoplasias epiteliales de alto grado de cuello uterino y, al menos, 30 años sobre la de cáncer de cuello uterino.

Vacunación en mujeres sexualmente activas o de aquéllas mayores de 26 años

El factor más importante para determinar el impacto de la vacunación en mujeres sexualmente activas, es el estado de infección por los tipos 16 y 18 antes de la vacunación. Aunque existen pruebas serológicas sensibles para detectar anticuerpos, es imposible determinarlos por completo, dado que una parte de los individuos infectados no desarrolla anticuerpos medibles[28]. Muy pocas mujeres en la población general están infectadas con los dos tipos virales presentes en la vacuna y, además, realizar la prue-

ba de detección de anticuerpos en todas las mujeres resulta costoso, lo cual limita el acceso de las mujeres pertenecientes a países en vías de desarrollo. Es por esto que las pruebas de ADN para la detección de anticuerpos contra tipos virales, no están recomendadas antes de la vacunación en mujeres sexualmente activas, en las que se sabe que la vacuna tiene una eficacia menor a la encontrada en mujeres sin actividad sexual (31,2% para mujeres con anticuerpos positivos)[29].

Los estudios de fases 2 y 3 sobre las vacunas bivalente y cuadrivalente incluyen mujeres menores de 26 años, por lo cual no se puede sustentar la eficacia de la vacunación en mujeres mayores. Con base en resúmenes de conferencias internacionales recientes[30], la vacuna parece tener eficacia en mayores de 26 a 45 años que no han iniciado la vida sexual o aquéllas que no han sido previamente infectadas con virus 16 ó 18[31].

Vacunación y tamización para cáncer de cuello uterino

La implementación de la citología como prueba de tamización ha mostrado una dramática reducción en la mortalidad por cáncer cuello uterino en las naciones desarrolladas[32]. La sensibilidad y la especificidad de la citología varían ampliamente en los estudios realizados en todo el mundo.

En un metanálisis de 94 estudios, la sensibilidad fue de 30% a 67% y la especificidad estuvo entre 86% y 100%. En la mayoría de las mujeres que desarrollan cáncer de cuello uterino, nunca se ha hecho tamización o ésta ha sido inadecuada[33]. El éxito de la citología cérvico-uterina consiste en la realización periódica de la prueba, dado que la historia natural del cáncer de cuello uterino ha mostrado tener una progresión lenta. Sin embargo, la citología realizada con altos estándares de calidad resulta siendo costosa en términos absolutos y puede no necesariamente ser la opción más costo-efectiva[34]. Se ha encontrado que las pruebas de detección de ADN del virus del papiloma humano de los tipos 16 y 18 asociados con cáncer de cuello uterino son sensibles pero poco específicas comparadas con la tamización mediante citología cérvico-vaginal[35, 36]. La prueba de detección de anticuerpos contra el virus del papiloma humano es una opción para el inicio de la tamización de cáncer de cuello uterino en mujeres mayores de 30 años; en mujeres de menor edad la tamización conduciría a un sustancial incremento en pruebas de confirmación y remisiones a servicios especializados[37].

Las guías actuales de manejo han propuesto, aunque con algunas excepciones, el uso de pruebas de ADN para la detección de anticuerpos contra el virus, como una opción para la

tamización de cáncer de cuello uterino en mujeres mayores de 30 años[38-41].

La tamización utilizando dichas pruebas es una alternativa promisoría que debe analizarse en el contexto de los programas preventivos a nivel regional[42]. Algunas guías que proponen estrategias de tamización diferentes, deben tener en cuenta la eficiencia de las pruebas (sensibilidad y especificidad), la frecuencia de la tamización y la edad de inicio, para minimizar el riesgo de la población según el área geográfica en particular[43].

Según los resultados del estudio ARTISTIC, la vacunación reduce en 45% el número de mujeres con citología anormal con hallazgos moderados a graves, pero sólo en 7% el de mujeres con hallazgos anormales leves. La gran mayoría de lesiones de bajo grado y algunas de alto grado, ocurrirían en mujeres vacunadas sexualmente activas[44].

En los países desarrollados, la inclusión de la prueba del virus del papiloma humano en los programas de tamización es costo-efectiva en la medida que se acompañe de la citología cérvico-vaginal periódica en mujeres mayores de 30 años. Para los países en desarrollo, es necesario, primero, establecer programas organizados de tamización que garanticen una adecuada cobertura y el acceso tanto

a la confirmación diagnóstica como a las diferentes opciones de tratamiento[45].

No se espera que los programas de tamización desaparezcan como consecuencia de la existencia de programas masivos de vacunación contra el virus del papiloma humano, entre otras razones, porque las vacunas no brindan protección contra todos los tipos oncogénicos del virus y por la ausencia de efecto protector en mujeres ya infectadas[46]. No obstante, para los programas de tamización basados en la citología es posible que haya una reducción significativa de ASCUS (*Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*) y de lesiones de bajo grado en el corto plazo por la estrecha relación de estos diagnósticos con la infección por VPH (cualquier VPH, 55% a 60% en ASCUS, y 90% en lesiones de bajo grado; VPH 16 ó 18, 20% a 30%); a largo plazo, habrá una reducción en el valor diagnóstico positivo de la citología, por disminución de la prevalencia de lesiones (aumento de falsos positivos), y una reducción en la sensibilidad, por disminución de la capacidad de diagnosticar lesiones (aumento de falsos negativos)[47].

Vacunación en hombres

Algunos estudios muestran tasas similares de seroconversión en adoles-

centes masculinos después de la vacunación en comparación con mujeres de edades similares[48]. Los modelos matemáticos sugieren que hay poca ventaja en vacunar hombres, si el cubrimiento de la vacunación en mujeres excede el 70%[49]. Además, según la relación costo-efectividad, los estudios indican que la prioridad para la reducción del cáncer de cuello uterino debe ser la vacunación en mujeres[50]. En el momento actual, no hay suficiente información sobre la historia natural de la infección en hombres y no existen datos de la eficacia de la vacunación en ellos.

Costos de la vacunación

Utilizando un modelo matemático y bajo condiciones óptimas, Kim y Goldie hallaron que la vacunación en Estados Unidos es costo-efectiva en menores de 21 años, con una mayor efectividad en preadolescentes. Por encima de los 21 años, la vacuna no resultó ser costo-efectiva[51].

Los factores con mayor influencia sobre la relación costo-efectividad son el precio de la vacuna y el del programa para llegar a los adolescentes. En un análisis realizado en una población de Brasil, se halló que, a un costo de US\$ 100 por dosis, la vacunación no sería costo-efectiva en comparación con la tamización con citología cérvico-vaginal. Para los países con un

ingreso per cápita de US\$ 1.000, el costo por dosis debería ser tan bajo como US\$ 1 a US\$ 2 por dosis, para hacer la vacunación costo-efectiva[52]. Sin duda, una de las grandes barreras para la introducción de esta vacuna es su precio[53, 54].

Utilizando los resultados de los estudios obtenidos en 33 países de América Latina y el Caribe, se presentó un modelo matemático para evaluar la costo-efectividad de la vacunación. Si el costo de la vacuna es de US\$ 25, esta estrategia es muy costo-efectiva en todos los 33 países. Para Colombia, con un cubrimiento del 70%, la reducción absoluta del riesgo de cáncer de cuello uterino con la vacunación sería de 49,4% (38,6%-59,0%) y con la estrategia conjunta de tamización y vacunación sería de 67,1% (54,6-68,4%)[55].

En Colombia, en 2007, el Instituto Nacional de Cancerología desarrolló un modelo matemático (modelo Markov) de la historia natural del cáncer de cuello uterino, usando datos locales combinados con datos de la literatura sobre riesgo de cáncer de cuello uterino. Las estrategias incluidas fueron: 1) sin tamización; 2) citología convencional (en el esquema 1-1-3 ó 1-1-1-3), iniciada a los 21 años, y 3) prueba de ADN-VPH (cada tres o cinco años), iniciada a los 30 años. Se incluyeron sólo costos directos. Los desenlaces medidos fueron:

reducción en la mortalidad, años de vida ganados y razones de costo-efectividad con incrementos. Se condujeron análisis de sensibilidad en los parámetros clave del modelo. Se encontró una reducción en la mortalidad de 69% a 81%, según la estrategia de tamización. Comparada con no tamizar, la estrategia con mayor costo-efectividad fue la prueba ADN-VPH cada 5 años (ICER \$ 2'387.054/YLS). La prueba ADN-VPH fue costo-efectiva con costos menores de \$70.000. La efectividad de la tamización fue sensible a la cobertura y, especialmente, al seguimiento. Se concluyó que la tamización es efectiva en reducir la mortalidad por cáncer de cuello uterino[56].

Conclusión

El conocimiento sobre el virus del papiloma humano y su relación con el cáncer de cuello uterino ha avanzado mucho en la última década. Los estudios confirman la efectividad de la vacunación contra el virus del papiloma humano en adolescentes que no han iniciado actividad sexual; la estrategia de vacunación en este tipo de población resulta ser costo-efectiva. A medida que la vacunación esté más disponible, la tamización para el cáncer de cuello uterino debe reformularse para permitir un sinergismo máximo entre citología y detección de anticuerpos ADN contra el virus del papiloma humano. La uti-

lización masiva de la vacunación depende de las políticas de salud pública destinadas a la creación de programas que contemplen su uso en la población en riesgo.

Agradecimientos

Los autores agradecemos la colaboración en la revisión, sugerencias y correcciones que Luz Helena Alba Talero y Raúl Hernando Murillo Moreno hicieron al texto.

Bibliografía

1. Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2008;110:S4-7.
2. Doorbar J. *The papillomavirus life cycle.* J Clin Virol. 2005;32(Suppl.1): S1-15.
3. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, *et al.* International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348:518-27.
4. Castellsagué X, Díaz M, de Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S, Peeling RW, Ashley R, Smith JS, Snijders PJ, Meijer CJ, Bosch FX; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98:303-15.
5. Wright TC, Bosch FX, Franco EL, Cuzick J, Schiller JT, Garnett GP, *et al.* HPV vaccines and screening in the prevention of cervical cancer; conclusions from a 2006 workshop of international experts. *Vaccine.* 2006;24(Suppl.3): 251-61.
6. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine.* 2006;24 (Suppl.1): 15.
7. Manhart LE, Holmes KK, Koutsky LA, Wood TR, Kenney DL, Feng Q, Kiviat NB. *et al.* Human papillomavirus infection among sexually active young women in the United States: implications for developing a vaccination strategy. *Sex Transm Dis.* 2006;33:502-8.
8. Collins S, Mazloomzadeh S, Winter H, Blomfield P, Bailey A, Young LS, *et al.* High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship. *BJOG.* 2002;109:96-8.
9. Collins Y, Einstein MH, Gostout BS, Herzog TJ, Massad LS, Rader JS, *et al.* Cervical cancer prevention in the era of prophylactic vaccines: a preview for gynecologic oncologists. *Gynecol Oncol.* 2006;102:552-62.
10. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 1998;338:423-8.
11. Bosch FX, de Sanjosé S. Human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;31:3-13.
12. Muñoz N, Méndez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJ, Ronderos M, *et al.* Historia natural de la infección por el virus del papiloma humano en una

- cohorte de Bogotá D.C., Colômbia. *Rev Colomb Cancerol*. 2005;9:209-26.
13. Muñoz N, Méndez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJ, Ronderos M, *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.
 14. Schwarz TF, Leo O. Immune response to human papillomavirus after prophylactic vaccination with AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine: improving upon nature. *Gynecol Oncol*. 2008;110(Suppl.1):S1-10.
 15. Einstein MH. Acquired immune response to oncogenic human papillomavirus associated with prophylactic cervical cancer vaccines. *Cancer Immunol Immunother*. 2008;57:443-51.
 16. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Recommendations of the Advisor Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. *MMWR Recomm Rep*. 2007 Mar 23;56(RR-2):1-24.
 17. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, *et al*. GlaxoSmithKline HPV Vaccine Study Group. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2004;364:1757-65.
 18. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, *et al*. HPV Vaccine Study group. 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 randomized control trial. *Lancet*. 2006;367:1247-55.
 19. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, *et al*. HPV PATRICIA study group. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomized controlled trial. *Lancet*. 2007;369:2161-70.
 20. Ault KA. Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma *in situ*: a combined analysis of four randomized clinical trials. *Lancet*. 2007;369:1861-8.
 21. Palefsky J. *Human papillomavirus infection in HIV-infected persons*. *Top HIV Med*. 2007;15:130-3.
 22. Brown DR, Shew ML, Qadadri B, Neptune N, Vargas M, Tu W, Juliar BE, Breen TE, Fortenberry JD. *et al*. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. *J Infect Dis*. 2005;191:182-92.
 23. de Sanjose S, Díaz M, Castellsague X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, Bosch FX. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:453-9.

24. Profamilia. *Encuesta Nacional de Demografía y Salud 2005*. Bogotá: Profamilia; 2005.
25. Ceballos G, Campo A. Prevalencia de relaciones sexuales en estudiantes de secundaria entre 10 y 12 años. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb*. 2006;54:4-11.
26. 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.
27. National Advisory Committee on Immunization (NACI), Statement on human papillomavirus vaccine. Canada Communicable Disease Report. 2007;33:2-15.
28. Stanley M. Immunobiology of HPV and HPV vaccines. *Gynecol Oncol*. 2008;109:S15-21.
29. Wright TC Jr, Bosch FX. Is viral status needed before vaccination? *Vaccine*. 2008;26(Suppl.1):A12-5.
30. Luna J, Saah A, Hood S, Bautista O, Barr E. *Safety, efficacy, and immunogenicity of quadrivalent HPV vaccine (Gardasil) in women aged 24-45*. 24th International Papillomavirus Congress 2007 November 3-9. China: Beijing. 2007.
31. Wright TC Jr, Huh WK, Monk BJ, Smith JS, Ault K, Herzog TJ. Age considerations when vaccinating against HPV. *Gynecol Oncol*. 2008;109:S40-7.
32. Berg A, Atkins D. *Screening for cervical cancer. Recommendations and rationale. Guide to Clinical Preventive Services*. Second edition. US Preventive Services Task Force. Rockville, MD: Agency to Health Care Research and Quality; 2004.
33. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, *et al*. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2000;132:810-9.
34. Kitchener HC, Castle PE, Cox JT. Achievements and limitations of cervical cytology screening. *Vaccine*. 2006;24(Suppl.3):S63-70.
35. Wright Jr TC. *Cervical cancer screening in the 21st century: is it time to retire the PAP smear?* Clin Obstet Gynecol. 2007;50:313-23.
36. Koliopoulos G, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Kyrgiou M, Prendiville W, Paraskeva E. Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis of non-randomized studies. *Gynecol Oncol*. 2007;104:232-46.
37. Kitchener HC, Almonte M, Wheeler P, Desai M, Gilham C, Bailey A, *et al*. ARTISTIC Trial Study Group. HPV testing in routine cervical screening: cross sectional data from the ARTISTIC trial. *Br J Cancer*. 2006;95:56-61.
38. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki AB, Smith RA, Eyre HJ, Cohen C. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *Cancer J Clin*. 2002;52:342-62.
39. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin.

- tin 45: Cervical Cytology Screening. *Obstet Gynecol.* 2003;102:417-27.
40. United States Preventive Services Task Force. Screening for Cervical Cancer, 2003. Consultado: 14 de octubre de 2008 Disponible en: www.preventiveservices.ahrq.gov.
 41. Instituto Nacional de Cancerología (INC). Guía de práctica clínica para la tamización de neoplasias del cuello uterino en mujeres sin antecedentes de patología cervical (preinvasora o invasora) en Colombia. Bogotá: INC; 2007.
 42. Murillo R, Almonte M, Pereira A, Ferrer E, Gamboa O. Cervical cancer screening programs in Latin America and the Caribbean. *Vaccine.* 2008;26:L37-48.
 43. Myers E, Huh WK, Wright JD, Smith JS. The current and future role of screening in the era of HPV vaccination. *Gynecol Oncol.* 2008;109(Suppl.):S31-9.
 44. Sargent A, Bailey A, Almonte M, Turner A, Thomson C, Peto J, *et al.*, ARTISTIC Study Group. Prevalence of type-specific HPV infection by age and grade of cervical cytology: data from the ARTISTIC trial. *Br J Cancer.* 2008;98:1704-9.
 45. Mejía A, Salas W. Costo-efectividad de la detección del virus del papiloma humano en los programas de tamización de cáncer de cuello uterino. *Biomédica.*2008;28:160-72.
 46. Schiffman M. Integration of human papillomavirus vaccination, cytology, and human papillomavirus testing. *Cancer.* 2007;111:145-53.
 47. Murillo R. Vacunación contra el virus del papiloma humano en Colombia. *Rev Colomb Cancerol.* 2006;10:85-97.
 48. Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, Samakoses R, Esser MT, Erick J, *et al.* Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:201-9.
 49. Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:28-41.
 50. Kim JJ, Andres-Beck B, Goldie SJ. The value of including boys in an HPV vaccination programme: a cost-effectiveness analysis in a low-resource setting. *Br J Cancer.* 2007;97:1322-8.
 51. Kim JJ, Goldie SJ. Health and economic implications of HPV vaccination in the United States. *N Engl J Med.* 2008;359:821-32.
 52. Agosti JM, Goldie SJ. Introducing HPV vaccine in developing countries -key challenges and issues. *N Engl J Med.* 2007;356:1908-10.
 53. Kaiser J. Latin America. Price is the main barrier to wider use of papillomavirus vaccine. *Science.* 2008;320:860.
 54. Kim JJ, Lewis M, Goldie SJ, García P, Winkler J, Ruiz-Matus C, *et al.* Human papillomavirus vaccine policy and delivery in Latin America and the Caribbean. *Vaccine.* 2008;26S:L80-7.
 55. Goldie SJ, Díaz M, Constenla D, Alvis N, Kim JJ, Kim SY. Mathematical models of cervical cancer prevention in Latin America and the Caribbean. *Vaccine.* 2008;26S:L59-72.

56. Andrés-Gamboa O, Chicaíza L, García-Molina M, Díaz J, González M, Murillo R, *et al.* Cost-effectiveness of conventional cytology and HPV DNA testing for cervical cancer screening in Colombia. *Salud Pública Mex.* 2008;50:276-
85. Consultado: 21 de octubre de 2008 Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342008000400005&lng=en&nrm=iso. doi: 10.1590/S0036-36342008000400005.