

Vacunación contra el virus del papiloma humano

Vaccination for the Human Papillomavirus

Dr. Wilson Martín Agüero Echeverría¹

RESUMEN

El descubrimiento de que ciertas cepas de alto riesgo de los virus de papiloma humano causan cerca del 100% de cáncer cervical invasivo, disparó una revolución en la investigación de vacunas preventivas del cáncer en cuestión. La infección por el virus del papiloma humano (VPH) produce lesiones epiteliales en la piel genital y no genital, y en las membranas mucosas. A pesar que la mayoría de las infecciones son benignas y autolimitadas, la infección persistente puede llevar a una variedad de situaciones malignas. Gardasil es cuadrivalente, se produce en la levadura *S. cerevisiae* y contiene los tipos 16 y 18, que son los oncogénicos, además de los tipos 6 y 11, los cuales causan cerca del 90% de las verrugas genitales. Cervarix está formulada con un sistema adyuvante propio que induce una respuesta de anticuerpos significativamente mayor y más persistente que los mismos antígenos del virus formulados únicamente con hidróxido de aluminio. Ambas vacunas inducen una fuerte respuesta de anticuerpos en mujeres jóvenes, con virtualmente el 100% de seroconversión. Ninguna de las dos vacunas tiene efecto terapéutico. Es obligación del cuerpo médico de cada país, la evaluación de la eficacia de las campañas de vacunación, así como la eficacia a mediano plazo de la vacuna elegida por nuestro gobierno, dadas las diferencias en lo inherente a la duración de la protección, especialmente para cáncer de cérvix.

Palabras clave: Virus del papiloma humano, cáncer de cuello uterino, prevención, vacunación.

INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de que ciertas cepas de alto riesgo de los virus de papiloma humano causan cerca del 100% de cáncer cervical invasivo, disparó una revolución en la investigación de vacunas preventivas del cáncer en cuestión. Estudios aleatorios controlados, han evaluado la eficacia de 2

ABSTRACT

The discovery that certain strains of high-risk human papillomavirus caused nearly 100% of invasive cancer of the uterine cervix launched a revolution in the investigation of preventative vaccines for the cancer. Infection by the human papillomavirus (HPV) causes genital and non-genital epithelial lesions as well as lesions of the mucous membrane. Although the majority of infections are benign and self-limiting, persistent infection can lead to a variety of malignancies. Gardasil® is quadrivalent; it is produced in *Saccharomyces cerevisiae* yeast, and protects against HPV types 16 and 18, which are oncogenic, as well as types 6 and 11, which cause almost 90% of genital warts. Cervarix® is formulated with a proprietary adjuvant that induces an antibody response significantly greater and more persistent than the antigens of the virus itself formulated with aluminum hydroxide alone. Both vaccines induce a strong antibody response in young women, with almost 100% seroconversion. Neither of the vaccines have a therapeutic effect. The medical community of each country has an obligation to assess the efficacy of vaccination campaigns as well as the efficacy in the medium-term of the vaccine chosen by their governments, given the inherent differences in the duration of protection, especially against cancer of the uterine cervix.

Keywords: Human papillomavirus, cancer of the uterine cervix, prevention, vaccination.

vacunas: Gardasil (cuadrivalente o HPV4 en la literatura anglosajona, que apunta a 2 de los genotipos más carcinogénicos: 16 y 18, así como a dos tipos responsables del más del 90% de las verrugas anogenitales, VPH6 y VPH11) y Cervarix (VPH2 o bivalente, con los serotipos 16 y 18). Los

1. Médico Agregado. Servicio de Infectología. Hospital Central del Instituto de Previsión Social. Coordinador de Pediatría. Centro Médico La Costa. Asunción, Paraguay. E-mail: maraguechev@yahoo.com
Recibido 24/04/2013; Aceptado 10/06/2013

resultados de estos estudios han sido ampliamente divulgados, con una protección serológica casi completa en las poblaciones en estudio, a los 9 años de la implementación de la vacunación.

Mucho del debate actual se funda en cuestiones no del todo entendidas de la historia natural de la infección por el virus de papiloma humano.

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) produce lesiones epiteliales en la piel genital y no genital, y en las membranas mucosas. A pesar que la mayoría de las infecciones son benignas y autolimitadas, la infección persistente por un subgrupo de los más de 150 genotipos de VPH, puede llevar a una variedad de situaciones malignas a nivel epitelial⁽¹⁻³⁾.

El potencial oncogénico del VPH fue demostrado en la década del 70 por Orth⁽⁴⁻⁷⁾, a partir de la epidermodisplasia verruciforme, una rara condición de verrugas no genitales que puede progresar a cáncer de células escamosas. En los 80s, zur Hausen⁽⁸⁻¹⁰⁾ identificó DNA del VPH en la mayoría de los cánceres cervicales, y a posteriori, estudios epidemiológicos confirmaron que virtualmente todos los casos de este tipo de cáncer podrían ser atribuidos a la transmisión sexual de alrededor de 12 tipos oncogénicos de VPH, especialmente los tipos 16 y 18^(9,10).

El cáncer de cuello uterino es la 2a causa de muerte por cáncer en mujeres de nuestro país. Se reconoce actualmente que los genotipos 16 y 18, además de otros tipos de alto riesgo y de escasa frecuencia, intervienen en el origen de cánceres orofaríngeos y anogenitales^(3,4).

La mayor atención sobre la visión preventiva mediante vacunas se ha polarizado en la infección por el VPH.

Las vacunas actualmente disponibles son caras y no llegan a cubrir algunos de los tipos de alto riesgo de VPH. Los esfuerzos en la actualidad, por ende, se enfocan en vacunas de segunda generación, que puedan prevenir la infección y simplificar la logística mediante un espectro mayor de VPH de alto riesgo y/o reducción de los costos finales.

También los esfuerzos en la actualidad se enfocan en las vacunas terapéuticas, pues debido a que las infecciones persistentes preexistentes por el VPH

son comunes, y las vacunas preventivas no son efectivas en las personas con esta condición.

Escenarios clínicos

La infección por el VPH puede ser subclínica o producir lesiones benignas como condilomas (verrugas anales) o condilomas planos cervicales o displasia de bajo grado en el cuello uterino, ano, vulva, vagina o pene. La mayoría de las infecciones son autolimitadas, siendo la regla la desaparición de las lesiones y de la infección entre 6 y 12 meses^(11,12). En algunos pacientes, sin embargo, la infección persiste, y de ser asociada a un tipo de alto riesgo, existe la propensión a displasia y eventualmente cáncer invasivo.

Alrededor del 90% de las verrugas anogenitales son causadas por serotipos de bajo riesgo, especialmente VPH 6 y VPH 11⁽¹³⁾. Así como ocurre con las infecciones por los serotipos de alto riesgo, estas lesiones suelen ser autolimitadas, aunque algunas verrugas persisten por años, y esta persistencia es más frecuente en pacientes con deficiencias de la inmunidad celular. Las formas no oncogénicas del VPH pueden a su vez ocasionar papilomatosis respiratorias recurrentes, una rara condición caracterizada por papilomas en las vías aéreas superiores, a repetición, y que ha demostrado mejor respuesta al tratamiento con cidofovir⁽¹⁴⁾.

Antecedentes preclínicos de las vacunas actuales

Los trabajos pioneros en vacunología referente al VPH datan de los años 80s, cuando se demostró que el virus de papiloma bovino podía ser neutralizado con la inmunización de las vacas por el mismo virus inactivado y purificado⁽¹⁵⁾. Similares resultados se obtuvieron utilizando papilomavirus canino oral, con los que se vacunó a cachorros de la raza beagle. En ellos, la presencia subsecuente de anticuerpos neutralizantes fue suficiente y necesaria para la protección contra la infección viral. Con este hallazgo se tuvo suficiente información para deducir que las vacunas contra el VPH podrían ser efectivas induciendo la formación de anticuerpos neutralizantes y que podría requerirse de la presentación de epítopes de conformación "neutralizante" para proveer protección (la conformación "neutralizante" se refiere a la complementariedad conocida de antígeno-anticuerpo).

Si bien vacunas profilácticas basadas en viriones inactivados o atenuados habían probado ser muy efectivas contra otros virus, como polio y sarampión, esta estrategia no sería exitosa con el VPH, por dos razones. Primero la dificultad en propagar el virus en cultivos celulares lo que reducía la eficacia de la producción de vacunas a gran escala. En segundo lugar, los genomas virales del VPH contienen oncogenes. La posibilidad de carcinogénesis inducida por una vacuna con viriones fue un riesgo muy alto que no justificaba la aplicación de la vacuna a una población de personas jóvenes y sanas, la inmensa mayoría de las cuales no estaba destinada a desarrollar cáncer de cérvix uterino en ausencia de la vacunación. Por ende, la investigación de las vacunas profilácticas contra la infección por VPH se centraron en la fabricación con base a sub-unidades⁽¹⁶⁾.

Las actuales vacunas profilácticas contra VPH están basadas en VLPs (virus-like particles). Las partículas similares a los virus o VPLs por sus siglas en inglés, son no infecciosas a causa que no contienen material genético. La expresión de proteínas estructurales del virus, puede llevar a un autoensamblaje que genere finalmente las VPLs. Las VPLs de las vacunas anti VPH actualmente disponibles se basan en pentámeros autoensamblados espontáneamente, de la proteína mayor de la cápside L1. Las VPLs de VPH se producen en una variedad de células⁽¹⁷⁾, y la producción en una escala clínica se ha llevado a cabo utilizando células de insectos y de *Saccharomyces cerevisiae*, infectadas con baculovirus y con capacidad de producción de la proteínas L1 de forma recombinante. Las VPLs son purificadas por cromatografía, esta purificación implica la disociación en pentámeros, lo que se sigue del reensamblaje en VLPs. Este proceso aumenta la estabilidad estructural, la inmunogenicidad, y además permite la remoción de ácido nucleico que estaba encapsidado durante el ensamblaje intracelular⁽¹⁸⁾. Estas VLPs no son solamente similares a los virus auténticos desde el punto de vista morfológico, sino que inducen altos niveles de anticuerpos neutralizantes contra los viriones después de una dosis baja de vacunación parenteral.

Las dos compañías farmacéuticas que desarrollaron comercialmente las vacunas anti VPH VLPs fueron la GlaxoSmithKline (GSK) y la Merck. Aunque ambas vacunas se basan en partículas autoensambladas de proteínas L1, se diferencian en muchos aspectos.

Gardasil, la vacuna de la Merck, es cuadrivalente, se produce en la levadura *S. cerevisiae* y contiene también los tipos 16 y 18 de VLPs L1, que son los oncogénicos, además de los tipos 6 y 11, los cuales causan cerca del 90% de las verrugas genitales, aunque son considerados no oncogénicos. Esta vacuna contiene un coadyuvante simple de sal de aluminio.

Cervarix está formulada con un sistema adyuvante propio, AS04, que ha demostrado que induce una respuesta de anticuerpos significativamente mayor y más persistente que los mismos antígenos del virus formulados únicamente con hidróxido de aluminio⁽¹⁹⁾.

Ninguna de las dos vacunas contiene preservantes. Ambas se administran por vía intramuscular, en el lapso de 3 meses, a pesar de la variación en el tiempo de administración de la 2a dosis.

Inmunogenicidad

Ambas vacunas inducen una fuerte respuesta de anticuerpos en mujeres jóvenes, con virtualmente el 100% de seroconversión contra los tipos de VPH presentes en cada vacuna. El pico de anticuerpos suele verse al mes de la 3a dosis, seguido por un descenso en 2 logaritmos en los siguientes 2 años.

Eficacia

Se ha examinado la eficacia contra tipos no vacunales para ambas vacunas. Cervarix demostró protección contra HPV31 y HPV33, dos tipos estrechamente relacionados con HPV16, y también contra HPV45, un tipo estrechamente relacionado con el HPV18. Para Gardasil se encontró protección cruzada contra HPV31, si bien la respuesta T fue mucho mayor para Cervarix para este tipo (aparentemente, la protección cruzada brindada es mayor para Cervarix, especialmente para los tipos 31 y 45 de HPV)⁽¹⁹⁾.

La eficacia de Cervarix para la protección contra la infección persistente por VPH16 y VPH18, después de 4 años, fue del 90,5% (5% IC, 82,0-95,6%). En cuanto a la protección brindada por Gardasil contra verrugas genitales, fue de más del 95%.

Ninguna de las vacunas tiene un efecto terapéutico. Ninguna de las dos vacunas previenen la progresión

de carcinomas intraepiteliales CIN 2 o CIN 3 en mujeres que eran portadoras de DNA del VPH al momento de la vacunación⁽²⁰⁾. En los estudios de eficacia, se demostró un título de anticuerpos protectores 2 a 3 veces mayores entre los 9 y los 15 años, versus un grupo de 16 a 26 años.

Coadministración

Junto a la vacuna cuadrivalente (DTP y antipoliomielitis), en un estudio comparativo con la administración por separado, tanto Cervarix como Gardasil fueron seguras y generaron respuestas a cada uno de los antígenos, tanto en la administración conjunta como por separado⁽²¹⁾. Gardasil fue evaluada y se considera segura e inmunogénica con Menactra (antimeningocócica) y antihepatitis B y A^(22,23). Finalmente, la misma Gardasil fue valorada en pacientes de 7 a 12 años de edad, con infección por el VIH, y en hombres infectados con VIH. El perfil de seguridad fue similar al placebo en los pacientes⁽²⁴⁾. La seroconversión fue mayor al 95% para los 4 antígenos de Gardasil.

Mecanismo de protección

Existen varias razones para pensar que los anticuerpos neutralizantes son los efectores primarios, quizá exclusivos, de las vacunas a VLPs. En muchas vacunas antivirales, este tipo de anticuerpos son los efectores de las defensas. En segundo lugar, se verifica una transferencia pasiva de defensas en animales de experimentación sometidos a vacunas antivirales experimentales, a VLPs. En tercer lugar, es poco probable que la citotoxicidad mediada por células tenga un rol en la protección contra el VPH, ya que se sabe por fisiopatología y virología molecular que los viriones de papilomavirus son icosaédricos, desnudos y de ensamblaje nuclear. Por ende, la proteína L1 no se despliega en la superficie celular, en contraste con otros virus.

Ambas vacunas inducen una alta protección contra la enfermedad, aunque Gardasil induce predominantemente una respuesta Th2 y Cervarix una respuesta Th1, por diferencias en los tipos de coadyuvantes^(21,23). Las infecciones por el VPH, involucradas en la carcinogénesis cervical, se encuentran confinadas al epitelio del tracto genital y la vía de llegada del virus no es por diseminación sistémica. Por ende, solamente anticuerpos de la mucosa genital podrían ser mediadores de

protección contra la infección por el VPH y por ende contra el cáncer genital.

Ambas vacunas son suministradas por inyección intramuscular, y por esta ruta no inducen grandes cantidades de IgA secretoria, la cual es el tipo principal de anticuerpos que media las defensas en membranas mucosas, como la vagina. Afortunadamente, las secreciones de mucus cervical contienen grandes cantidades de IgG, la mayor parte de las cuales son transudadas desde el suero. Es posible que la protección sea resultado de exudación directa de anticuerpos séricos en la puerta de entrada en mucosa vaginal, especialmente a nivel de los queratinocitos basales, que se sabe son el sitio de acumulación y latencia del virus⁽²⁵⁾. Se conoce el proceso de entrada a los queratinocitos, y este es precedido por la unión del virus a la membrana basal del epitelio. Se precisa de un traumatismo a este nivel (generado por las relaciones sexuales) y la consecuente exposición de los queratinocitos a las partículas virales infectantes. Este proceso lleva habitualmente varias horas, lo que permite una ventana temporal para la acción neutralizante de los anticuerpos anti L1.

Duración de la protección

Se desconoce. Se tiene sin embargo una visión optimista del punto, con 8,5 años con Cervarix y 5 años con Gardasil. Se verificó un "plateau" después de 2 años de la aplicación de las vacunas

Indicaciones

A. Mujeres jóvenes: las dos vacunas han sido adoptadas en muchos países. La liberación de la aplicación se ha basamentado en los datos de eficacia y seguridad a partir de estudios pivot. En el año 2006, Gardasil fue aprobada por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos de Norteamérica, para su aplicación en pacientes de 9 a 26 años de edad, con el objetivo de prevenir las lesiones genitales externas relacionadas a VPH6, 11, 16 y 18 y cáncer de cérvix. En el año 2009 la misma entidad aprobó el uso de Cervarix para la prevención de carcinoma cervical relacionado a VPH 16 y 18, en mujeres de 9 a 25 años de edad. En algunos países, ambas vacunas son indicadas hasta los 45 años de edad

El grupo etario "blanco" de la vacunación es el de

niñas de 11 a 12 años de edad, donde se asume aún no ha habido actividad sexual, y que tiene una alta respuesta inmunológica a las vacunas.

B. Varones jóvenes: solamente Gardasil es aprobada para su uso en hombres. En el año 2009, con base en estudios de seguridad y en resultados clínicos, se obtuvieron resultados de eficacia del 89% para protección contra los tipos virales de la vacuna y relacionados a verrugas genitales. Fue aprobado en ese año el uso de la vacuna en varones de 9 a 26 años de edad, para la prevención de verrugas genitales. Datos derivados de estudios en hombres que tienen sexo con hombres, demostraron una disminución estadísticamente significativa de cáncer anal, por lo que extendió la indicación a la prevención de esta patología.

C. Mujeres mayores: En países como Australia, las vacunas han sido aprobadas para mujeres de hasta 45 años de edad.

Precauciones y contraindicaciones

No se contraindican en inmunosuprimidos, ya que son vacunas no infectantes. Sin embargo, no se tienen estudios de efectividad en estas poblaciones. En cuanto al embarazo, no se ha demostrado efectos negativos, sin embargo se sugiere no administrarlas hasta que se tengan evidencias más fuertes en cuanto a su perfil de seguridad.

Hipersensibilidad o alergia

Debido a que Gardasil es una vacuna recombinante producida en *S. cerevisiae*, se contraindica en personas con una historia de hipersensibilidad inmediata a levaduras o a cualquier componente de la vacuna⁽²⁶⁾. Cervarix se contraindica en personas con una historia de alergia o hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna. Las jeringas prellenadas de la vacuna bivalente no se deben utilizar en personas con alergia al látex, pues las jeringas tienen látex en la porción terminal del émbolo⁽²⁷⁾.

Efectos adversos

El más frecuentemente reportado es el síncope, que suele verse más frecuentemente en adolescentes y en los primeros 15 minutos de la aplicación de la vacuna cuadrivalente (8,2 por 100.000 dosis)⁽²⁸⁾.

Vacunación en pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana

Las mujeres infectadas con el virus de inmunodeficiencia humana se encuentran en una situación de riesgo significativamente mayor que las no infectadas, para el desarrollo de una infección persistente y posterior progresión a lesiones cervicales precancerosas e invasivas, adicionalmente, la incidencia de cáncer cervical aumenta con la severidad de la inmunodepresión. Por otro lado, la recurrencia de las lesiones precancerosas es común en pacientes con infección por el VIH. Jessica Kahn et al⁽²⁹⁾ publicó recientemente un trabajo en el cual se demuestra que la vacuna cuadrivalente es segura e inmunogénica en pacientes de 16 a 23 años de edad, entre el 2008 y el 2011, midiendo tasas de seroconversión por títulos medios geométricos (GMTs, siglas en inglés) y comparando con controles sanos, utilizando métodos univariados. Las conclusiones señalan que pacientes seronegativas para VPH y sin DNA VPH, las respuestas vacunales fueron similares a las del grupo control, sin mayor tasa de efectos adversos.

Esquemas alternativos de administración

Como mencionábamos antes, el plateau para ambas vacunas se tiene a los 2 años del inicio del esquema. Sin embargo, estudios de seguimiento de inmunogenicidad se han llevado a cabo con esquemas alternativos, lo que tendría implicancias para países subdesarrollados. Un estudio llevado a cabo en Vietnam, midió la respuesta inmunológica fundamentada en niveles de anticuerpos séricos, utilizando 3 métodos alternativos de calendariación de la vacuna Gardasil (0, 3, 9 meses; 0, 6 y 12 meses; 0, 12 y 24 meses), en adolescentes. La inmunogenicidad demostrada con los 3 esquemas cumplió criterios de no-inferioridad en comparación con el esquema clásico, para los 4 serotipos incluidos en la vacuna. Los resultados de este estudio inclusive sugieren que dos dosis, en esquema 0, 12 meses, podrían brindar una protección similar. Estas evidencias que apoyan una flexibilidad en la dosificación, son de importancia al valorar campañas de salud pública⁽³⁰⁾.

Posibilidad de reemplazo de serotipos

De acuerdo con principios básicos de ecología, si existiera competencia entre 2 o más tipos diferentes

de VPH por la ocupación de un nicho ecológico referente a la infección natural, la eliminación de un tipo llevaría al incremento en la expresión del competidor. Existen varias aproximaciones diagnósticas para determinar si existe esta tendencia epidemiológica, como por ejemplo la construcción de curvas de Kaplan-Meier y modelos de Cox para evaluar la adquisición secuencial y el clearance de tipos diferentes de VPH. En un estudio publicado el año pasado, se pudo evidenciar que no existen indicaciones de que los prerrequisitos biológicos para el reemplazo de serotipos estén presentes en el campo del VPH. Más aun, la protección cruzada demostrada entre los serotipos vacunales y la mayoría de los serotipos oncogénicos aleja esta posibilidad, e incluso el reemplazo por serotipos no oncogénicos o con menor potencial oncogénico determinaría un saldo positivo a mediano o largo plazo. De todos modos, ante la aparición de esta tendencia, las siguientes generaciones de vacunas deberían de incluir estos serotipos o tener otras aproximaciones profilácticas⁽³¹⁾.

Vacunas de segunda generación

Existe la necesidad de contar con vacunas de segunda generación, de bajo costo y de aplicación masiva que permitan disminuir sensiblemente el número de carcinomas cervicales en la población.

En este contexto es de vital importancia desarrollar una vacuna alternativa de segunda generación, efectiva y de bajo costo, que pueda ser incluida dentro de los planes generales de vacunación en países de nuestra región. En Argentina, se ha desarrollado un protocolo de obtención de VLPs a partir de la expresión recombinante de la proteína L1 en bacterias. Mediante la utilización de procesos químicos y enzimáticos, la proteína L1 producida se ensambla en VLPs que han demostrado ser altamente inmunogénicas. Mediante esta tecnología se pueden obtener VLPs de distintas cepas de HPV tanto de alto como de bajo riesgo, lo cual permitiría la generación de una vacuna protectora contra múltiples cepas de papilomavirus. Es importante destacar que una vacuna de segunda generación debería ser polivalente e incluir otras cepas de HPV, además de la 16 y 18, ya que un 20% de los carcinomas cervicales son causados por otras cepas de alto riesgo⁽²⁵⁾.

El mecanismo de ensamblado de una VLP es

extremadamente complejo, considerando que es una supra-estructura proteica que está compuesta por unos 2.8 millones de átomos que deben ordenarse correctamente en el espacio para adoptar una estructura definida. Sólo basta compararla, como ejemplo, con los 21 átomos de la aspirina, para comprender la magnitud del problema desde el punto de vista atómico-molecular. Las VLPs obtenidas mediante este novedoso procedimiento han demostrado ser morfológicamente e inmunogénicamente idénticas a las VLPs que componen las vacunas comerciales pero con un costo de producción estimado que permitiría obtener vacunas a precios sensiblemente menores a los actuales. Asimismo, las VLPs producidas en bacterias han demostrado ser comparables en cuanto a pureza, estabilidad y características fisicoquímicas, con las VLPs producidas en células eucariotas⁽³²⁾.

Implementación de vacunas en un sistema de salud pública

Este punto es de interés social y a la vez de resaltar en este artículo de revisión, pues se ha demostrado un mejor cumplimiento de las metas de vacunación realizando vacunaciones en las escuelas, como se implementó en Paraguay en el 2012 y 2013. En un estudio llevado a cabo en Brasil⁽³³⁾, fueron enroladas niñas que asistían en forma regular a escuelas públicas y privadas, previa entrevista con los padres una semana antes del inicio del esquema vacunal, a fin de clarificar las dudas y explicar los detalles del proyecto. En este caso se administró la vacuna cuadrivalente en esquema 0, 2 y 6 meses. El 96% (1513 de 1574) de las niñas fueron vacunadas. La principal causa para evitar la participación de las niñas fue el miedo a preconceptos injustificados pero que tuvieron tierra fértil en la población en general, inherentes a relacionamientos injustificados con una supuesta esterilidad secundaria a la vacunación. Este estudio demostró que la estrategia de comprometer a los centros estudiantiles en esta medida de salud pública tiene un alto rendimiento.

Reflexión final

La importancia de la vacunación contra el virus del papiloma humano es de notoria relevancia, como medida de salud pública que permitirá disminuir en el mediano plazo la tasa de incidencia del cáncer de cuello de útero. Debe tenerse en cuenta que existe una competencia comercial instalada desde el

momento de la creación de dos diferentes vacunas, que fueron lanzadas al mercado mundial en forma casi simultánea. Es obligación del cuerpo médico de cada país, la valoración y revaloración de la eficacia de las campañas de vacunación, en nuestro caso, con el sistema de aplicación de vacunas en los centros de estudios secundarios del país. Por otro lado, pareciera ser de importancia la diferencia encontrada en ciertos estudios a favor de la protección cruzada brindada por la vacuna

bivalente, característica a considerar ya que hemos adoptado la cuadrivalente en el esquema nacional. La valoración sistemática de la evidencia científica, sin dejar de observar posibles sesgos y relativizando los resultados de estudios que sean auspiciados por cada una de las compañías con las patentes respectivas, permitirá escoger el esquema más adecuado a la prevención de un flagelo que ha azotado a nuestra población femenina desde siempre.

REFERENCIAS

1. Durst M, Gissman 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 U S A*. 1983;80(12):3812-15.
2. Walboomers JM, Jacobs MC, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189(1):12-19.
3. Kimbauer 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.
4. Orth G, Jeanteur P, Croissant O. Evidence for and localization of vegetative viral DNA replication by autoradiographic detection of RNA-DNA hybrids in sections of tumors induced by Shope papilloma virus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1971;68(8):1876-80.
5. Favre M, Orth G, Croissant O, Yaniv M. Human papillomavirus DNA: physical map. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1975;72(12):4810-14.
6. Favre M, Breitburd F, Croissant O, Orth G. Chromatin-like structures obtained after alkaline disruption of bovine and human papillomaviruses. *Virol*. 1977;21(3):1205-59.
7. Favre M, Orth G, Croissant O, Yaniv M. Human papillomavirus DNA: physical mapping of the cleavage sites of *Bacillus amyloliquefaciens* (BamI) and *Haemophilus parainfluenzae* (HpaII) endonucleases and evidence for partial heterogeneity. *J Virol*. 1977;21(3):1210-14.
8. zur Hausen H. Human genital cancer: synergism between two virus infections or synergism between a virus infection and initiating events? *Lancet*. 1982;2(8312):1370-72.
9. Gissmann L, Wolnik L, Ikenberg H, Koldovsky U, Schnürch HG, zur Hausen H. Human papillomavirus types 6 and 11 DNA sequences in genital and laryngeal papillomas and in some cervical cancers. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1983;80(2):560-63.
10. Durst 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 U S A*. 1983;80(12):3812-15.
11. Gravitt PE. Evidence and impact of human papillomavirus latency. *Open Virol J*. 2012;6:198-203.
12. Johnson HC, Elfstrom KM, Edmunds WJ. Inference of type-specific HPV transmissibility, progression and clearance rates: a mathematical modelling approach. *PLoS One*. 2012;7(11):e49614.
13. VU LT. High-risk and multiple human papillomavirus infections among married women in Can tho, Viet Nam. *Western Pac Surveill Response J*. 2012;3(3):57-62.
14. Lindsay F, Bloom D, Pransky S, Stabley R, Shick P. Histologic review of cidofovir-treated recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2008;117(2):113-17.
15. Gravitt PE. The known unknowns of HPV natural history. *J Clin Invest*. 2011;121(12):4593-99.
16. Schiller J, Lowy D, Markowitz L. Human papillomavirus vaccine. En: Plotkin S, Orenstein W, Offit P (Eds). *Vaccines: expert consult*. 6th ed. USA: Elsevier; 2012.p.235.
17. Joshi H, Lewis K, Singharoy A, Ortoleva PJ. Epitope engineering and molecular metrics of immunogenicity: a computational approach to VLP-based vaccine design. *Vaccine*. 2013. pii: S0264-410X(13)01066-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.07.075. [Epub ahead of print]

18. Granadillo M, Batte A, Lugo VM, Musacchio A, Bequet-Romero M, Betancourt L, et al. Expressin, purification and characterization of a recombinant fusion protein based on the human papillomavirus 16 E7 antigen. *Springerplus*. 2013;2(1):12. Epub 2013 Jan 12.
19. Einstein MH, Baron M, Levin MJ. Comparison of the immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 vaccine and the HPV 6/11/16/18 vaccine for oncogenic non-vaccine types HPV-31 and HPV-45 in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin*. 2011;7(12):1359-73.
20. Chesson HW, Ekqueme DU, Saraiya M, Dunne EF, Markowitz LE. Estimates of the timing of reductions in genital warts and high grade cervix intraepithelial neoplasia after onset of human papillomavirus (HPV) vaccination in the United States. *Vaccine*. 2013;31(37):3899-905.
21. Garcia-Sicilia J, Schwarz TF, Carmona A, Peters K, Malkin JE, Tran PM, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine coadministered with combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus vaccine to girls and young women. *J Adolesc Health*. 2010;46(2):142-51.
22. Leroux-Roels G, Haelterman E, Maes C, Levy J, De Boever F, Licini L, et al. Randomized trial of the immunogenicity and safety of the Hepatitis B vaccine given in an accelerated schedule coadministered with the human papillomavirus type 16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine. *Clin Vaccine Immunol*. 2011;18(9):1510-18.
23. Pedersen C, Breindahl M, Aggarwal N, Berglund J, Oroszlán G, Silfverdal SA, et al. Randomized trial: immunogenicity and safety of coadministered human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine and combined hepatitis A and B vaccine in girls. *J Adolesc Health*. 2012;50(1):38-46.
24. Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, Stier EA, Goldstone SE, Berry JM, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1 infected men. *J Infect Dis*. 2010;202(8):1246-53.
25. Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):S11-25.
26. Badiu I, Geuna M, Heffler E, Rolla G. Hypersensitivity reaction to human papillomavirus vaccine due to polysorbate 80. *BMJ Case Reports*. 2012; doi:10.1136/bcr.02.2012.5797.
27. Erlewyn-Lajeunesse M, Hunt LP, Heath PT, Finn A. Anaphylaxis as an adverse event following immunisation in the UK and Ireland. *Arch Dis Child*. 2012;97(6):487-90.
28. Naleway AL, Gold R, Drew L, Riedlinger K, Henninger ML, Gee J. Reported adverse events in young women following quadrivalent human papillomavirus vaccination. *J Womens Health (Larchmt)*. 2012;21(4):425-32.
29. Kahn JA, Xu J, Kapogiannis BG, Rudy B, Gonin R, Liu N, et al. Immunogenicity and Safety of the Human papillomavirus 6, 11, 16, 18 Vaccine in HIV-Infected young women. *Clin Infect Dis*. 2013;57(5):735-44. doi: 10.1093/cid/cit319. Epub 2013 May 10.
30. Lamontagne DS, Thiem VD, Huong VM, Tang Y, Neuzil KM, 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 Jul 30. [Epub ahead of print].
31. Tota JE, Ramanakumar AV, Jiang M, Dillner J, Walter SD, Kaufman JS, et al. Epidemiologic Approaches to Evaluating the Potential for Human Papillomavirus Type Replacement Postvaccination. *Am J Epidemiol*. 2013 Aug 15;178(4):625-34. doi: 10.1093/aje/kwt018. Epub 2013 May 9.
32. Alonso L. Desarrollo de una vacuna profiláctica de segunda generación contra el papilomavirus humano. *Medicina (Buenos Aires)*. 2011;71:261-66.
33. Fregnani JH, Carvalho AL, Eluf-Neto J, Ribeiro Kde C, Kuil Lde M, da Silva TA, et al. A school-based human papillomavirus vaccination program in barretos, Brazil: final results of demonstrative study. *PLoS One*. 2013;8(4):e62647. doi: 10.1371/journal.pone.0062647.