



Infección por VPH, vacunas y nuevas tendencias

Patricia Rivera Rodríguez,* Daniel Zúñiga Lara†

Resumen

El cáncer cervical (CC) es la segunda neoplasia más común en mujeres a nivel mundial. Los VPH de tipo oncogénicos son la causa más frecuente, y hacia el año 2002 el CC fue el responsable de 274,000 muertes. Alrededor del 70% de los casos de CC son causados por dos de los VPH más oncogénicos: 16 y 18. Diez por ciento de los casos son causados por los oncotipos 45 y 31, los siguientes en frecuencia. La vacunación diseñada para evitar infecciones por VPH oncogénicos, aun cuando tiene el potencial de disminuir la morbimortalidad asociada con el CC y sus lesiones premalignas, no sustituye a las pruebas de tamizaje para diagnóstico temprano. Existen en el mercado dos preparaciones: Gardasil®, de Laboratorios Farmacéuticos Merck y Cervarix® de Laboratorios Glaxo Smith Kline. Nuevas herramientas se han diseñado para mejorar el marco de seguridad y eficacia de la vacunación, las cuales van desde mejorar la selección antigénica, la utilización de coadyuvantes para incrementar la inmunogenicidad e incluso la investigación sobre nuevas vías de administración. Estudios clínicos sobre la vacuna del VPH, que han tomado en cuenta estas características, reportan excelentes resultados en cuanto a seguridad, inmunogenicidad y eficacia para la prevención de infección por VPH. Hoy día, varios grupos están llevando a cabo investigaciones para desarrollar vacunas terapéuticas, lo que cambiaría el curso de esta patología; sin embargo, aún nos queda un largo camino que recorrer en este ámbito.

Palabras clave: VPH, vacunas.

Summary

Cervical cancer (CC) is the second most common cancer in women, caused by oncogenic types of human papilloma virus. In 2002 was responsible for 274,000 deaths worldwide. Approximately 70% of the cases of CC are caused by the two most common oncogenic HPV types: 16 and 18. 10% are caused by the next most common types: 45 and 31. Although preventive strategies such as vaccination do not substitute screening methods for CC, the development of these vaccines, designed to prevent infections caused by oncogenic types of HPV, have the potential to decrease morbidity and mortality associated with CC and precancerous lesions. Today are available in the market 2 types of vaccines: Gardasil® from Merck Pharmaceutical Laboratories and Cervarix® from Glaxo Smith Kline Laboratories. Recently, new tools have being developed to improve the safety and efficacy or the HPV vaccines. These advances include improving the antigenic selection, inclusion of adjuvant agents to enhance the immunogenicity of the vaccine and investigation of new routes of administration. Clinical trials of the HPV vaccine, that have used these technology, reported excellent safety, immunogenicity and efficacy for prevention of HPV infections. Today, many research groups, have being investigating and developing therapeutic vaccines, than may change the course of this disease; nevertheless, we have a long road to walk in this area.

Key words: HPV, vaccines.

* Médico residente de Ginecología y Obstetricia.

† Profesor Titular del Curso de Ginecología y Obstetricia.

Hospital Ángeles del Pedregal

Correspondencia:

paty_rivera5@yahoo.com.mx y
danielzunigalara@yahoo.com.mx

Aceptado: 15-04-2009.

INTRODUCCIÓN

El virus del papiloma humano (VPH) es la infección de transmisión sexual (ITS) más común en los Estados Unidos.¹ Más del 50% de las mujeres y los hombres sexualmente activos son infectados por VPH en algún momento de sus vidas.^{1,2} Actualmente se considera a este virus un agente causal necesario para el cáncer cervical (CC).

El CC representa el 11% de todos los cánceres diagnosticados en mujeres en todo el mundo, convirtiéndose en la segunda neoplasia más frecuente a nivel mundial.^{1,2} Anualmente se estima que se presentan aproximadamente 500,000 casos nuevos en el mundo, de los cuales 80% ocurre en países en vías de desarrollo, lo que la convierte en la neoplasia más común en estos países, donde su incidencia llega a ser hasta de 40 por 100,000 mujeres.^{3,4}

México tiene una de las tasas más altas de mortalidad por CC. En el año 2001 la tasa anual de mortalidad fue de 19 por 100,000 y la incidencia de 50 por 100,000 mujeres mayores de 24 años.⁵

Las verrugas genitales, el espectro benigno de la infección por VPH, representan un 33% de todos los diagnósticos en centros especializados en ITS. Más del 75% de los adolescentes y adultos de entre 15 y 49 años de edad se infectan por al menos un tipo de VPH a lo largo de su vida. La mayoría de las infecciones son subclínicas, detectables sólo por medio de una citología o mediante determinaciones de ADN vírico.⁴

Somos un país en el que se ha instaurado como estrategia de salud la citología cervicovaginal, por lo que es probable que al aumentar la cobertura de esta prueba podamos disminuir la incidencia de lesiones premalignas y se tengan menos mujeres con CC. Sin embargo, a pesar de la estrategia de detección temprana, el CC sigue representando un grave problema de salud. La citología cervicovaginal tiene sus limitaciones y sus retos. Desde el punto de vista diagnóstico tiene limitada sensibilidad y valor predictivo positivo. La experiencia del recurso humano juega un papel trascendental, ya que errores en la interpretación de la prueba podrían conllevar a un desenlace negativo en la mayoría de las pacientes.⁸

¿Por qué una vacuna para el virus del papiloma humano?
¿Cuáles son las justificaciones racionales para que nosotros tomemos en cuenta incluir una vacuna contra el VPH?

1. Básicamente, más del 50% de los adultos sexualmente activos se infectan con VPH.
2. Porque se requiere hacer pruebas toda la vida y el cumplimiento de esto muchas veces es difícil, conllevando finalmente a costos elevados y sensibilidad limitada.
3. Desafortunadamente la citología cervicovaginal detecta lesiones tempranas pero no las previene. De ahí que las vacunas son el futuro de la salud pública, en el ámbito local y mundial. Son las mejores estrategias en salud destinadas a invertir la pirámide en salud, haciendo una medicina preventiva más que curativa.

EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)

El VPH es un patógeno exclusivamente intraepitelial con un genoma circular de 8 kb que se divide en seis genes tempranos (E7, E6, E1, E2, E4 y E5) que codifican proteínas no estructurales y dos genes tardíos (L1 y L2) que codifican proteínas estructurales. Una característica clave de la infección por el VPH es su capacidad de provocar una infección multifocal una vez que infecta el epitelio de la región anogenital.^{6,7}

Existen más de 200 tipos de VPH. Éstos difieren en cuanto a los tipos de epitelio que infectan. Algunos infectan sitios cutáneos, mientras otros superficies mucosas.

En la actualidad, aproximadamente 20 millones de estadounidenses entre los 15 y 49 años (15% de la población) están infectados por el VPH.⁵ Cerca de la mitad de aquellos que están infectados con el VPH son adolescen-

Cuadro I. Tipos de VPH.

Tipos de alto riesgo	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 68, 82	Asociados con cánceres invasivos de cuello uterino, vulva, pene o ano (así como otros sitios) VPH-16: asociado a 50% todos los cánceres cervicales VPH-18: representa 10-12% de los cánceres cervicales Resto representa 2-4% de todos los casos
Tipos de bajo riesgo	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 73, 81	Pueden causar cambios benignos o de bajo grado en las células cervicouterinas y verrugas genitales VPH-6 y VPH-11: Mayor asociación a verrugas genitales

tes sexualmente activos y adultos jóvenes entre los 15 y 24 años.⁴ Entre un 5 y un 30% de las personas infectadas por el VPH están infectadas por varios tipos de VPH.⁴

VÍAS DE TRANSMISIÓN DEL VPH

El VPH generalmente se transmite mediante el contacto directo de la piel con piel y con más frecuencia durante el contacto genital con penetración (relaciones sexuales vaginales o anales). Otros tipos de contacto genital en ausencia de penetración (contacto oral-genital, manual-genital y genital-genital) pueden causar una infección por el VPH, pero esas vías de transmisión son mucho menos comunes.¹⁰

El comportamiento sexual es el factor predictivo más constante en la adquisición de una infección. Más importante aún, el número de parejas sexuales se relaciona proporcionalmente con el riesgo de tener una infección por VPH.¹⁰⁻¹²

Mantener relaciones sexuales con una pareja nueva puede ser un factor de riesgo más fuerte para la adquisición inicial del VPH que mantener relaciones sexuales con una pareja estable.^{11,12} En las mujeres, la actividad sexual de su(s) pareja(s) también es importante para determinar el riesgo de adquirir la infección.

Las infecciones por VPH también son comunes en los hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres y las mujeres que tienen relaciones sexuales con otras mujeres.¹²

La infección por VPH puede detectarse en objetos inanimados como la ropa o las superficies ambientales. Sin embargo, no se conoce ningún caso de transmisión por esa vía.

HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VPH

Las infecciones genitales por VPH, en la mayoría de los casos son asintomáticas y transitorias. Cerca del 70% de las mujeres con infecciones por el VPH se tornan negativas por el ADN del VPH en un año y el 91% en dos años.⁹

Las infecciones por el VPH 16 tienden a persistir más tiempo que las infecciones por otros tipos de VPH, pero en su mayoría son indetectables en 2 años.⁹

Se cree que el desarrollo gradual de una respuesta inmune eficaz es el mecanismo más probable para el aclaramiento del ADN del VPH. Sin embargo, también es posible que el virus permanezca en un estado latente indetectable y luego se reactive muchos años después.

Muchas mujeres con infecciones transitorias por el VPH pueden desarrollar células escamosas atípicas de significancia indeterminada (ASC-US) o lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LIEBG), tal y como se detectan en una citología cervicovaginal. Éstas son anomalías citológicas leves que representan el efecto citopático causado por una infección y pueden presentar una regresión espontánea.

Únicamente alrededor de un 10% de las mujeres infectadas por el VPH padecerán de infecciones persistentes por VPH.^{6,7}

Aquellas mujeres con una infección persistente por VPH de alto riesgo tienen mayor probabilidad de desarrollar lesiones premalignas y CC.

Aún no está bien definido el riesgo de padecer lesiones de neoplasia intraepitelial cervical de grados 2 ó 3, para las mujeres con un riesgo persistente de contraer una infección por VPH de alto riesgo. Sin embargo, el riesgo es mayor que el de las mujeres cuyas infecciones desaparecen espontáneamente.¹⁴

FACTORES DE RIESGO PARA PERSISTENCIA Y PROGRESIÓN DE INFECCIÓN POR VPH

Se han identificado varios factores de riesgo que parecen asociarse con la persistencia de la infección por VPH, así como con la progresión hacia CC.

El factor más importante que por sí solo se asocia con CC invasivo es nunca o rara vez haberse sometido a pruebas de detección.

Se conoce que la inmunodepresión, por cualquier causa, incluida la infección por el VIH, aumenta la persistencia del VPH y se asocia con un mayor riesgo de contraer CC invasivo.¹⁴

El tabaquismo ha sido asociado con la persistencia del VPH y el riesgo de contraer CC. Múltiples estudios de casos y controles muestran una asociación moderada y estadísticamente significativa entre el tabaquismo y el CC, aun después de ajustarse teniendo en cuenta los efectos del VPH.¹⁵

Otros factores epidemiológicos asociados con el riesgo de contraerlo incluyen el uso a largo plazo de los anticonceptivos orales,¹² las coinfecciones como clamidia, el número de partos y ciertos factores nutricionales.¹⁶

Sin embargo, en poblaciones en que se realizan pruebas de detección, el CC se presenta rara vez en las mujeres, aun cuando presenten una infección persistente por el VPH. Esto ocurre porque las mujeres con lesiones precursoras de alto grado por lo general se identifican mediante estudios citológicos de detección y el CC puede prevenirse con la detección y el tratamiento tempranos. A pesar de esta fuerte documentación, en países en vías de desarrollo, aún no se considera como prioridad, de ahí el hecho de que el CC ocupe el primer lugar de mortalidad en mujeres en edad fértil.

POSIBLES RESULTADOS DE INFECCIÓN POR VPH

La mayoría de las infecciones por VPH son asintomáticas y transitorias. No obstante, algunas producen cambios epiteliales o cáncer.

La infección genital por los tipos de VPH de bajo riesgo se asocia con las verrugas genitales en las mujeres. La infección persistente por los tipos de VPH de alto riesgo se asocia con casi todos los CC y muchos cánceres de vulva, vagina y regiones anales. Sin embargo, el riesgo de padecer cánceres de ano, vulva y vagina se considera menor al del CC.^{3,4}

En 2002, la tasa de incidencia ajustada según la edad para el CC invasivo en los Estados Unidos fue de 8.7 por cada 100,000 mujeres (12,085 casos nuevos). En comparación, las tasas de incidencia ajustadas según la edad para los cánceres de ano, vulva y vagina fueron de 1.5, 2.3 y 0.7 por cada 100,000 mujeres, respectivamente.^{3,4}

Las mujeres con una infección por VPH que desaparece espontáneamente y que siguen siendo negativas a la prueba del ADN del VPH parecen correr un riesgo muy bajo de padecer CC más adelante.^{14,17}

La infección genital por los tipos de VPH de bajo riesgo se asocia con las verrugas genitales en los hombres. La infección por los tipos de VPH de alto riesgo se asocia con una proporción de lesiones escamosas preinvasivas del pene y con el cáncer de pene, así como con las lesiones escamosas preinvasivas del ano y con el cáncer de ano.^{6,7}

En raras ocasiones, las infecciones genitales por VPH pueden transmitirse de manera vertical.³⁷ Las infecciones transmitidas perinatalmente por tipos de VPH de bajo riesgo pueden causar verrugas en las vías respiratorias de los niños, una condición conocida como papilomatosis respiratoria recurrente (PRR).^{6,7}

MEDIDAS PREVENTIVAS

La prevención de la infección genital por el VPH es importante para reducir la prevalencia de las verrugas genitales, las citologías cervicovaginales anormales y el CC.

En la actualidad una de las medidas preventivas para la infección por VPH es el desarrollo de vacunas contra la misma, debido a que se han demostrado anticuerpos contra proteínas del VPH en personas que presentaron regresión de la infección, por lo que es lógico suponer que una vacuna que simule la respuesta inmune para producir estos anticuerpos, sea eficaz para prevenir la infección por VPH.^{18,19}

Una meta clave en el desarrollo de vacunas contra el VPH, es diseñar una vacuna que manipule la respuesta inmune para crear una memoria inmunológica a largo plazo. Algunas de las estrategias para lograr este objetivo incluyen la utilización de antígenos adecuados para estimular la respuesta inmune; desarrollo de nuevos coadyuvantes que promuevan la respuesta inmune primaria y en consecuencia la respuesta a largo plazo, y la investigación de inmunidad cruzada.¹⁹

Hoy en día existen en el mercado dos preparaciones: Gardasil® de Laboratorios Farmacéuticos Merck, y Cerva-

rix® de Laboratorios Glaxo Smith Kline. Son similares debido a que están conformadas por VLP (Virus Like Particles) del fragmento L1 de la cápside del VPH. La ausencia de ADN en las VLP hace que ambas sean seguras para utilizarse en las vacunas:

Gardasil®

Es una vacuna tetravalente para los tipos de bajo riesgo 6 y 11 y de alto riesgo 16 y 18 (40 microgramos VLP de los tipos 11 y 16, y 20 microgramos de los tipos 6 y 18), que son responsables del 70% de los CC y del 90% de las verrugas genitales. Con el adyuvante hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo (225 µg).²²

Fue desarrollada por los laboratorios Merck Research y Sanofi Pasteur MSD, aprobada por la FDA el 8 de junio de 2006. El esquema completo recomendado es la aplicación de tres dosis por vía intramuscular a los 0, 2 y 6 meses. Dosis 0.5 cc cada una.

Las publicaciones existentes señalan a poco más de 5 años de seguimiento una eficacia de 96% (95% IC, 84-100) frente a la infección persistente de VPH, con una protección de 100% frente a NIC. Recientemente se ha comunicado, con un seguimiento de 18 meses, una protección del 100% (95% IC, 56-100) frente a NIV 2-3 (neoplasia intraepitelial vaginal). Asimismo, se han presentado algunos datos de inmunidad cruzada para los tipos 45, 31, 52 y 58 del VPH filogenéticamente cercanos, que sin estar cubiertos por la vacuna podrían significar un incremento de su poder profiláctico. Quedan en curso estudios contundentes que demuestren sin lugar a dudas el grado de eficacia de esta inmunidad cruzada hacia estos tipos de VPH. Los resultados de los estudios de inmunogenicidad de la vacuna tetravalente muestran que la respuesta inmunitaria de niños y niñas de 9 a 15 años es superior que en mujeres adultas jóvenes (16 a 23 años); con estudios que permiten suponer que la protección de esta vacuna podrá ser de larga duración.

El 9 de junio de 2006, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP, por sus siglas en inglés) recomendó el uso de la vacuna tetravalente en las mujeres entre 9 y 26 años de edad.

Cervarix®

Consiste en VLP de proteínas L1 de VPH-16 y VPH-18 (20 microgramos de cada VLP). En el proceso de producción de antígenos se utiliza la tecnología de ADN recombinante BVES (baculovirus y cultivos de células). Contiene el adyuvante AS04 que es un lípido A monofosforilado (MPL 500 µg) e hidróxido de aluminio (50 µg).^{20,21,23}

Esta vacuna fue desarrollada por el laboratorio Glaxo Smith Kline, dirigida específicamente a tipos de VPH de

alto riesgo (16 y 18), se atribuye a su adyuvante AS04 una mejora en la respuesta inmunológica. El esquema completo recomendado incluye tres dosis a los 0, 1 y 6 meses, por vía intramuscular.²³

Los resultados publicados hasta la fecha describen a los 4 y 5 años de seguimiento, una eficacia de 100% (95% IC, 30-100) frente a la infección persistente de VPH y una protección de 100% (95% IC, 42-100) frente a NIC. Ha mostrado también un cierto grado de protección cruzada frente a infección para los tipos VPH 31 (54.5% de eficacia) y VPH 45 (94.2% de eficacia). Fue aprobada por la Comisión Europea en septiembre 2007.

Idealmente, la vacuna debe administrarse antes del inicio de la actividad sexual, entre los 11 y 12 años; incluso a los 9 años. Sin embargo, las mujeres sexualmente activas también pueden beneficiarse con la vacuna. Las mujeres infectadas por uno o más tipos de VPH recibirían protección únicamente para el tipo o los tipos en la vacuna que no tienen.

SEGURIDAD, EFICACIA Y DURACIÓN DE LA PROTECCIÓN DE LAS VACUNAS

En estudios realizados con más de 20,000 mujeres (entre 9 y 26 años de edad), se ha observado que las vacunas son seguras y no causan efectos secundarios serios. Los eventos adversos fueron, en su mayoría, un dolor leve en el sitio de la inyección.

El seguimiento de las cohortes (4-5 años) ha mostrado que la inmunidad adquirida posterior a la vacunación produce niveles de anticuerpos muy superiores a los que se producen ante la infección natural y modelos matemáticos elaborados a partir de otras vacunas sitúan una probabilidad de duración de por lo menos 15 años con niveles adecuados de inmunidad (títulos altos de anticuerpos); sin embargo, con los datos disponibles, no es posible saber si será necesario aplicar dosis de refuerzo.²⁰⁻²²

Los ensayos clínicos realizados en mujeres sin VPH, entre 16 y 26 años de edad, demostraron una eficacia del 100% en la prevención de lesiones premalignas de cuello uterino causados por los tipos meta del VPH y una eficacia cercana al 100% en la prevención de lesiones premalignas vulvares y vaginales, así como de verrugas genitales causadas por los tipos meta del VPH en mujeres entre los 16 y los 26 años que no habían estado expuestas a los tipos específicos del VPH de la vacuna.²²

Estas vacunas son estrictamente profilácticas. Los datos actuales no indican que la vacunación tenga un efecto terapéutico en la infección por el VPH o enfermedades asociadas al VPH, incluidas las anomalías en la citología cervicovaginal o las verrugas genitales.²⁰⁻²²

Aunque es posible que la vacunación de los hombres con la vacuna tetravalente pueda ofrecer beneficios de salud directos a los hombres y beneficios de salud indirectos a las mujeres, actualmente no existen datos sobre su eficacia para respaldar el uso de la vacuna contra el VPH en los hombres. Se están realizando estudios de su eficacia en los hombres.

No está claro el periodo de duración de la protección de la vacuna.²² Los estudios actuales (con un seguimiento de 5 años) indican que la vacuna es eficaz al menos por cinco años, pero se espera que pueda ser de por vida. En 10 años se notará el efecto de la vacuna sobre el cáncer cervical.

La Secretaría de Salud ha participado en reuniones internacionales convocadas por la Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud para conocer de manera directa la información disponible sobre esta vacuna, así como para garantizar la participación de México en la definición de las mejores estrategias para su incorporación en la población. Incluir la vacuna contra el VPH en el Esquema Nacional de Vacunación es de gran relevancia por el hecho de que el CC representa una de las más importantes causas de morbimortalidad en mujeres mexicanas en edad fértil.⁵ Esta estrategia marcará un cambio drástico en la evolución natural de la infección por VPH y la incidencia de CC en países en vías de desarrollo. Así mismo, la vacunación limitará considerablemente el uso de procedimientos destructivos del cuello uterino y así se limitarán gastos, molestias y complicaciones para las pacientes.

Sin embargo, la inmunización con las vacunas disponibles para VPH de ninguna manera elimina la necesidad de pruebas de detección, por lo menos un 30% de los casos de CC que se presentan en la actualidad no podrán ser prevenidos por la vacuna, ya que no todos los tipos oncogénicos han sido incluidos. De ahí que las estrategias de tamizaje en las mujeres de mayor riesgo (mayores de 35 años), no sólo deben mantenerse sino fortalecerse con nuevas tecnologías que disminuyan los diagnósticos falsos negativos.²⁵

NUEVAS TENDENCIAS

Hoy día se están desarrollando vacunas terapéuticas, las cuales están diseñadas en contra de antígenos presentes en las células tumorales. En el caso del CC inducido por VPH, los blancos antigénicos más frecuentes son las proteínas E6 y E7, cuya expresión es necesaria para el mantenimiento del fenotipo tumoral.²⁶

Estas vacunas apuntan a controlar el cáncer asociado a VPH activando la propia respuesta inmune celular del paciente para reconocer y eliminar estas células que expresan proteínas extrañas.²⁷

Las propuestas más novedosas en este ámbito incluyen modelos terapéuticos basados en inmunogenicidad a base de péptidos, vectores de ADN, víricos y bacterianos, inmunomoduladores, terapia fotodinámica, terapia basada en receptores de linfocitos T, etc.

Los estudios preclínicos en modelos animales apuntan a la efectividad de una sola dosis de vacuna para lograr la erradicación de células tumorales. Sin embargo, es poco probable que esto pase en pacientes en quienes las células tumorales se han mimetizado con el sistema inmune para evadir su detección y erradicación.²⁷ Debido a lo anterior, aún queda mucho campo para la investigación de nuevas medidas terapéuticas para las lesiones inducidas por VPH.

CONCLUSIONES

Aunque la vacunación contra VPH ofrece un nuevo enfoque prometedor para la prevención de infecciones por este virus y las condiciones asociadas a éste, las vacunas no sustituirán a las otras estrategias de prevención, como las pruebas de detección.²²

Hoy en día las vacunas contra VPH son una realidad y han marcado un hito histórico a nivel mundial en cuanto a la prevención de los posibles efectos que la infección por VPH podría causar. Es un hecho que estas vacunas ofrecen una gran oportunidad en la prevención del CC. El carcinoma escamoso del cuello uterino sería uno de los únicos cánceres que se podrían prevenir con una vacuna, incluyendo sus lesiones premalignas.^{18,19}

En México y en otros países latinoamericanos en desarrollo el principal reto que existe para la implementación de la vacuna es el económico, se requiere que los países desarrollados proporcionen la evidencia necesaria que justifique la implementación de esta vacuna en los programas de salud ya existentes y así buscar nuevas estrategias para obtener vacunas baratas y fáciles de distribuir.

Es imprescindible la implicación de los pediatras, así como de ginecólogos y especialistas en medicina familiar para una adecuada campaña de vacunación contra el VPH. Así mismo, deben llevarse a cabo campañas publicitarias sobre la prevención de VPH y los riesgos asociados a su transmisión. Aún quedan muchas cuestiones que resolver en torno a estas vacunas, como la duración a largo plazo de la protección y la necesidad de una o varias dosis de refuerzo, la eficacia de la vacuna administrada en el sexo masculino, corroborar el perfil de elevada seguridad que se ha mostrado hasta la fecha, determinar la estrategia de vacunación en aquellos adultos jóvenes que previamente hayan tenido un posible o probable contacto con el virus, entre otras.

Igualmente importante, es el desarrollo de vacunas terapéuticas, que aún representan un reto para los investiga-

dores, ya que en el mundo existen millones de personas infectadas por VPH.

REFERENCIAS

1. Einstein MH, Goldberg GL. Human papillomavirus and cervical neoplasia. *Cancer Invest* 2002; 20(7-8): 1080-1085.
2. Franco EL, Franco ED, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *CMAJ* 2001; 164(7).
3. Koutsky LA. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997; 102(5A): 3-8.
4. Vizcaíno A, Moreno V, Bosch F, Muñoz N, Barros X, Parkin D. International trends in the incidence of cervical cancer. *Int J Cancer* 1998; 75: 536-545.
5. Dirección General de Información y Evaluación del Desempeño. Secretaría de Salud. Salud: México 2001: *Cáncer cervicouterino*. SSA 2002.
6. Muñoz N, Bosch F, Sanjosé S, Valadui P, Tormo J, Ascunce N y cols. El virus del papiloma humano en la etiología del cáncer cervicouterino. *Bol of Sanit Panam* 1993; 115(84): 301-308.
7. Clifford GM, Smith JS, Plummer M et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 88(1): 63-73.
8. Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical cancer screening: a prospective study. *Lancet* 1999; 354: 20-25.
9. Campio M et al. Clinical manifestations and natural history of genital human papillomavirus infection. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1987; 14: 363-388.
10. Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338: 423-428.
11. Sellors JW, Karwalajtys TL, Kaczorowski J et al. Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women. *CMAJ* 2003; 168(4): 421-425.
12. Winer RL, Lee SK, Hughes JP et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003; 157(3): 218-226.
13. Schlect NF, Kulaga S, Robitaille J et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA* 2001; 286: 3106-3114.
14. Ley C, Bauer H, Reighold A. Determinants of HPV infections in young women. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1991; 3: 997-1000.
15. Castellsague X, Muñoz N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis - role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; (31): 20-28.
16. Silins I, Ryd W, Strand A et al. *Chlamydia trachomatis* infection and persistence of human papillomavirus. *Int J Cancer* 2005; 116(1): 110-115.
17. Syrjanen K. Human papillomavirus in genital carcinogenesis. *Sex Trans Dis* 1994; 21(2): 86-89.
18. Muñoz N, Bosch FX, Castellsague X, Díaz M, de Sanjose S, Himmouda D et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004; 111: 278-285.
19. Hines J, Schlegel R, Bennett A. Prospects for a vaccine against human papillomavirus. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 860-866.
20. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Álvarez FB et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; 347: 1645-1651.

21. Mao C, Koutsky L, Ault K, Wheeler C, Brown D et al. Efficacy of human papillomavirus-16 Vaccine to Prevent Cervical Intraepithelial Neoplasia. A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 18-27.
22. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized double-blind placebo-controlled multicenter phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 271-278.
23. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1757-1765.
24. Hampl M, Sarajuuri H, Wentzensen N, Bender H, Kueppers V. Effect of Human Papillomavirus Vaccines on Vulvar, Vaginal, and Anal Intraepithelial Lesions and Vulvar Cancer. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1361-1368.
25. Noller KL. Cervical cytology screening and evaluation. *Obstet Gynecol* 2005; 106(2): 391-397.
26. Brinkman JA, Hughes SH, Stone P, Caffrey AS, Muderspach LI, Roman LD, Weber JS, Kast WM. Therapeutic vaccination for HPV induced cervical cancers. *Dis Markers* 2007; 23: 337-352.
27. Kanodia S, Fahey LM, Kast WM. Mechanisms used by human papillomaviruses to escape the host immune response. *Curr Cancer Drug Targets* 2007; 7: 79-89.
28. Kanodia S, Da Silva D et al. Recent advances in strategies for immunotherapy of human papillomavirus-induced lesions. *Int J Cancer* 2008; 122: 247-259.