



Declaración del Comité Consultivo de Inmunizaciones de la Sociedad Chilena de Infectología respecto a la vacuna anti-virus papiloma humano. Septiembre 2008

Katia Abarca V., M. Teresa Valenzuela B., Rodrigo Vergara F., Vivian Luchsinger F., Alma Muñoz M., Jorge Jiménez de la Jara, Erna Ripoll M. y Miguel O'Ryan G. Comité Consultivo de Inmunizaciones, en representación de la Sociedad Chilena de Infectología

Human papillomavirus vaccine. Statement of the Consultive Committee of Immunizations on behalf of The Chilean Infectious Diseases Society. September 2008

The article briefly reviews the epidemiology of human papillomavirus (HPV) infection and associated diseases in the world and in Chile and the scientific information of the licensed HPV vaccines: Gardasil® and Cervarix®. Considering the available information, the Consultive Committee of Immunizations of the Chilean Society of Infectious Diseases, summarizes its conclusions and makes recommendations for vaccination against HPV in Chile.

Key words: Human papillomavirus, cervix cancer, vaccine, adolescents.

Palabras clave: Papilomavirus humano, cáncer cérvico-uterino, vacuna, adolescentes.

Departamento de Pediatría,
Facultad de Medicina Pontificia
Universidad Católica de Chile (KAV)
Departamento de Salud Pública y
Epidemiología, Facultad de Medicina
Universidad de los Andes (MTVB)
Departamento de Preclínicas y
Pediatría, Escuela de Medicina
Universidad de Valparaíso y Servicio
de Pediatría Hospital Carlos van
Buren (RVF)
Programa de Virología ICBM.
Facultad de Medicina Universidad
de Chile (VLF)
Centro para Vacunas en Desarrollo-
Chile (AMM)
Escuela de Salud Pública, Facultad
de Medicina Pontificia Universidad
Católica de Chile (JJ de la J)
Servicio de Medicina, Hospital
Carlos van Buren, Valparaíso (ERM)
Programa de Microbiología y
Micolgía ICBM. Facultad de
Medicina Universidad de Chile
(MO'RG).

Recibido: 17 septiembre 2008
Aceptado: 30 septiembre 2008

Correspondencia a:

Katia Abarca Villaseca
katia@med.puc.cl

Epidemiología mundial y regional del cáncer cérvico-uterino y de la infección por virus papiloma humano

El cáncer cérvico-uterino (CCU) es el segundo cáncer en frecuencia entre las mujeres en el mundo, con cerca de medio millón de nuevos casos y 274.000 muertes cada año. La gran mayoría de los casos y las muertes ocurren en los países más pobres, donde no se han implementado sistemas eficaces de detección precoz¹.

Desde hace más de una década, estudios epidemiológicos y moleculares han permitido demostrar una relación causa-efecto entre la infección por virus papiloma humano (VPH) y el CCU. El rol de VPH como agente causal del CCU ha sido firmemente establecido, encontrándose ADN de este virus en 99,7% de muestras tumorales de mujeres de distintas zonas del mundo. Ocho tipos de VPH son responsables del 90% de los cánceres cervicales: 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58 y 35. Los tipos 16 y 18 son los más comunes, dando cuenta de ~ 70% de los cánceres de células escamosas y 89% de los adenocarcinomas/carcinomas adenoescamosos, con leves variaciones entre las distintas regiones del mundo².

En mujeres de América Latina y El Caribe se demostró una prevalencia de infección por VPH en 96,8% (IC 95% 93,5-100) de 1.399 mujeres con lesiones precursoras de cáncer y en 88% (IC 95% 80,6-95,4) de 1.795 mujeres con CCU de tipo escamoso³.

Además de su participación claramente establecida en el CCU, los VPH de alto riesgo tienen participación en proporciones variables (entre 30 y 70%) de otros cánceres, como los de vulva, vagina, ano, pene y orofaringe²⁻⁶.

Los tipos de VPH 6 y 11 son los principales causantes de las verrugas genitales o condilomas acuminados y de la papilomatosis recurrente respiratoria⁷. Los datos regionales de estas patologías son escasos; un meta-análisis que recopila información de América Latina y El Caribe encontró una prevalencia de VPH de 81,5% en 160 casos de condiloma acuminado³ y en 53% de 15 casos reportados de papilomatosis respiratoria recurrente, con presencia de los HPV 16, 6 y 11⁸.

La infección genital por VPH se adquiere por contacto sexual; la mayor prevalencia en la vida ocurre en los primeros años de iniciada la actividad sexual. Varía de 20 a 40% entre los 15 y 25 años, luego baja progresivamente en mujeres de edad media, para nuevamente mostrar un leve ascenso después de los 50 a 60 años



(curva bimodal)^{4,5,9}. En América Latina y países del Caribe la prevalencia de infección por VPH determinada mediante reacción de polimerasa en cadena (RPC) en 21.600 mujeres sanas fue de 18,7% (IC95% 15,3-22,0)³.

La infección genital por VPH suele ser autolimitada y aproximadamente 90% de las infecciones desaparecen en el curso de dos años. Las infecciones que persisten por varios años se asocian a lesiones intraepiteliales, algunas de las cuales también pueden regresar. La permanencia de la infección lleva a una progresión clonal del epitelio persistentemente infectado pudiendo llegar a producir una neoplasia intraepitelial (NIE) grado 3, la que suele progresar a invasión cervical, dando como resultado un CCU. Se estima que entre la infección y la NIE grado 3 transcurren generalmente entre 7 y 15 años. Sin embargo, se han documentado casos de rápido desarrollo, incluso de unos pocos meses desde la infección¹⁰.

Epidemiología en Chile

Carga de enfermedad. En nuestro país se presentan alrededor de 1.200 nuevos casos de CCU por año, con una tasa estimada de 28,8 por 100.000 mujeres mayores de 15 años beneficiarias del sistema público. El año 2004 ocurrieron 676 muertes por esta causa, constituyendo la quinta causa de muerte por cáncer en la mujer¹¹.

Chile cuenta con un programa de pesquisa y control del CCU desde hace más de 20 años. Una de sus principales actividades es el tamizaje citológico mediante Papanicolaou periódico (PAP) a mujeres entre 25 y 64 años de edad, alcanzando una cobertura de PAP vigente en los últimos tres años en mujeres beneficiarias del Sistema Público chileno de 68% en diciembre de 2007, cifra similar a la de los 5 años previos¹². La mortalidad por CCU ha descendido en Chile de 14,3 a 8,5 por 100.000 en el período 1990-2003¹³.

Magnitud de la infección por virus papiloma humano. La prevalencia global de infección por VPH en muestras cervicales de cerca de 1.000 mujeres de 15 a 69 años de la Región Metropolitana fue de 14%¹⁴ y de 29% en más de 1.000 muestras cérvico-vaginales auto-colectadas por mujeres sobre 17 años¹⁵. La prevalencia de infección más alta, cercana a 20%, ocurre en mujeres bajo 20 años de edad. Los VPH 16 y 18 se han encontrado en 26 a 34% de las mujeres estudiadas¹⁶.

El único estudio chileno publicado de VPH en muestras de CCU, detectó los tipos 16 ó 18 en 47,3% de 19 muestras analizadas¹⁷. Dos estudios recientes, aún no publicados- en alrededor de 120 y 220 muestras de CCU respectivamente- muestran una frecuencia de VPH 16 y 18 similar a lo descrito en el resto del mundo, esto es, cercanas al 70% (Suárez E, comunicación personal)¹⁸.

No se dispone de datos epidemiológicos locales de la frecuencia de infección por VPH 6 y 11.

En los centros centinelas de enfermedades de transmisión sexual se notificaron 427 casos de condiloma acuminado el año 1999 (19,7% del total de ETS notificadas ese año)¹⁹, 2.309 casos durante los años 1999-2003 (21,9% del total de ETS notificadas en dicho período)²⁰ y cerca de la mitad de ellas en tres centros centinelas durante los años 2004-2005²¹.

Inicio de la actividad sexual en jóvenes chilenos. Encuestas realizadas en los años 2003 y 2004 muestran que un tercio de los jóvenes ha iniciado actividad sexual antes de los 15 años²² y que 7 a 12% de los varones y 1 a 3% de las mujeres han iniciado actividad sexual antes de los 13 años²³.

Vacunas contra virus papiloma humano

Actualmente existen dos vacunas contra VPH, ambas licenciadas en nuestro país: Gardasil[®], vacuna cuadrivalente (VPH 6, 11, 16 y 18) de Merck Sharp & Dohme (MSD) y Cervarix[®], vacuna bivalente (VPH 16 y 18) de Glaxo SmithKline (GSK).

Ambas están elaboradas con proteína L1^a en la forma de partículas similares a virus o VLP^b.

Gardasil[®]: la proteína L1 es producida en células de levadura *Saccharomyces cerevisiae*, contiene sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo como adyuvante y el esquema de vacunación es de tres dosis a 0, 2 y 6 meses²⁴.

Cervarix[®]: la proteína L1 es producida en células de insecto (baculovirus), utiliza como adyuvante hidróxido de aluminio con un nuevo adyuvante AS04 (monofosforil lípido A deacilado)²⁵ y el esquema de vacunación es de tres dosis a 0, 1 y 6 meses²⁶.

Inmunogenicidad. Los estudios realizados han mostrado que más de 99% de las mujeres entre 15 y 24 años y niñas y niños de 9 a 15 años responden a la vacunación con anticuerpos séricos contra los cuatro tipos de VPH contenidos en la vacuna. Los títulos de

^a Proteína L1, principal componente (80%) de la cápsula viral de VPH y principal inmunógeno.

^b VLP: partículas constituidas por proteína L1 producida por tecnología recombinante (producción por célula vector a la que se ha insertado el gen que codifica dicha proteína); en forma natural esta proteína se auto-ensambla en partículas con forma de virus.



Tabla 1

Metas a evaluar	Gardasil® Seguimiento: 3 años n = 5.455 y n = 12.167		Cervarix® Seguimiento: 15 meses n = 18.644	
	% eficacia (95% IC)	Eventos placebo/vacuna	% eficacia (95% IC)	Eventos placebo/vacuna
NIE 2 ó 3 por VPH 16/18 cohorte total	95 (85-99)	62/3	90 (53-99)	21/2
NIE 2 ó 3 por VPH 16/18 población por protocolo	98 (86-100)	42/1	100 (74-100)	20/0
NIE 1+ por VPH 16	100 (93-100)	53/0	94 (54-100)	17/1
NIE 1+ por VPH 18	95 (72-100)	22/1	100 (34-100)	9/0
Infección persistente a 6 meses por VPH 16/18	No fue objetivo del estudio		80 (70-87)	193/38
Refs	39-41		38	

anticuerpos son mayores que con la infección natural y 2,7 veces mayores en niños y 1,7 veces mayores en niñas que en mujeres mayores²⁷⁻³². Estudios recientes en mujeres de 24 a 45 años muestran elevada seroconversión (98-100%), pero los niveles de anticuerpos séricos son menores que los observados en mujeres más jóvenes³³.

Los títulos de anticuerpos después de la tercera dosis van disminuyendo hasta el mes 24, alcanzan una meseta y se han mantenido estables durante los 60 meses de seguimiento a la fecha^{27,28,34-36}.

Reactogenicidad y seguridad. Con ambos productos, entre 84 y 94% de las personas vacunadas ha reportado dolor en el sitio de inyección y alrededor de 13 a 16% ha notificado fiebre, frecuencia similar a la que ocurre con placebo. La mayoría de las reacciones han sido leves y moderadas. Los eventos adversos sistémicos ocurrieron en baja frecuencia y en similar proporción en vacunados y receptores de placebo. La seguridad de la vacuna ha sido evaluada como satisfactoria, con muy escasos eventos adversos serios que se estiman relacionados a la vacuna (bronco-espasmo, gastroenteritis, cefalea/hipertensión arterial, hemorragia vaginal, compromiso de la movilidad del brazo). No ha habido muertes relacionadas a la vacuna^{28,36-38}. La vacunación en el embarazo ha mostrado similar frecuencia de abortos espontáneos y anomalías congénitas en los grupos vacunados y placebo; su uso en embarazo se ha clasificado en categoría B^{e,37,38}.

Evaluación de la eficacia de las vacunas anti VPH. Considerando que no es posible evaluar en forma directa la capacidad de las vacunas para prevenir el

CCU^d, las autoridades regulatorias han aceptado que la eficacia sea evaluada utilizando como metas a evaluar sustitutas o alternativas los eventos previos al cáncer, como son las infecciones persistentes y las NIE de distinto grado. Del mismo modo, debido a la imposibilidad de evaluar estas metas en niñas^e, se acepta como información adecuada la obtenida en los llamados estudios "puente", esto es, al documentarse una buena inmunogenicidad en estos grupos etarios, se extrapola la eficacia demostrada en mujeres mayores.

Eficacia. Ambas vacunas han demostrado una excelente eficacia (cercana al 100%) en evitar NIE grado 2 y 3 por virus 16 y 18 en pacientes que no estaban previamente infectadas. La Tabla 1 resume los resultados obtenidos en diversos estudios de eficacia de fase III con ambas vacunas.

Además, la vacuna cuadrivalente ha mostrado elevada eficacia para la prevención de verrugas genitales por tipos de VPH contenidos en la vacuna (100%, 95% IC 94-100); neoplasias vaginales y vulvares grado 2 ó 3 (100%, 95% IC 56-100); y lesiones genitales externas que incluyen neoplasia vaginal, vulvar y condilomas, en mujeres latinoamericanas (100%, 95% IC 93,3-100)^{27,32-34,40-42}.

Eficacia en mujeres infectadas. En mujeres infectadas por los tipos de VPH contenidos en las vacunas, detectados mediante RPC en muestra de cervix, la administración de vacuna cuadrivalente no mostró efecto beneficioso alguno^{27,34,42}. Un estudio con vacuna bivalente efectuado en Costa Rica, en 2.189 mujeres de 18 a 25 años infectadas con VPH, mostró que la vacu-

^c Estudios en animales no muestran evidencia de compromiso de la fertilidad o daño al feto.

^d Por motivos éticos no es factible dejar a su evolución natural una NIE hasta el desarrollo de un CCU sin intervención terapéutica.

^e Por motivos éticos no es factible realizar estudios moleculares de presencia de VPH en muestras de cuello uterino en niñas vírgenes.



nación no se asoció a eliminación viral a los 6 y 12 meses de seguimiento⁴³. Estos datos indican que no existe evidencia de algún efecto terapéutico de la vacuna en mujeres ya infectadas por los tipos de VPH contenidos en las vacunas.

Protección cruzada. Se ha establecido cierta protección contra otros genotipos virales relacionados a los incluidos en las vacunas y que pueden encontrarse asociados a CCU. A continuación se resume la información disponible respecto a protección contra tipos de VPH no contenidos en la vacuna:

Gardasil^{®44}:

- Infección persistente a 6 meses VPH tipos 31 ó 45: 45% (IC 95%: 18-63)
- NIE 1 ó 3 por VPH tipos 31 o 45: 45% (IC 95%: 6-68)
- NIE1 ó 3 por VPH tipos 31, 33, 45, 52 ó 58: 33% (IC 95%: 8-52)
- NIE 2/3 por 10 VPH oncogénicos: 38% (IC 95%: 6-60)

Cervarix^{®36,38}:

- Infección incidente por VPH tipo 45: 94% (IC 95%: 63-100)
- Infección incidente por VPH tipo 31: 55% (IC 95%: 12-78)
- Infección persistente a 6 meses por VPH tipo 45: 60% (IC 95%: 3-85)
- Infección persistente a 6 meses por VPH tipo 31: 36% (IC 95%: 0,5-60)

Estudios de costo-efectividad. Un estudio fármaco-económico desarrollado por el Instituto Sabin para seis países de la Región de América Latina y el Caribe, incluido Chile, evaluó el impacto de una vacuna bivalente (VPH 16/18)⁴⁵. Los resultados de este estudio muestran que con una cobertura de vacunación de 70% se reduce en 39% el riesgo del CCU a lo largo de la vida en mujeres chilenas. Dicho de otra manera, la vacunación de 70% de una cohorte de mujeres de 12 años evitaría 2.767 casos de CCU a lo largo de la vida y 1.660 muertes.

A la luz de estos resultados, en Chile, la vacunación de adolescentes contra VPH16/18 sería costo ahorrativa—esto es, el costo de la vacuna es menor que los costos médicos directos de las enfermedades prevenidas—, cuando se asume un costo por cada mujer vacunada de I\$ 25^f. La vacunación sería costo-efectiva—

decir, el costo para evitar la pérdida de un año de vida ajustado por discapacidad es menor a tres veces el producto interno bruto (PIB) *per capita*— e incluso de mejor costo-efectividad que el tamizaje mediante Papanicolau si el costo por mujer vacunada es de I\$100.

En Chile, la vacunación de una cohorte de mujeres pre-adolescentes (12 años), considerando una cobertura de vacunación de 70%, el costo de la vacunación de I\$ 360 por mujer y costos de prestaciones en los límites inferiores de nuestro país, significa un costo de más de I\$ 640 por año de vida salvado. Con base a los datos publicados, cuando el costo por mujer vacunada es de I\$ 360, las pruebas de tamizaje disponibles en Chile son de mayor costo-efectividad que la vacunación. Sin embargo, cuando el costo de la vacunación descende, la estrategia más costo-efectiva es la vacunación de pre-adolescentes seguida de tres pruebas de tamizaje durante la vida.

Por otro lado, dos estudios fármaco-económicos patrocinados por las compañías fabricantes de vacunas contra VPH y no publicados, encontraron que el uso de la vacuna en adolescentes chilenas sería costo-efectivo con un precio de vacuna no mayor de US\$100 por dosis.

Conclusiones

Luego de una revisión de la epidemiología mundial y chilena, y de la información publicada o difundida en reuniones científicas respecto a las vacunas anti VPH disponibles, la que se ha resumido en este documento, el CCI concluye que:

- La infección por VPH y el CCU asociado mayoritariamente a los VPH 16 y 18 constituyen un importante problema de salud pública en nuestro país.
- Han sido notorios los avances logrados en Chile en las últimas décadas en diagnóstico, terapia y mortalidad del CCU. Sin embargo, preocupa que aún ocurran más de 600 muertes anuales por esta causa y que la cobertura del sistema de tamizaje en Chile muestre un estancamiento desde hace varios años, existiendo un 30% de mujeres que no acceden a dicho sistema.
- No se dispone de información sistemática nacional que permita establecer la real carga de enfermedad debida a lesiones y cánceres de otras localizaciones

^f Dólar Internacional: Unidad monetaria hipotética del mismo poder adquisitivo que el dólar estadounidense tiene en dicho país en un momento dado. Se calcula utilizando la paridad del poder adquisitivo, o cantidad de unidades monetarias locales que se necesitan para adquirir, dentro de un determinado país, la misma cantidad de bienes que se comprarían en EEUU con un dólar estadounidense. Es calculado por el Banco Mundial y se usa para realizar comparaciones más válidas entre diferentes países y a lo largo del tiempo (por ejemplo comparaciones del producto bruto interno *per capita*).



en que participa el VPH ni de datos respecto a la importancia en salud pública de la infección por virus VPH 6 y 11. Sin embargo, se reconoce que las verrugas genitales constituyen un problema relevante tanto en carga de atención en los programas de ITS, en el desmedro psicológico de los pacientes y en la complejidad y baja eficacia de las terapias.

- Las vacunas contra VPH recientemente licenciadas en Chile son seguras, bien toleradas e inmunogénicas.
- Es válido evaluar la eficacia de las vacunas como medidas de prevención del CCU mediante el uso de dos metas a evaluar sustitutas, como son las infecciones persistentes y NIE por VPH contenidos en las vacunas y los estudios puente como indicadores de eficacia en niñas.
- Ambas vacunas han demostrado una elevada eficacia para prevenir infecciones persistentes y NIE por los VPH contenidos en la vacuna, en la población de mujeres sin infección previa y que cumplen con el esquema de vacunación completo.
- La vacuna cuadrivalente ha demostrado una elevada eficacia para prevenir además, lesiones intraepiteliales de cáncer de vulva y vagina en mujeres no infectadas y que completen el esquema de vacunación.
- Adicionalmente, la vacuna cuadrivalente ha demostrado una elevada eficacia para prevenir la infección por los VPH 6 y 11 y verrugas genitales.
- Un análisis costo-efectividad, realizado en forma independiente a las industrias farmacéuticas, ha mostrado que la vacunación universal de adolescentes chilenas sería costo-efectiva para el país a un precio de I\$ 100 por mujer vacunada y costo-ahorrativa a un costo de I\$ 25 por mujer vacunada.
- El elevado valor actual de estos productos y su uso estrictamente privado generará una indeseada inequidad, pues beneficiará solamente a mujeres de estrato socioeconómico alto, quienes suelen tener adecuado y oportuno acceso al diagnóstico y terapia del CCU.

Por todo ello, el CCI formula las siguientes recomendaciones con respecto a la vacunación contra VPH en Chile:

- Vacunación de las adolescentes idealmente antes del inicio de la actividad sexual, esto es, alrededor de los 12-13 años.
- Vacunación de adolescentes y mujeres, independiente de su edad, si no han iniciado actividad sexual.
- Acompañar la indicación de la vacuna con elementos educativos sobre sexualidad responsable, pre-

vencción de otras infecciones de transmisión sexual, eficacia de la vacuna y necesidad que las vacunas permanezcan adheridas al sistema de tamizaje.

- Que la vacunación de las adolescentes y mujeres mayores que han iniciado actividad sexual se acompañe de adecuada información respecto a una posible menor eficacia de la vacuna en esta situación, considerando que ya podrían estar infectadas con VPH incluidos en las vacunas.
- Que las autoridades sanitarias consideren la incorporación de la vacunación universal contra VPH en el programa nacional de inmunizaciones.

En forma complementaria, el CCI recomienda:

- Fortalecer y apoyar las acciones de pesquisa y diagnóstico precoz abordadas por el Programa de Control del CCU. A su vez, incorporar indicadores de evaluación del seguimiento de las mujeres que presenten alteraciones del PAP.
- Implementar la vigilancia epidemiológica de VPH, lo que implica contar con un laboratorio de referencia capaz de confirmar la presencia del virus y los distintos genotipos en poblaciones definidas por el Programa de Control del CCU.
- La colaboración de los vacunatorios del sector privado que administren vacunas contra VPH, de modo que efectúen un registro sistemático de las personas vacunadas y las vacunas administradas, facilitando así el seguimiento de esa población en caso que se incorpore la vacuna al programa nacional de inmunización.

Potenciales conflictos de interés. K. Abarca: ha recibido financiamiento de GSK para estudios clínicos de vacunas distintas a la vacuna VPH, ha asistido a congresos o reuniones científicas con auspicio de GSK y MSD, ha recibido honorarios de GSK y MSD como conferencista y por consultorías de expertos. A. Muñoz: ha recibido financiamiento de GSK para estudios clínicos de vacunas distintas a la vacuna VPH, ha asistido a congresos o reuniones científicas con auspicio de GSK. M. O’Ryan: ha recibido financiamiento de GSK por coordinar estudios clínicos de una vacuna distinta a la vacuna VPH, ha recibido honorarios de GSK como conferencista y por asesorías en vacuna distinta a VPH, se desempeña como chairman de un grupo técnico consultor de MSD de una vacuna distinta a VPH. Erna Ripoll ha asistido a congresos o reuniones científicas con auspicio de GSK. M. Teresa Valenzuela: ha asistido a dos reuniones científicas, no relacionadas con la vacuna VPH, con auspicio de GSK y MSD. R. Vergara: ha recibido financiamiento de GSK para estudios clínicos de vacunas distintas a la vacuna VPH, ha asistido a congresos o reuniones científicas con auspicio de GSK. Vivian Luchsinger y Jorge Jiménez no declaran conflictos de interés.



Resumen

El artículo revisa brevemente la epidemiología de las infecciones por virus papiloma humano (VPH) y las enfermedades asociadas, tanto en el mundo como en Chile y la información científica de las vacunas

contra VPH licenciadas: Gardasil® y Cervarix®. Considerando la información disponible, el Comité Consultivo de Inmunizaciones de la Sociedad Chilena de Infectología, resume sus conclusiones y hace sus recomendaciones para la vacunación contra VPH en Chile.

Referencias

- 1.- Parkin D M, Bray F. Chapter 2: The burden of VPH-related cancers. In: Bosch FX, Cuzik J, Schiller JT, Garnett GP, Micheus A, Franco EL and Wright TC, editors. VPH vaccines and screening in the prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3; S3/11-25.
- 2.- Muñoz N, Castellsagué X, Berrington A, Gissmann L. Chapter 1: VPH in the etiology of human cancer. In: Bosch FX, Cuzik J, Schiller JT, Garnett GP, Micheus A, Franco EL and Wright TC, editors. VPH vaccines and screening in the prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2006; 24: Suppl 3; S3: 1-10.
- 3.- Valenzuela M T, De la Hoz F, Koumans E, Posso H, Cavada G, Urquidí C, et al. Carga de enfermedad relacionada con el virus papiloma humano en países de América Latina y El Caribe. *Towards Comprehensive Cervical Cancer Prevention and Control Region of the Americas*, Mexico City, 12-13 May, 2008.
- 4.- Clifford G M, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders P J F, Vaccarella S, and the IARC VPH Prevalence Surveys Study Group. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer VPH prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005; 366: 991-8.
- 5.- Franceschi S, Herrero R, Clifford G M, Snijders P J F, Arslan A, Anh PTH, and the IARC VPH Prevalence Surveys Study Group. Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. *Int J Cancer* 2006; 119: 2677-84.
- 6.- D'Souza G F A, Kreimer A, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch W M, et al. Case control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007; 356: 1944-56.
- 7.- Lacey C J N, Lowndes C M, Shah K V. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous VPH-related conditions: VPH 6/11 disease. In: Bosch FX, Cuzik J, Schiller JT, Garnett GP, Micheus A, Franco EL and Wright TC, editors. VPH vaccines and screening in the prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3; S3: 35-41.
- 8.- Peñaloza-Placencia M, Montoya-Fuentes H, Flores-Martínez S E, Fierro-Velasco F J, Peñaloza-González J M, Sánchez-Corona J. Molecular identification of 7 human papillomavirus types in recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otoralngol Head Neck Surg* 2000; 126: 1119-23.
- 9.- Burchell A N, Winer R L, de Sanjosé S, Franco E L. Chapter 6. Epidemiology and transmission dynamics of genital VPH infection. In: Bosch F X, Cuzik J, Schiller J T, Garnett G P, Micheus A, Franco E L and Wright T C, editors. VPH vaccines and screening in the prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3; S3/52-62.
- 10.- Moscicki A B, Achiffman M, Kjaer S, Villa L L. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. In: Bosch F X, Cuzik J, Schiller J T, Garnett G P, Micheus A, Franco E L and Wright T C, editors. VPH vaccines and screening in the prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3; S3/42-51.
- 11.- Departamento de Estadísticas e Información en Salud - Unidad de Cáncer Ministerio de Salud, 2004.
- 12.- Citoexpert/Departamento de Estadísticas e Información en Salud (DEIS)-Unidad de Cáncer, Ministerio de Salud, 2005.
- 13.- Donoso E, Cuello M, Villarroel L. Reducción en la mortalidad por cáncer cérvico uterino en Chile, 1990-2003. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006; 71: 307-12.
- 14.- Ferreccio C, Prado R, Luzoro A, Ampuero S, Snijders P, Meijer C, et al. Population-based prevalence and age distribution of human papillomavirus among women in Santiago, Chile. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 2271-6.
- 15.- Ferreccio C, Corvalán A, Margozzini P, Viviani P, González C, Aguilera X, et al. Baseline assessment of prevalence and geographical distribution of HPV types in Chile using self-collected vaginal samples. *BMC Public Health* 2008; 8: 78 doi: 10.1186/1471-2458-8-78.
- 16.- República de Chile, Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Salud 2003. Resumen ejecutivo. *El Vigía (Chile)* 2004; 8 (20): 1-20.
- 17.- Melo A, Montenegro S, Hooper T, Capurro I, Roa J, Roa I. Tipificación del virus papiloma humano (VPH) en lesiones pre-neoplásicas y carcinoma del cuello uterino en mujeres de la IX Región-Chile. *Rev Méd Chile* 2003; 131: 1382-90.
- 18.- Valdivia I, Aguayo F, Corvalán A, Pruyas M, Rodríguez T, Ferreccio C. Libro de Resúmenes del XXXI Congreso Chileno de Obstetricia y Ginecología, Viña del Mar 22-24 de noviembre de 2007; página 32.
- 19.- CONASIDA, Ministerio de Salud. Enfermedades de Transmisión Sexual, Chile. Boletín N° 2; páginas 6-7.
- 20.- CONASIDA, Ministerio de Salud. Enfermedades de Transmisión Sexual, Chile. Boletín N° 5; páginas 9-10.
- 21.- Valenzuela M T, Pereira A, Cavada G, Pantoja J, Fanjelren V. Implementación de un sistema de monitoreo y evaluación en el entorno clínico del cambio de comportamiento de los consultantes de ETS. Informe Final Proyecto Fondo Global, 2007.
- 22.- Instituto Nacional de la Juventud. Cuarta Encuesta Nacional de Juventud. Resultados Generales. 2003.
- 23.- Ministerio de Salud de Chile, OMS, OPS, CDC. Encuesta Mundial de Salud Escolar. Chile 2004.
- 24.- Laboratorio Merck. Gardasil®. Folleto de información al profesional.
- 25.- Giannini S L, Hanon E, Moris P, Van Mechelen M, Morel S, Dessy F, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using VPH 16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared with aluminium salt only. *Vaccine* 2006; 24: 5937-49.
- 26.- Laboratorio GSK. Cervarix®. Folleto de información al profesional.
- 27.- Villa L L, Ault K A, Giuliano A R, Costa R L, Petta C A, Andrade R P, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18. *Vaccine* 2006; 24: 5571-83.
- 28.- Harper D M, Franco E L, Wheeler C, Ferris D G, Jenkins D, Schuid A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle



- vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 364 (9447): 1757-65.
- 29.- Block S L, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti K E D, Marchant C D, 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.
- 30.- Reisinger K S, Block S L, Lazcano-Ponce E, Samakoses R, Esser M T, 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.
- 31.- Pedersen C, Petaja T, Strauss G, Rumke H C, Poder A, Richardus J H, et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *J Adolesc Health* 2007; 40: 564-71.
- 32.- Pérez G, Lazcano-Ponce E, Hernández-Avila M, García P J, Muñoz N, Villa L L, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like-particle vaccine in Latin American women. *Int J Cáncer* 2008; 122: 1311-8.
- 33.- Luna J, Saah A, Hood S, Bautista O, Barr E for the FUTURE III Investigators. Safety, efficacy, and immunogenicity of quadrivalent HPV vaccine (Gardasil™) in women aged 24-45. 24th International Papillomavirus Congress. November 3-9, 2007 Beijing, China. Presentation #PA1-04
- 34.- Villa L L, Costa R L R, Petta C A, Andrade R P, Pavoneen J, Iversen O E, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006; 95 (11): 1459-66.
- 35.- Olsson S E, Villa L L, Costa R L R, Petta C A, Andrade R P, Malmf C, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007; 25: 4931-9.
- 36.- Harper D M, Franco E L, Wheeler C, Moscicki A B, Romanowski B, Roteli-Martins C M, et al. Sustained efficacy up to 4,5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367: 1247-55.
- 37.- Food and Drug Administration. Product approval information-licensing action. Gardasil (quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18). Merck & Co, Whitehouse Station, NJ: Disponible en <http://www.fda.gov/cber/products/gardasil.htm>, (accedido 11 sept 2008).
- 38.- Paavonen J, Jenkins D, Bosch F X, Naud P, Salmerón J, Wheeler C M, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 2161-70.
- 39.- Garland S M, Hernández-Avila M, Wheeler C M, Pérez G, Harper D M, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1928-43.
- 40.- The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915-27.
- 41.- The 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.
- 42.- Villa L L, Costa R L, Petta C A, Andrade R P, Ault K A, Giuliano A R, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized double blind placebo controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 271-8.
- 43.- Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodríguez A C, Solomon D, Bratti M C, et al. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection. A randomized trial. *JAMA* 2007; 298: 743-53.
- 44.- Brown D, FUTURE Study Group. HPV Type 6/11/16/18 Vaccine: First analysis of cross-protection against persistent infection, cervical intraepithelial neoplasia (CIN), and adenocarcinoma in situ (AIS) caused by oncogenic HPV types in addition to 16/18. Programm and Abstract of 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), September 17-20, 2007 Chicago, E.U.A. Presentation Number: G-1720b.
- 45.- Constenla D, Goldie S, Alvis N, Valenzuela M T, De Quadros C. Health and economic outcomes of human papillomavirus vaccination in selected countries of Latin America: an economic analysis towards comprehensive cervical cancer prevention and control. Region of the Americas, Mexico City, 12-13 May, 2008.