

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

Katia Abarca V¹, M Teresa Valenzuela B², Rodrigo Vergara F³, Vivian Luchsinger F⁴, Alma Muñoz M⁵, Jorge Jiménez de la J⁶, Erna Ripoll M⁷, Miguel O'Ryan G⁸. Comité Consultivo de Inmunizaciones, Sociedad Chilena de Infectología.

Human papillomavirus vaccine. Statement of the Advisory Committee of Immunizations on Behalf of the Chilean Infectious Diseases Society. September 2008

This article briefly reviews the epidemiology of human papillomavirus (HPV) infection and associated diseases globally and in Chile, and the scientific information of the licensed HPV vaccines: Gardasil[®] and Cervarix[®]. Considering the available information, the Advisory Committee on Immunizations of the Chilean Society of Infectious Diseases recommends vaccination of teenage girls, ideally before initiating sexual activity, i.e. approximately at the age of 12 to 13 years and vaccination of women of any age if they have not started sexual activity. If women are vaccinated after initiating sexual activity, they should be informed of the lower efficacy of immunization if HPV infection has occurred. Education on responsible sexuality and sexually transmitted diseases should be maintained as a priority. Vaccination should be highly considered for inclusion in the National Immunization Program

(Key words: *Human papilloma virus; Oncogenic viruses; Uterine cervical neoplasms*)

Recibido el 16 de septiembre, 2008. Aceptado el 6 de octubre, 2008.

¹Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. ²Departamento de Salud Pública y Epidemiología, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. ³Departamento de Preclínicas y Pediatría, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso y Servicio de Pediatría, Hospital Carlos van Buren, Valparaíso. ⁴Programa de Virología, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ⁵Centro para Vacunas en Desarrollo-Chile. ⁶Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. ⁷Servicio de Medicina, Hospital Carlos van Buren, Valparaíso. ⁸Programa de Microbiología y Micología, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Correspondencia a: Dra. Katia Abarca V. Centro de Investigaciones Médicas, Pontificia Universidad Católica de Chile. Marcoleta 391, 3^{er} piso, Santiago. Fonos: 354 6823, 354 6825. Fax: 638 7457. E mail: katia@med.puc.cl

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

El 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 causa-efecto entre la infección por virus papiloma humano (VPH) y el CCU. El rol del 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 de 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 de 96,8% (IC 95% 93,5-100) en 1.399 mujeres con lesiones precursoras de cáncer y de 88% (IC 95% 80,6-95,4) en 1.795 mujeres con CCU de tipo escamoso (Valenzuela MT, observaciones no publicadas).

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 orofaringe²⁻⁵. Los tipos de VPH 6 y 11 son los principales causantes de las verrugas genitales o condilomas acuminados y de la papilomatosis recurrente respiratoria⁶. Los datos regionales de estas patologías son escasos; un metaanálisis que recopila información de América Latina y El Caribe encontró una prevalencia de VPH de 81,5% en 160 casos de condiloma acuminado (Valenzuela MT, observaciones no publicadas) y en 53% de 15 casos reportados de papilomatosis respiratoria recurrente, con presencia de los HPV 16, 6 y 11⁷.

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 entre 20% y 40% entre los 15 y 25 años, luego baja progresivamente en mujeres de edad media para nuevamente mostrar un leve ascenso después de los 50-60 años (curva bimodal)^{3,4,8}. En América Latina y países del Caribe la prevalencia de infección por VPH determinada mediante PCR en 21.600 mujeres sanas fue de 18,7% (IC 95% 15,3-22,0) (Valenzuela MT, observaciones no publicadas).

La infección genital por VPH suele ser autolimitada y aproximadamente 90% de las infecciones desaparecen en el curso de 2 años. Las infecciones que persisten por varios años se asocian a lesiones intraepiteliales, algunas de las cuales también pueden regresar. La persistencia prolongada 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 neoplasia intraepitelial NIE grado 3 transcurren generalmente 7 a 15 años. Sin embargo, se han documentado casos de rápido desarrollo, incluso de unos pocos meses desde la infección⁹.

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 mujer¹⁰.

Nuestro país 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 Papanicolau periódico a mujeres entre 25 y 64 años de edad, alcanzando una cobertura de PAP vigente en los últimos 3 años en mujeres beneficiarias del Sistema Público en Chile de 68% en diciembre de 2007, cifra similar a la de los 5 años previos¹¹. La mortalidad en Chile por CCU ha descendido de 14,3 a 8,5 por 100.000 en el período 1990-2003¹².

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%¹³ y de 29% en más de 1.000 muestras cervicovaginales autocolectadas por mujeres sobre 17 años¹⁴. La prevalencia de infección más alta, cercana a 20%, ocurre en mujeres menores de 20 años. Los VPH 16 y 18 se han encontrado en 26% a 34% de las mujeres estudiadas¹⁵.

El único estudio chileno publicado de VPH en muestras de CCU, detectó los tipos 16 o 18 en 47,3% de 19 muestras analizadas¹⁶. 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 a 70% (Suárez E, observaciones no publicadas; Valdivia I, et al. Libro de Resúmenes del XXXI Congreso Chileno de Obstetricia y Ginecología 2007; página 32).

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 en el año 1999 (19,7% del total de ETS notificadas ese año)¹⁷, 2.309 casos durante los años 1999 a 2003 (21,9% del total de ETS notificadas en dicho período)¹⁸ y cerca de la mitad de ellas en tres centros centinelas durante los años 2004 y 2005¹⁹.

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 años²⁰ y que 7% a 12% de los varones y 1% a 3% de las mujeres han iniciado actividad sexual antes de los 13 años²¹.

Vacunas contra VPH:

Actualmente existen dos vacunas contra VPH, ambas licenciadas en nuestro país: Gardasil[®], vacuna cuadrivalente (VPH 6, 11, 16 y 18) de Merck Sharp & Domme (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 meses²².

– *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)²³ y el esquema de vacunación es de tres dosis a 0, 1 y 6 meses²⁴.

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 contra los 4 tipos de VPH contenidos en la vacuna. Los títulos de anticuerpos son mayores que con la infección natural, 2,7 veces mayores en niños y 1,7 veces mayores en niñas que en mujeres mayores²⁵⁻³⁰. Estudios recientes en mujeres de 24 a 45 años muestran elevada seroconversión (98%-100%), pero los niveles de anticuerpos son menores que los observados en mujeres más jóvenes (Luna J, et al. *International Papillomavirus Congress Beijing*, China 2007, Presentation #PA1-04).

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^{25,26,31-33}.

Reactogenicidad y seguridad. Con ambas vacunas, entre 84% y 94% de los vacunados ha reportado dolor en el sitio de inyección y alrededor de 13%-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 de vacunados y receptores de placebo. La seguridad de la vacuna ha sido evaluada como satisfactoria, con muy escasos eventos adversos serios considerados relacionados con la vacuna (broncoespasmo, gastroenteritis, cefalea/hipertensión arterial, hemorragia vaginal, compromiso de la movilidad del brazo). No ha habido muertes relacionadas a la vacuna^{26,33-35}. La

^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 autoensambla en partículas con forma de virus.

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^{c34,35}.

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 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 (cerca a 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 vacunales (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)^{25,30,31,37-39}.

Eficacia en mujeres infectadas. En mujeres infectadas por los tipos de VPH contenidos en las vacunas, detectados mediante PCR en muestra de cérvix, la vacunación con vacuna cuadrivalente no mostró ningún efecto beneficioso^{25,31,39}. Un estudio con vacuna bivalente en Costa Rica, en 2.189 mujeres de 18 a 25 años infectadas con VPH mostró que la vacunación no se asoció a eliminación viral a los 6 y 12 meses de seguimiento⁴⁰. Estos datos indican que no existe evidencia de algún efecto terapéutico de la vacuna en mujeres ya infectadas por VPH vacunales.

Protección cruzada. Se ha establecido cierta protección contra otros genotipos virales relacionados con los incluidos en las vacunas y que pueden encontrarse asociados a CCU. A continuación se resume la información disponible respecto

Tabla 1.

Metas a evaluar	Gardasil [®]		Cervarix [®]	
	Seguimiento 3 años n =5.455 y n =12.167		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
Referencias	34		33, 35	

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

^d Por motivos éticos no es posible 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.

a protección contra tipos de VPH no contenidos en la vacuna:

Gardasil^{®34} (Brown D, et al. *47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (ICAAC), Chicago, E.U.A. 2007, Presentation #G-1720b):

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

Cervarix^{®33-35}:

- 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 farmacoeconómico 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) (Constenla D, observaciones no publicadas). 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 ahorrrativa –esto es que 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 –es decir, el costo para evitar la pérdida de un año de vida ajustado por discapacidad es menor a 3 veces el producto interno bruto (PIB) *per capita*- e incluso de mejor costo-efectividad que el tamizaje mediante Papanicolaou si el costo por mujer vacunada es de I\$100.

En Chile, la vacunación de una cohorte de mujeres preadolescentes (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 desciende, la estrategia más costo-efectiva es la vacunación de preadolescentes seguida de tres pruebas de tamizaje durante la vida.

Por otro lado, dos estudios farmacoeconómicos 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 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

^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*).

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 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 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 infecciones de transmisión sexual, 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 metas a evaluar sustitutas, como son las infecciones persistentes y NIE por VPH vacunales 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 IS\$100 por mujer vacunada y costo-ahorrativa a un costo de IS\$25 por mujer vacunada.
- El elevado costo 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 con relación a la sexualidad responsable, prevención de otras infecciones de transmisión sexual, eficacia de la vacuna y necesidad que las vacunadas 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 del 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, de forma de facilitar 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 una 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.

REFERENCIAS

1. PARKIN DM, 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. CLIFFORD GM, GALLUS S, HERRERO R, MUÑOZ N, SNIJDERS PJF, 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.
4. FRANCESCHI S, HERRERO R, CLIFFORD GM, SNIJDERS PJF, 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.
5. D’SOUZA GFA, KREIMER AR, VISCIDI R, PAWLITA M, FAKHRY C, KOCH WM ET AL. Case Control Study of Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer. *N Engl J Med* 2007; 356: 1944-56.
6. LACEY CJN, LOWNDES CM, SHAH KV. 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.
7. PEÑALOZA-PLACENCIA M, MONTOYA-FUENTES H, FLORES-MARTÍNEZ SE, FIERRO-VELASCO FJ, PEÑALOZA-GONZÁLEZ JM, SÁNCHEZ-CORONA J. Molecular Identification of 7 Human Papillomavirus types in Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 1119-23.
8. BURCHELL AN, WINER RL, DE SANJOSÉ S, FRANCO EL. Chapter 6. Epidemiology and transmission dynamics of genital VPH infection. 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): S3/52-62.
9. MOSCICKI AB, ACHIFFMAN M, KJAER S, VILLA LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital 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): S3/42-51.
10. Departamento de Estadísticas e Información en Salud - Unidad de Cáncer Ministerio de Salud, 2004.
11. CITOEXPERT/Departamento de Estadísticas e Información en Salud (DEIS)-Unidad de Cáncer, Ministerio de Salud, 2005.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. República de Chile, Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Salud 2003. Resumen ejecutivo. *El Vigía* (Chile) 2004; 8: 1-20.

16. MELO A, MONTENEGRO S, HOOPER T, CAPURRO I, ROA J, ROA I. Tipificación del virus papiloma humano (VPH) en lesiones preneoplásicas y carcinoma del cuello uterino en mujeres de la IX región- Chile. *Rev Méd Chile* 2003; 131: 1382-90.
17. CONASIDA, Ministerio de Salud. Enfermedades de Transmisión Sexual, Chile. Boletín N° 2; páginas 6-7.
18. CONASIDA, Ministerio de Salud. Enfermedades de Transmisión Sexual, Chile. Boletín N° 5; páginas 9-10.
19. VALENZUELA MT, 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.
20. Instituto Nacional de la Juventud. Cuarta Encuesta Nacional de Juventud. Resultados Generales. 2003
21. Ministerio de Salud de Chile, OMS, OPS, CDC. Encuesta Mundial de Salud Escolar. Chile 2004.
22. Laboratorio Merck. Gardasil®. Folleto de información al profesional.
23. GIANNINI SL, HANONA 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/aluminum SALT combination (AS04) compared with aluminum SALT only. *Vaccine* 2006; 24: 5937-49.
24. Laboratorio GSK. Cervarix®. Folleto de información al profesional.
25. VILLA LL, AULT KA, GIULIANO AR, COSTA RL, PETTA CA, ANDRADE RP ET AL. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18. *Vaccine* 2006; 24: 5571-83.
26. 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: 1757-65.
27. BLOCK SL, NOLAN T, SATTLER C, BARR E, GIACOLETTI KED, MARCHANT CD ET AL. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006; 118: 2135-45.
28. REISINGER KS, BLOCK SL, LAZCANO-PONCE E, SAMAKOSES R, ESSER MT, ERICK J ET AL. Safety and Persistent Immunogenicity of a Quadrivalent Human Papillomavirus Types 6, 11, 16, 18 L1 Virus-Like Particle Vaccine in Preadolescents and Adolescents: A Randomized Controlled Trial. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 201-9.
29. PEDERSEN C, PETAJA T, STRAUSS G, RUMKE HC, PODER A, RICHARDUS JH 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.
30. PÉREZ G, LAZCANO-PONCE E, HERNÁNDEZ-AVILA M, GARCÍA PJ, MUÑOZ N, VILLA LL 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: 1311-18.
31. VILLA LL, COSTA RLR, PETTA CA, ANDRADE RP, PAVONEEN J, IVERSEN OE. 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: 1495-66.
32. OLSSON SE, VILLA LL, COSTA RLR, PETTA CA, ANDRADE RP, 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.
33. HARPER DM, FRANCO EL, WHEELER C, MOSCICKI AB, ROMANOWSKI B, ROTELI-MARTINS CM 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 randomized control trial. *Lancet* 2006; 367: 1247-55.
34. 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.
35. PAAVONEN J, JENKINS D, BOSCH FX, NAUD P, SALMERÓN J, WHEELER CM 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.
36. GARLAND SM, HERNÁNDEZ-AVILA M, WHEELER CM, PÉREZ G, HARPER DM, LEODOLTER S ET AL. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent Anogenital Lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1928-43.
37. THE FUTURE II STUDY GROUP. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915-27.
38. 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.
39. VILLA LL, COSTA RL, PETTA CA, ANDRADE RP, AULT KA, GIULIANO AR 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.
40. HILDESHEIM A, HERRERO R, WACHOLDER S, RODRÍGUEZ AC, SOLOMON D, BRAITI MC 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.