

Información Importante

La Universidad de La Sabana informa que el(los) autor(es) ha(n) autorizado a usuarios internos y externos de la institución a consultar el contenido de este documento a través del Catálogo en línea de la Biblioteca y el Repositorio Institucional en la página Web de la Biblioteca, así como en las redes de información del país y del exterior con las cuales tenga convenio la Universidad de La Sabana.

Se permite la consulta a los usuarios interesados en el contenido de este documento para todos los usos que tengan finalidad académica, nunca para usos comerciales, siempre y cuando mediante la correspondiente cita bibliográfica se le de crédito al documento y a su autor.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, La Universidad de La Sabana informa que los derechos sobre los documentos son propiedad de los autores y tienen sobre su obra, entre otros, los derechos morales a que hacen referencia los mencionados artículos.

BIBLIOTECA OCTAVIO ARIZMENDI POSADA
UNIVERSIDAD DE LA SABANA
Chía - Cundinamarca

**IMPLICACIONES BIOÉTICAS DE LA INTRODUCCIÓN DE LA VACUNA
CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN NIÑAS COLOMBIANAS
MENORES DE 14 AÑOS.**

MONOGRAFIA DE GRADO

OLGA CAROLINA MOLINA SIERRA

**UNIVERSIDAD DE LA SABANA
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN BIOÉTICA
CHIA, AGOSTO 2017**

**IMPLICACIONES BIOÉTICAS DE LA INTRODUCCION DE LA VACUNA
CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN NIÑAS COLOMBIANAS
MENORES DE 14 AÑOS**

Elaborado por:

OLGA CAROLINA MOLINA SIERRA

Trabajo de grado para optar al título de Especialista en Bioética

Asesor:

Dr. Pedro J. Sarmiento MD. PHD

**UNIVERSIDAD DE LA SABANA
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN BIOÉTICA
CHIA, AGOSTO 2017**

AGRADECIMIENTOS

A mi incondicional Juanito, gracias por creer en mí y ayudarme a cumplir mis sueños.

Tabla de contenido

RESUMEN.....	6
1. INTRODUCCION	7
2.OBJETIVOS GENERALES	7
2.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	7
3. MARCO TEORICO.....	8
3.1 DEFINICIÓN	8
3.2 AGENTE ETIOLÓGICO.....	8
3.3 EPIDEMIOLOGIA DE LA INFECCIÓN POR VPH.....	9
3.4 TRANSMISIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.....	11
3.5 HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VPH.....	12
3.6 FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCIÓN POR VPH.....	15
3.7 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR VPH.....	16
3.8 DIAGNÓSTICO	17
3.9 TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN.....	20
3.9.1 TRATAMIENTO	20
3.9.2 PREVENCIÓN.....	22
4. VACUNAS DISPONIBLES CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.....	26
5. ANALISIS BIOETICO DE LA VACUNA CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO	30
5.1 UTILITARISMO	30
5.2 PRINCIPIO DEL DOBLE EFECTO	31
5.3 PRINCIPIALISMO.....	34
5.4 SALUD PUBLICA Y PRINCIPIO DE PROTECCIÓN.....	36

5.5 PRINCIPIO DE PROTECCIÓN Y VACUNA CONTRA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.....	38
5.5.1 ESTUDIO FUTURE I.....	40
5.5.2 ESTUDIO FUTURE II.....	40
5.5.3 ESTUDIO PATRICIA	41
5.5.4 ¿ES INDISPENSABLE VACUNAR A NUESTRAS NIÑAS CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO?.....	42
6. CONCLUSIONES	56
7. RECOMENDACIONES	58
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60

Lista de tablas

Tabla 1. Comparación a favor y en contra de la vacuna contra el VPH.

RESUMEN

La infección por el Virus del papiloma humano es la infección de transmisión sexual más frecuente en el mundo. Existe evidencia de que la infección por VPH es una condición necesaria pero no suficiente para el desarrollo de cáncer de cuello de útero. En el 2006 la FDA aprobó la primera vacuna recombinante tetravalente para prevenir la infección por VPH, y en el 2009 la vacuna bivalente. Desde el año 2012, el Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) incluyó la vacuna contra el Virus del Papiloma Humano (VPH) en el programa nacional de inmunizaciones a pesar de las múltiples incógnitas que existen respecto a la eficacia, seguridad, duración de la protección y el fenómeno de compensación de riesgo que podrían surgir a partir de la vacunación.

SUMMARY

The infection caused by the Human Papilloma Virus (HPV) is the most frequent sexually transmitted disease in the world. Evidence shows that the infection caused by HPV is a main contributor in the development of cervical cancer, however, having HPV does not mean that cervical cancer will develop. In 2006, the FDA approved the first recombinant and quadrivalent vaccine to prevent the HPV infection while the bivalent vaccine was approved in 2009. Since 2012, the Ministry of Health and Social protection included the vaccine against the Human Papilloma Virus in the National Immunization Program in spite of the numerous unknowns that exist in relation to efficacy, security, duration of the protection and the phenomenon of risk compensation that could arise since the vaccination.

1. INTRODUCCION

La relación del Virus del Papiloma Humano (VPH) con el cáncer de útero fue uno de los grandes descubrimientos de estos últimos años. En los países en desarrollo la incidencia del cáncer de cuello uterino está en aumento, siendo una de las principales causas de cáncer, y muerte por cáncer en las mujeres de la región.

El conocimiento del virus está claro y su relación con el cáncer de útero también, lo que pone de manifiesto la importancia que puede tener una vacuna frente a este agente infeccioso, cuya utilización en forma masiva plantea reflexiones acerca de su efectividad, seguridad, efectos a largo plazo y el riesgo de falsa seguridad que puede transmitir a las jóvenes vacunadas. El presente trabajo tiene como propósito revisar algunos de los cuestionamientos referentes a la vacuna, así como discutir los aspectos éticos relacionados con su introducción como una estrategia de prevención del cáncer de cuello uterino en Colombia.

2.OBJETIVOS GENERALES

1. Establecer los posibles riesgos y beneficios del plan de implementación de la vacuna de forma masiva del virus del papiloma humano en niñas menores de 14 años en Colombia.
2. Identificar los beneficios y posibles riesgos para la salud pública de la implementación del plan de vacunación contra el virus del papiloma humano en niñas menores de 14 años en Colombia.

2.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Identificar la efectividad y posible consecuencia para la salud de las niñas vacunadas contra el virus del papiloma humano.
2. Identificar aspectos bioéticos relacionados con la introducción de la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) en las niñas colombianas.

3. MARCO TEORICO

3.1 DEFINICIÓN

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) constituye la infección de transmisión sexual más frecuente en las mujeres en todo el mundo. Cada día es mucho más frecuente escuchar acerca de la relación existente entre el VPH y numerosas enfermedades humanas (1).

3.2 AGENTE ETIOLÓGICO

El Virus del papiloma humano, es un virus de DNA bicatenario perteneciente a la familia *Papovaviridae*. Los que infectan el aparato reproductor del ser humano se incluyen en el género *Alphapapillomavirus* (2).

Los papilomavirus fueron descritos por primera vez en 1907 por Giuseppe Ciuffo quien descubrió la naturaleza infecciosa de las verrugas o papilomas, sin embargo no fueron estudiados hasta los años 70, cuando apareció la virología molecular y Harald Zur Hausen inició los estudios acerca de la génesis infecciosa del cáncer de cérvix, hecho que le valió para el premio nobel de medicina en el 2009 (3).

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 para proteínas no estructurales y dos genes tardíos (L1 y L2) que codifican proteínas para estructurales (4).

El papel de las oncoproteínas E6 y E7 parece ya estar dilucidado y se ha comprobado que tienen una participación importante en la génesis del cáncer de cuello uterino.

La oncoproteína E6 induce cambios importantes en las células del hospedero y coopera con la E7 para la acción transformante e inmortalizante. La acción más importante de E6 es inhibir la función del P53 un importante factor transcripcional que estimula la expresión de genes involucrados en la regulación del ciclo celular y la apoptosis. La principal función de la proteína E7 es conducir a la liberación de factores de transcripción, lo que lleva al progreso de la fase S del ciclo celular y a la activación de los genes que participan en la síntesis de ADN de la célula huésped (4). En las mujeres con infecciones persistentes por el

VPH puede producirse una sobreexpresión de los genes E6 y E7, que se acompañan de inestabilidad genómica de las células anfitrionas.

La clasificación del VPH se basa en la caracterización del genoma; se considera que se trata de un nuevo tipo si la región L1, que es la parte menos variable del genoma del VPH, presenta una homología menor de 90% con otros tipos conocidos de VPH. Cuando la homología se sitúa en el rango de 90 a 98% indica un subtipo, y cuando la identidad es mayor de 98%, se considera que es una variante. Los tipos son designados por números y los subtipos con letras, siguiendo un orden cronológico con respecto a su descripción. Cerca de 35 tipos de VPH se identifican en lesiones benignas y malignas del tracto anogenital tanto en hombres como en mujeres; además, quince de estos tipos virales se asocian en diferente grado al cáncer de cérvix. Los tipos de virus más prevalentes son VPH 16, -18, -45, -31, -33, -52, -58 y -35, los cuales son responsables del 90% de los casos de cáncer de cuello uterino. Los serotipos de bajo riesgo estudiados a la fecha son: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 73, 81, estos representan del 2-4 % de todos los casos de infección por VPH. Estos serotipos se asocian a cambios benignos o de bajo grado en las células cervicouterinas y verrugas genitales (5).

3.3 EPIDEMIOLOGIA DE LA INFECCIÓN POR VPH

La infección por el VPH constituye la infección de transmisión sexual (ITS) más común entre las mujeres. Se estima que alrededor de 291 millones de mujeres son portadoras. De éstas, 105 millones están infectadas por los VPH 16 y 18. En Colombia, igual que en América Latina, el segundo tipo en frecuencia es el 58 (6).

La prevalencia de la infección es máxima entre las mujeres jóvenes, declinando en mujeres de edad mediana, hasta los 65 años donde se presenta un nuevo pico de infección, los motivos de este segundo pico aún no han sido aclarados (7).

Se estima que unos 6,2 millones de personas contraen la infección cada año en EE.UU. (8).

En Europa septentrional y EE.UU., la prevalencia máxima de infección genital por el VPH suele darse en mujeres menores de 25 años disminuye conforme aumenta la edad. En estas regiones, en los estudios centrados en mujeres jóvenes que han comenzado recientemente a

mantener relaciones sexuales se ha detectado una incidencia acumulada muy alta de infección por VPH (8). A partir de estos datos, se ha concluido que casi todas las infecciones por el VPH se contraerían a lo largo de los primeros años de actividad sexual y la prevalencia de la infección por el VPH disminuiría de forma constante a partir de entonces debido a la eliminación espontánea de las infecciones.

En los estudios realizados por los investigadores de la International Agency for Research on Cancer (IARC) se han observado disminuciones constantes de la prevalencia del VPH conforme aumenta la edad de las mujeres de países desarrollados. Por el contrario, en las regiones empobrecidas de Asia y Nigeria se obtuvieron unas curvas aplanadas y la prevalencia del VPH fue semejante en todos los grupos etarios. La prevalencia específica para la edad adoptó una morfología en forma de U en tres áreas de Latinoamérica (Chile, Colombia y México), es decir, en las mujeres mayores se registra un aumento de la prevalencia de la infección por este patógeno (9).

En el 2008, los países latinoamericanos reportaron una incidencia de 68,220 casos (tasa: 23.5 casos/100,000 mujeres) y una mortalidad de 31,712 casos (tasa: 10.8 casos/100,000 mujeres) (10).

En Colombia se estima que se presentan 5.607 casos nuevos de cáncer de cuello uterino al año. A pesar de que la tendencia en la mortalidad muestra un leve descenso durante los últimos años, el cáncer de cuello uterino constituye la primera causa de mortalidad por cáncer en mujeres, con cerca de 2.000 muertes anuales, que representan un 13% de la mortalidad por cáncer (11).

En las últimas estimaciones de incidencia de cáncer por departamentos, en Bogotá el cáncer de cuello uterino ocupó el segundo lugar con 747 casos nuevos cada año y una tasa ajustada por edad de 22.9 por 100.000 mujeres, tras el cáncer de mama. La tasa ajustada de mortalidad por edad para cáncer de cuello uterino se encuentra en 8.3 muertes por 100.000 mujeres (12).

En el grupo específico de los adolescentes existen muchas dificultades para conocer con exactitud la prevalencia de las diferentes infecciones de transmisión sexual porque son

menores de edad, no acuden al médico y si acuden, no se reporta ni se lleva un registro adecuado de su atención. Además, la edad dificulta la toma de muestras biológicas y en la mayoría de los casos los datos se obtienen de encuestas. De acuerdo con un estudio reciente del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) la infección por virus del papiloma humano es la más frecuente entre los adolescentes, con una prevalencia de 18%. Los grupos de adolescentes más afectados en este estudio fueron las afro-americanas (48%) seguido de las blancas (20%). Otro estudio realizado por la National Health and Nutrition Examination Survey con 838 adolescentes entre 14 y 19 años, reportó una prevalencia de infecciones de transmisión sexual de 40% y la de virus del papiloma humano representó 13% de los casos, una de cada cinco mujeres tenía un tipo viral de alto riesgo (13).

3.4 TRANSMISIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

El VPH generalmente se transmite mediante el contacto directo 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) también pueden causar una infección por el VPH, pero esas vías de transmisión son mucho menos comunes que la relación sexual con penetración (14).

Las infecciones genitales por el VPH son poco comunes en las mujeres que reportan no haber tenido relaciones sexuales anteriormente y se presentan en menos de un 2% de esta población (15).

El comportamiento sexual es el factor de predicción 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 el VPH (15).

Las infecciones por el VPH también son comunes en los hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres (MSM, por sus siglas en inglés) y las mujeres que tienen relaciones sexuales con otras mujeres.

El virus del VPH puede detectarse en objetos inanimados, como la ropa o las superficies ambientales. Sin embargo, hasta el momento no se conoce ningún caso de transmisión por esta vía (16).

3.5 HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VPH

Como ya hemos visto la infección por el virus del papiloma humano es una enfermedad de transmisión sexual. Los hombres y las mujeres pueden hacer parte de la cadena epidemiológica de esta infección, ya sea como portadores asintomáticos, transmisores o víctimas de la infección. Es por ello que los factores asociados con la infección por VPH esencialmente están relacionados con el comportamiento sexual, como es la edad de inicio de las relaciones sexuales, un alto número de parejas sexuales a lo largo de la vida, o contacto sexual con individuos de alto riesgo (17).

Es posible detectar la presencia del virus en cérvix, vagina y vulva en mujeres; glande, prepucio y piel del pene y escroto en hombres; y en canal anal y perianal tanto de mujeres como de hombres.

El VPH infecta la capa basal del epitelio donde el virus expresa las proteínas E1 y E2 asociadas a la replicación y transcripción del DNA viral. Las proteínas E5, E6 y E7 son capaces de inducir la proliferación de las células basales y para-basales. En las capas más superficiales de la epidermis se expresan las proteínas L1 y L2 que codifican la cápside y posterior ensamblaje de las partículas virales (17).

Una gran mayoría de las personas resuelven espontáneamente, se afirma que hasta el 90% lo hacen, persistiendo solo en una pequeña fracción de mujeres (18), las cuales presentan infección por VPH de forma crónica y acarrear consigo un riesgo incrementado de desarrollar lesiones en el tracto genital. En los estudios longitudinales se ha comprobado de manera uniforme que la mayor parte de las infecciones por el VPH se vuelven indetectables al año o a los 2 años después de la observación inicial. Alrededor del 50% de las infecciones por el VPH en mujeres con resultados citológicos anormales remiten antes del primer año y aproximadamente el 90% de aquellas con resultados citológicos anormales o un diagnóstico de NIC 1 terminan también por desaparecer de manera espontánea (19)(20). Algunos determinantes que han sido asociados a la progresión de las lesiones son: tipo viral

y variaciones intra-tipo de VPH de alto riesgo, integración del genoma viral al celular y probablemente carga viral. Otros factores adicionales incluyen la multiparidad, tabaquismo y dieta pobre en vitaminas y minerales (21)(22).

Muchos serotipos de VPH inducen solamente lesiones que no se asocian a cáncer humano. En dichas lesiones, la expresión de los productos de los genes virales se encuentra regulada, de modo que las proteínas virales se expresan en momentos definidos y en cantidades controladas a medida que la célula infectada migra hacia la superficie epitelial. Los eventos que dan lugar a la producción de partículas virales en las capas superiores del epitelio, parecen ser comunes tanto en virus de alto como de bajo riesgo oncogénico. De esta manera, el cáncer es una consecuencia poco frecuente de la infección por VPH y los eventos iniciales que conducen a la transformación maligna por virus oncogénicos no están del todo aclarados. Una posibilidad es que la zona de transformación del cérvix es un sitio del epitelio donde los VPH de alto riesgo no logran regular apropiadamente su ciclo productivo; por lo tanto, la variación tanto en el nivel de expresión de las proteínas virales, como del momento en que esta expresión ocurre, puede repercutir en el desarrollo de cánceres en estos sitios.

Luego de una infección natural solo el 50% de las mujeres desarrollan anticuerpos contra el VPH detectables, los cuales probablemente no son protectores (23). Los VPH infectan el epitelio cervical sin invadir la circulación, por lo que las partículas virales no se exponen al sistema inmune de forma eficaz. Como resultado, la vigilancia inmunológica típica, que involucra el tráfico de células especializadas desde el sitio de la infección hasta órganos linfoides secundarios, se encuentra limitada o abatida. Además, una vez dentro de la célula, la partícula del papilomavirus puede utilizar múltiples mecanismos para eliminar la respuesta inmune que es necesaria para la eliminación de la infección (24).

El VPH también puede permanecer de forma latente en las células epiteliales, evadiendo la respuesta inmune y permitiendo una reactivación en el futuro, este mecanismo ha sido descrito más que todo en pacientes inmunocomprometidos (25). Por ahora resulta imposible diferenciar la reactivación de las infecciones de adquisición reciente, por lo que se

desconoce cuál sería la contribución de la posible reactivación de estas nuevas infecciones en los desenlaces patológicos.

El desarrollo del cáncer de cuello uterino implica la progresión gradual de una serie de etapas secuenciales en que las células del cérvix presentan ciertas anormalidades histológicas conocidas como Neoplasia Intraepitelial Cervical, NIC I (displasia leve), NIC II (displasia moderada), NIC III (displasia severa/carcinoma in situ) y finalmente un cáncer invasor (26). La infección por este virus es la causa necesaria del carcinoma epidermoide y el adenocarcinoma, aunque la distribución del genotipo del VPH y el papel de los diversos cofactores víricos varían en los distintos tipos histológicos. La etiopatogenia de esta enfermedad se ha investigado detalladamente gracias al avance de la biología celular, molecular e inmunología. Estos avances han permitido conocer el papel del virus del papiloma humano en el desarrollo de lesiones premalignas y malignas del cuello uterino.

La infección por el virus de papiloma humano se puede clasificar en: primero una infección latente, que se caracteriza por la presencia de VPH en las células o tejidos que son aparentemente normales y sin ninguna manifestación de enfermedad. Sin embargo, el virus está presente y en ocasiones puede ser detectado por técnicas específicas como Hibridación in situ o reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Posteriormente la infección subclínica se manifiesta por cambios microscópicos en el epitelio cervical (coilocitos, displasias) detectados en las citologías o cortes histológicos de los tejidos afectados. La presencia de VPH en este punto se puede verificar mediante el uso de colposcopia que evidencia cambios de coloración en el cuello uterino después de aplicar una solución de ácido acético; estos cambios se asocian a la infección con VPH y una posible lesión premaligna. Finalmente la infección clínica se manifiesta por la aparición de tumores visibles y es en esta etapa donde podemos encontrar gran cantidad de tejido positivo para VPH (27). Estos virus están vivos y con capacidad de infectar otros tejidos. Sin embargo, no siempre la enfermedad se manifiesta durante esta última etapa ya que varios casos llegan a permanecer en periodo de latencia o subclínico, tiempo durante el cual se puede adquirir un estado de resistencia o regresión de las lesiones, o bien de progresión hacia un cáncer invasor (28).

Aun no existe un consenso en la definición precisa de una infección persistente por VPH; sin embargo la asociación con neoplasia intraepitelial cervical es más fuerte para una persistencia de 12 meses, que para una de 6 meses, aunque esta relación puede variar dependiendo del tipo viral (29). Algunos datos sugieren que el VPH 16 persiste en promedio mucho más tiempo infectando el epitelio en comparación con otros tipos de VPH (30), de tal manera que aquellas lesiones que presentan VPH 16 podrían progresar a un cáncer más rápidamente que aquellas que no presentan VPH o tienen otro tipo viral. De igual manera se reporta que las infecciones con papilomavirus oncogénicos persisten por más tiempo que los no oncogénicos (27). Se ha demostrado que la infección con VPH oncogénicos tiene un promedio de duración aproximada de 8 meses, mientras que la duración con VPH no oncogénicos se calcula en 4 meses (27).

3.6 FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCIÓN POR VPH

Una serie de estudios prospectivos realizados principalmente en mujeres jóvenes ha definido los factores de riesgo para la adquisición del VPH (31)(32).

1. Edad joven: La infección es más frecuente en las mujeres sexualmente activas menores de 25 años.
2. Número creciente de parejas sexuales: Estudios epidemiológicos sugieren que a mayor número de parejas sexuales, mayor es el riesgo de contraer la infección por VPH. En un estudio de mujeres universitarias, se observó que alrededor del 20 % de las mujeres con una sola pareja sexual tenían una infección por VPH, mientras que en aquellas mujeres que habían tenido 10 o más parejas sexuales, la prevalencia del VPH ascendía a 69% (33).
3. Primera relación sexual a una edad temprana (16 años o menos). La edad de inicio fue antes de los 18 años, el riesgo es 3 a 4 veces mayor que si la edad de inicio fue después de los 20 años.
4. Pareja masculina que tiene (o ha tenido) múltiples parejas sexuales
5. La infección por Virus Herpes es otro factor de riesgo, ya que, al causar inflamación, permite el acceso directo del VPH a las células epiteliales.

6. Factores biológicos: Durante el desarrollo de la mujer, el cuello uterino va cambiando: antes de la adolescencia, existe un predominio del epitelio columnar, el cual durante la pubertad va transformándose en epitelio escamoso, que es el epitelio predominante en la mujer adulta. Durante este proceso, existen áreas de transición escamosa, glandular y células metaplásicas, que permiten la replicación viral (33).
7. Uso de preservativos: Estudios recientes han demostrado que el uso de condón disminuye el riesgo de que la infección por VPH sea persistente y por ende disminuyen las lesiones asociadas al VPH. Aunque no se conocen los mecanismos moleculares por el cual el uso del condón disminuye las lesiones por VPH, se postula que el preservativo disminuiría la carga viral y con ello la posibilidad de desarrollar lesiones por VPH (33).

3.7 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR VPH

La mayoría de las infecciones por el VPH son asintomáticas y desaparecen sin tratamiento. No obstante, algunas producen cambios en el epitelio o cáncer (34). La infección genital por los tipos de VPH de bajo riesgo se asocia con las verrugas genitales en las mujeres y hombres. Los VPH 6 y 11 se relacionan causalmente con el 90% de las verrugas genitales. Una de cada 10 personas sexualmente activas va a presentar un episodio de verrugas genitales a lo largo de la vida (34).

El VPH es causa necesaria pero no suficiente para el desarrollo de un cáncer de cuello uterino. El VPH es la causa del 100% de los cánceres de cuello uterino, escamoso o glandular: no hay posibilidad de desarrollo de un cáncer de cérvix en ausencia de VPH. Además, se relaciona causalmente con el 90% de los cánceres de canal anal, con el 40% de los cánceres de vulva y pene y con el 12% de cánceres orofaríngeos. Su relación con otros cánceres (de piel no melanómicos, subungueal, retinoblastoma) está siendo investigada (35). El mecanismo por el cual el VPH se encuentra asociado a la carcinogénesis parece estar explicado por la acción de sus oncogenes E6 y E7, los cuales tienen la capacidad de immortalizar y transformar queratinocitos, confiriéndoles un alto grado de inestabilidad cromosómica (36).

En cuanto al cáncer de cérvix, de forma preocupante, la Organización Mundial de la Salud predijo en 2004 un aumento constante de la incidencia global del cáncer de cuello uterino y estimo que la incidencia anual de nuevos casos de esta entidad sería de millón en el año 2050. En Colombia el cáncer de cuello uterino es la causa más frecuente de cáncer en mujeres (37). En los factores de riesgo para el cáncer de cuello uterino además de los ya descritos para la adquisición de la infección por VPH, se encuentran, se cuentan los antecedentes de enfermedades de transmisión sexual, en particular por *Chlamydia trachomatis* (38) y virus del herpes simple (39), aun no se ha definido si estas enfermedades de transmisión sexual constituyen marcadores independientes de la actividad sexual (un factor de riesgo definido de cáncer de cuello uterino) o bien colaboran con un co-carcinogeno a través de la modulación de la respuesta inmunitaria del anfitrión. Otros factores de riesgo estudiados han sido el tabaquismo y el uso prolongado de píldoras anticonceptivas en especial para el adenocarcinoma de cérvix. La inmunosupresión también constituye un factor de riesgo de aparición de cáncer de cuello uterino y se ha descrito un aumento de la incidencia de esta neoplasia en mujeres infectadas por el VIH y trasplantadas (40)(41).

La papilomatosis respiratoria recurrente es un trastorno del aparato respiratorio cuya etiología está relacionada con la transmisión vertical del VPH serotipos 6 y 11. Su incidencia es de 3,96 por 100.000 habitantes en la población pediátrica y siete de cada 1.000 niños nacidos de mujeres aquejadas de condiloma vaginal presentaran papilomatosis respiratoria pediátrica (42).

3.8 DIAGNÓSTICO

Entre los métodos que se han desarrollado para el diagnóstico de las infecciones por VPH genital destacan:(43).

- Ensayo en base a reacción en cadena de la polimerasa (PCR-based assay- Amplicor VPH; Roche Diagnostic, Basel, Switzerland), disponible actualmente en Europa. Identifica a 30 genotipos, incluyendo 13 de alto riesgo u oncogénicos.

- Reacción en cadena de la polimerasa y ADN/ARN viral mediante la prueba de captura de híbridos 2 (Hybrid capture® 2-HC2; Digene, Gathesburg, MD, E.U.A.). Prueba rápida en lote (menos de 2 horas) para detectar por lo menos 13 genotipos oncogénicos.
- El Programa de Tecnología Apropriada para la Salud (PATH), en colaboración con Arbor Vita Corporation (E.U.A.), está desarrollando una segunda prueba, una tira de flujo lateral, para la detección de la proteína E6 en los tipos oncogénicos de VPH, en menos de 20 minutos.

El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología ha entregado una guía para la utilización de estas técnicas y recomendaciones para la interpretación de resultados, en conjunto con resultados citopatológicos y tecnología en el diagnóstico celular. El diagnóstico de las verrugas comunes se basa en su presentación clínica, su localización anatómica y su histología. En la mayoría de los casos no es necesaria la identificación del genotipo viral, ya que todos corresponden a tipos de bajo riesgo o benignos (VPH 11 en papilomatosis laríngea; verrugas vulgares: VPH 2,27 y 57; verrugas planas: 3 y 10; manos y pies: VPH serotipo 1 (44).

Hasta el momento, la exploración ginecológica y la realización de citologías periódicas (prueba de Papanicolaou) en las mujeres sexualmente activas son las estrategias que han permitido el diagnóstico temprano y el control de las lesiones precancerosas, con disminución importante de la frecuencia de cáncer de cuello uterino.

La mayoría de las mujeres con cáncer de cérvix invasivo presentan una lesión visible a la exploración; en otros casos la exploración es normal y sólo se detectan anomalías en la citología, y en casos más avanzados se observa un cérvix completamente sustituido por tumor (45).

El carcinoma epidermoide suele originarse en la unión escamoso cilíndrica o zona de transformación. La lesión suele verse como una ulceración, una tumoración exofítica en el exocérvix o infiltrando el endocérvix. Los tumores endofíticos pueden aparecer como un cérvix endurecido de superficie suave. Entre los adenocarcinomas, aproximadamente la

mitad son exofícticos, otros aparecen como un crecimiento difuso del cérvix o ulceración y alrededor de un 15% no presentan lesiones visibles, ya que el carcinoma se desarrolla en el canal endocervical. En las mujeres con una lesión visible sospechosa de cáncer se debe hacer una biopsia para confirmar el diagnóstico (45).

En mujeres sintomáticas, con una lesión visible o con una citología anormal, se debe realizar colposcopia y biopsia. Si la colposcopia no fuese concluyente se deberá realizar una conización. En general las indicaciones de colposcopia son: (46).

- Citología anormal.
- Citología persistentemente con inflamación severa o sin clasificar
- Aspecto anormal del cérvix o de la vagina en la exploración.
- Sinusorragias
- Seguimiento y control de las lesiones precursoras.

Tras la confirmación histológica se debe efectuar una estadificación del tumor. En 1988 la FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) estableció una clasificación por estadios para el carcinoma de cérvix basada en la exploración clínica, la cual ha sido revisada últimamente para la utilización de técnicas complementarias en la valoración de las pacientes como TAC o RMN, aunque se sigue utilizando la nomenclatura de la FIGO. (46).

En los varones se deben estudiar aquellas lesiones sugestivas de condilomas ó las denominadas acetoblanas, con la ayuda de la penescopia. En el varón, el valor diagnóstico de la citología exfoliativa de las lesiones condilomatosas y, sobre todo, de las lesiones acetoblanas son de escaso valor. En la actualidad, el diagnóstico de certeza sobre las lesiones anteriores está basado en la detección del VPH por procedimientos de biología molecular y en concreto por dos métodos, la hibridación y la amplificación genómica mediante la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La hibridación realizada con dos tipos de sonda múltiple, (una contiene genotipos de bajo riesgo y la otra

contiene los de alto riesgo) tiene una limitada sensibilidad y no permite averiguar genotipo exacto, lo que conlleva a determinados problemas de tipo epidemiológico y social. Por el contrario, la PCR tiene una sensibilidad más elevada, ya que permite la detección de un escaso número de copias del ADN viral, y además permite el genotipado individual del VPH (47).

3.9 TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

3.9.1 TRATAMIENTO

En la actualidad, no existe algún fármaco específico contra el VPH, de uso sistémico, que presente un bajo perfil de toxicidad, y con eficacia comprobada (43).

Los métodos destructivos locales como la electrocauterización, la criocirugía, la vaporización láser o con radiofrecuencia, son los más utilizados. En el caso de verrugas genitales, la primera y segunda línea incluye el tratamiento quirúrgico y el uso de Imiquimod. La crioterapia y el ácido tricloro-acético son generalmente terapias de tercera línea, salvo en el caso de verrugas del meato urinario y mujeres embarazadas, respectivamente. En las verrugas recalcitrantes genitales, se recomienda emplear terapia de tercera línea, incluyendo cirugía, en combinación con Imiquimod y Cidofovir (43).

En el caso del cáncer cervical siempre se debe haber una adecuada correlación entre la citología, la colposcopia y las biopsias para tener un diagnóstico definitivo y sobre la base de él tomar una conducta.

El tratamiento en la paciente con carcinoma de cerviz dependerá de la estadificación según la FIGO. Las opciones de tratamiento disponibles son:

Lesiones intraepiteliales

Conservador

Métodos Destructivos Locales (Ablativos):

- Electrocauterio
- Criocauterio

- Láser

Métodos escisionales:

- Cono con asa diatérmica.
- Cono con bisturí.
- Cilindro con LÁSER.

No Conservador

Histerectomía extrafascial en:

- Pacientes postmenopausias o mayores de 45 años.
- Lesiones con extensión al canal endocervical.
- Patología pélvica asociada.
- Dificultad en el seguimiento.
- Cáncer cérvicouterino in situ variedad adenocarcinoma.

Cáncer invasor

- Histerectomía Radical más linfadenectomía
- Radioterapia
- Quimioterapia

El tratamiento de elección de las lesiones por VPH en los hombres hasta el momento ha sido con cremas o soluciones de podofilina (0.15% ó 0.5% respectivamente), sin embargo este no ha permanecido exento de complicaciones ya que puede resultar caro, doloroso y no siempre satisfactorio (48).

Una reciente incorporación terapéutica, el Imiquimod ,un medicamento inmunomodulador a través de la estimulación en la producción de citoquinas, aplicado 3 veces por semana

durante 14-16 semanas, parece un fármaco prometedor en el tratamiento de los condilomas, pero no está exento de efectos colaterales, sobre todo eritema, ardor y prurito en casi la mitad de los pacientes (49).

El tratamiento quirúrgico de los condilomas mediante cirugía convencional, electroterapia, crioterapia o últimamente con exéresis láser proporciona buenos resultados, con mayor eficacia terapéutica que los tratamientos médicos (50).

3.9.2 PREVENCIÓN

Podemos dividirla en prevención primaria y secundaria:

3.9.1.1 Prevención primaria:

Incluye evitar la exposición a los factores de riesgo mencionados anteriormente, sobre todo la promiscuidad y el inicio tempranos de las relaciones sexuales, y la vacuna contra el VPH aprobada por la FDA en el 2006.

3.9.1.2 Prevención secundaria:

Se centra en la citología cervical periódica según la técnica de Papanicolaou (Pap). En Colombia las pautas para la prevención secundaria de cáncer de cuello han sido establecidas por el Ministerio de salud y protección social en la resolución *numero 00412 de 2000*. La población objetivo de esta resolución son todas las mujeres que habiten el territorio nacional con edades entre los 21 a los 69 años. De acuerdo a esta norma el cribado se comporta de la siguiente manera:

- Inicialmente se deben hacer dos citologías seguidas con un intervalo de un año. La toma de la citología cérvico - uterina debe realizarse en el esquema 1-1-3; esto significa que, si el resultado de la primera citología es normal, se realiza una segunda citología al año para eliminar los posibles falsos negativos, si esta segunda citología es normal se debe citar a la mujer para otra citología en tres años y mantener esta periodicidad, en tanto el resultado de la citología continúe negativo.
- A partir de los 21 años de edad toda mujer sexualmente activa debería tener la oportunidad de ser cribada. En los casos en que la última citología haya sido tomada

hace más de tres años se debe reiniciar el esquema 1-1-3. (Se ha evaluado en estudios observacionales que prolongar el intervalo de la tamización no impacta de manera significativa en la incidencia del cáncer de cérvix, según datos del International Agency for Research on Cancer (IARC).

- Hay que tener en cuenta que la citología cérvico - uterina no es diagnóstica, sino sugestiva e identifica a las mujeres sospechosas de tener cáncer de cuello uterino y a las que muy seguramente están libres de él, e indica qué mujeres deben acceder a los servicios de diagnóstico definitivo.
- En mujeres de 69 años o más que han sido sometidas a cribados anteriormente y han sido normales, no es imprescindible continuar con las citologías. Si no se han efectuado pruebas de cribado antes de los 69 años, se recomienda hacer dos pruebas.
- Los pasos a seguir en la toma de citología son:
 1. Anamnesis y diligenciamiento del registro para citología.
 2. Preparación de las láminas.
 3. Toma de la muestra utilizando espátula de madera o plástico para el exocérvix y cepillo para el endocérvix, teniendo en cuenta:
 4. No hacer tacto vaginal antes de la toma de la muestra
 5. Usar espéculo sin lubricante
 6. Exponer muy bien el cérvix
 7. Limpiar el exceso de flujo con torunda de algodón.
 8. Extender la muestra en forma adecuada para que quede delgada
 9. Fijar la muestra utilizando cito-spray, fijador comercial o alcohol al 95%
 10. Identificar adecuadamente la lámina.

11. Informar a la usuaria sobre la importancia de reclamar oportunamente el resultado.

La técnica de Papanicolaou (Pap) o citología cervical se introdujo hace más de 70 años, como método de tamización en cáncer de cérvix; su sensibilidad varía entre el 30-87% y su especificidad entre el 86-100%, aunque no hay publicaciones de alta calidad metodológica que hayan demostrado su efectividad, si hay estudios observacionales en donde su implementación en programas de tamización mostró descenso de la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix, es por eso que su uso sigue siendo ampliamente difundido y en los últimos años se han empezado a implementar otras técnicas de detección más novedosas, como la citología cervical de medio líquido, aunque esta última no ha mostrado superioridad respecto al estudio convencional; además de técnicas de detección del VPH, con el objetivo de detectar pacientes con más alto riesgo de desarrollar cáncer de cérvix en caso de tener serotipos oncogénicos (51).

La muestra de citología debe ser tomada de la zona de transformación, la unión entre el ectocérvix y endocérvix, que es el sitio donde más frecuentemente se originan la displasia y las neoplasias. Su reporte debe ser detallando, teniendo en cuenta la técnica utilizada, si la muestra fue adecuada, diagnóstico citológico y/o interpretación de resultados (según la clasificación de Bethesda 2001), además de manera opcional notas educativas y sugerencias (51).

El sistema de Bethesda, aunque no puede hacer diagnósticos histológicos, pretende unificar terminología, orientar sobre la realización de exámenes adicionales y tiempo de seguimiento de los pacientes. Este sistema categoriza los resultados en displasia de bajo y alto grado (LSIL y HSIL por sus siglas en inglés). Lo fundamental es tener un seguimiento regular de las pacientes para poder tomar conductas adecuadas sobre resultados alterados de citologías.

Aunque se ha demostrado que el uso de la detección del VPH es un método adjunto o que pudiera llegar a reemplazar la citología cervical, por su mayor tasa de diagnóstico de NIC II-III (Neoplasia intraepitelial grado II-III ó displasia de alto grado) y detección de lesiones en estadios más tempranos, su alto costo, su alta sensibilidad pero menor especificidad

comparado con la citología y el no tener estudios de peso epidemiológico a la fecha que demuestren una reducción de mortalidad al implementarla ha hecho que aún no tenga una gran acogida nivel mundial, ni esté siendo utilizada como método habitual de tamización (52).

En los países desarrollados se ha observado de forma consistente una asociación entre la introducción de programas de tamización con citología cérvico-uterina y la reducción de la mortalidad por cáncer de cuello uterino. La falta de efectividad de estos programas en las naciones en vías de desarrollo se atribuye principalmente a problemas relativos a la calidad y a las bajas tasas de participación en dichos programas. Estos problemas se originan, primordialmente, en la complejidad de los programas de detección temprana basados en la citología cérvico-uterina, ya que tales estrategias requieren múltiples visitas y gran organización para lograr el impacto esperado (53).

Desde la entrada en vigencia del SGSSS la detección temprana del cáncer de cuello uterino constituye un conjunto de acciones descentralizadas a cargo de diferentes actores. Las aseguradoras de población trabajadora deben hacer para sus usuarios la citología cérvicouterina, las pruebas diagnósticas complementarias y los tratamientos necesarios. Para la población pobre y asegurada, la citología es realizada por los gobiernos de los municipios o distritos, pero el diagnóstico definitivo y el tratamiento deben suministrarse por la entidad aseguradora. En el caso de la población sin aseguramiento, los municipios son los encargados de hacer la citología, y los departamentos son los encargados de hacer diagnósticos y tratamientos. Sin embargo esta forma de organización de la tamización tan desorganizada, supone cierto grado de complejidad en la ejecución del plan ya que en un mismo territorio coexisten diversos regímenes de aseguramiento y una cantidad importante de empresas aseguradoras, cada una de ellas con estrategias diferenciales. El elemento de cohesión que exige el Ministerio de la Protección Social es el cumplimiento en la realización de un número de citologías programadas; estas metas no evalúan coberturas y son definidas para la población que tiene algún tipo de seguro (53).

4. VACUNAS DISPONIBLES CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Hoy en día, disponemos de sobradas evidencias para reconocer que la vacunación ha supuesto la medida de prevención más eficaz de todos los tiempos y que, desde el desarrollo del primer programa de inmunización a partir de la implantación de la primera vacuna contra la viruela desarrollada por Edgard Jenner, hemos podido observar cómo se han prevenido muchas enfermedades mortales o incapacitantes y se han evitado grandes epidemias.

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 (54).

En actualidad, se dispone de dos vacunas frente a los VPH, que pueden cambiar la epidemiología de las infecciones por este virus y la del cáncer de cérvix. Ambas están basadas en la proteína L1, una proteína de la cápside del virus responsable de la respuesta inmune al mismo. El gen que codifica dicha proteína se inserta en un plásmido, que se expresa en una levadura o en un vector viral, para que se transcriba y se traduzca dando lugar a las moléculas de L1 que se ensamblan formando partículas similares al virus, pero sin ADN, y por tanto inmunógenas, pero sin capacidad patógena. Las dos vacunas contienen los VPH 16 y 18, responsables del 70% de los cánceres cervicales; una de ellas contiene, además, las L1 de los VPH 6 y 11, responsables del 90% de las verrugas genitales (55).

Los 2 tipos de vacuna contra el Virus del papiloma humano están disponibles para ser usadas en Colombia:

Cervarix®: Comercializada por GlaxoSmithKline. Es una vacuna bivalente indicada para la prevención de la neoplasia cervical intraepitelial de alto grado (NIC 2/3) y el cáncer de cérvix relacionado casualmente con los tipos del VPH 16 y 18. Utiliza como adyuvante el AS04 (hidróxido de aluminio y monofosforil lípido A desacetilado), un adyuvante que ha demostrado, hasta el momento, reforzar la capacidad de producción de anticuerpos en las mujeres vacunadas (56).

Gardasil®: Desarrollada por Merk & Co. Inc. Es una vacuna tetravalente para la prevención de la displasia cervical de alto grado (NIC 2/3), el carcinoma cervical, lesiones displásicas vulgares y vaginales de alto grado (NIV 2/3 y Val N 2/3), y verrugas genitales externas relacionadas casualmente con los tipos del VPH 6, 11, 16 y 18. Utiliza como adyuvante el hidroxifosfato de sulfato de aluminio amorfo (225 µg Al) (57).

La vacunación consiste en la aplicación de tres dosis intramusculares. La vacuna cuadrivalente se administra en un esquema de 0, 2 y 6 meses, mientras que la bivalente se administra en un esquema de 0, 1 y 6 meses (58).

Las proteínas L1 utilizadas en cada una de las vacunas no son exactamente iguales y siguen procesos de elaboración distintos, lo que les confiere propiedades biológicas diferenciales, sin que hasta la fecha se haya demostrado el impacto real de dichas diferencias en el perfil de eficacia clínica de ambas vacunas. Cada vacuna contra el VPH está constituida por 72 pentámeros de L1. No contienen otro elemento viral, por lo que la ausencia de los oncogenes E6 y E7 les confiere máxima seguridad. Ambas vacunas son morfológica e inmunogenicamente similares a los viriones nativos, pero carecen de capacidad infectiva, replicativa y oncogénica al no poseer ADN viral (59).

La vacuna tetravalente frente al VPH se ha incorporado a los calendarios vacúnales de los EEUU, Canadá, Australia y varios países de la Unión Europea, utilizando diversas pautas vacúnales y diferentes esquemas de financiación (60).

El programa de desarrollo clínico de Gardasil® incluyó más de 27.000 voluntarios (adolescentes de 9-15 años de edad y mujeres de 16-26 años) en 33 países. La eficacia de la vacuna fue evaluada en 4 ensayos clínicos de fases II y III, que incluyeron un total de 20.541 mujeres de 16-26 años de edad reclutadas y vacunadas sin cribado previo para la presencia de infección por VPH. Los resultados publicados describen a los 5 años de seguimiento, una eficacia mantenida del 96% (intervalo de confianza [IC] del 95%) frente a la infección persistente de VPH, una protección del 100% frente a NIC1 y una eficacia del 100% (95% IC) frente a NIC 2-3 con confirmación histológica. Este parámetro fue definido por las agencias reguladoras internacionales (FDA, OMS, EMEA) como único marcador

clínico subrogado del cáncer cervical y, por tanto, requisito imprescindible para autorizar la indicación de la vacuna en la prevención del cáncer de cuello (61).

En cuanto a la vacuna bivalente ha sido evaluada en dos ensayos clínicos de fase II y III aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo que incluyeron un total de 19.778 mujeres de 15 a 25 años de edad, los resultados de estos estudios fueron publicados de forma preliminar en el 2009, mostrando una eficacia de 92.9 % (96.1% CI 79.9-98.3) para NIC2 debido a VPH serotipos 16/18, y 30.4% (16.4-42.1) para NIC2 por otros serotipos. Para NIC3 la eficacia fue de 33.4% (9.1-51.5) para toda la cohorte vacunada y 87,0% (54.9-97.7) para las mujeres sin infección previa por VPH, ni inicio de vida sexual (59).

Aun así, dado el lapso de tiempo necesario para desarrollar las lesiones tumorales, es muy pronto para poder evaluar el impacto real de la vacuna en la incidencia de cáncer de cérvix y en la mortalidad. Además, el compromiso ético exigible probablemente sólo permita realizar estimaciones. La Organización Mundial de la Salud (OMS) definió al NIC 2 histológicamente documentado y a la infección persistente por VPH como variables subrogadas de eficacia, ante la imposibilidad ética y metodológica de establecer el cáncer de cuello de útero como variable final de eficacia en los ensayos. Además a la fecha se entiende que probablemente la protección generada a través de la vacunación es tipo-específica (62).

Se han publicado distintos modelos para calcular el impacto potencial de la vacuna en una estrategia de salud pública, incluyendo el efecto potencial de programas de tamizaje con detección de ADN viral, cálculos del efecto inicial de la vacuna en la incidencia y la prevalencia poblacional de la infección, así como el efecto de otras variables determinantes que incluyen las coberturas de vacunación alcanzables en condiciones rutinarias.

Existen distintos elementos acerca de la introducción o implementación de la vacuna contra el VPH en Colombia, que generan distintos problemas éticos, y que deben ser considerados por las autoridades sanitarias a la luz de las características particulares en nuestra población, antes de hacer una inversión tan grande en un país de pocos recursos como el nuestro. Las consecuencias a corto y largo plazo en la incidencia de esta importante

enfermedad, así como la posible influencia que saberse vacunada tendrá sobre la conducta sexual de las niñas y adolescentes que serían la población objeto de aplicación de esta vacuna y el llamado fenómeno de “compensación de riesgo”. No hay duda del potencial beneficio que una vacuna que ayude a prevenir el cáncer de cérvix pueda tener entre nuestras mujeres, sin embargo los elementos expuestos buscan hacer un llamado a la reflexión ante la implementación de esta vacuna como medida de salud pública, es decir estamos frente a una decisión de salud pública que lleva a un acto clínico o sanitario que arraiga una duda moral no solo por la incertidumbre de su efectividad farmacológica, sino por las posibles consecuencias para la salud como la entendemos hoy en día. En 1948 la Organización mundial de la salud promulgo una definición de salud “Completo estado de bienestar físico, mental y social y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades” (63). A pesar de que fue oficializada hace unos 60 años, esta definición es relevante por su institucionalidad, además sigue siendo la más importante e influyente en la actualidad, a pesar de la propuesta presentada en julio del 2011 por un grupo de expertos encabezados por Machteld Huber médica e investigadora, en el *British Medical Journal*, bajo el título *How should we define health?*, Esta nueva definición de la salud es radicalmente distinta de la definición de la OMS, ya que sustituye el famoso “completo bienestar” por la “capacidad de adaptación y de cuidarse a sí mismo”; textualmente dice: *The ability to adapt and to self manage in the face of social, physical, and emotional challenges* (“La capacidad de adaptarse a los retos físicos, emocionales y sociales y de cuidarse a sí mismo”). Esta nueva definición ya ha encontrado tanto voces a favor como en contra. Para efectos del presente trabajo utilizaremos la definición antigua, ya que esta ha sido asumida por los países y supera el enfoque asistencialista sanitario para contribuir a la promoción, mantenimiento y preservación de la salud, a través de un enfoque interdisciplinario. Este planteamiento es la base de la salud pública la cual determina los deberes del estado para con todos los seres humanos, en el orden de su vida biológica y social.

5. ANALISIS BIOETICO DE LA VACUNA CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

La decisión de implementar la vacuna contra el virus del papiloma humano como una política de salud ha sido analizada desde distintas corrientes bioéticas como el utilitarismo (principalísimo), y la ética tradicional aristotélica tomista con el principio del doble efecto.

5.1 UTILITARISMO

El principio básico del utilitarismo es “el mayor bien para el mayor número de personas”. Bajo este enfoque, las decisiones éticas tienen que ver con “la utilidad” que reportan para la persona, la institución o para la sociedad. Para su aplicación, se requiere previamente de un cuidadoso cálculo del costo-beneficio de las decisiones y los resultados que se obtendrían de su probable aplicación. En este orden de ideas se han publicado distintos modelos de costo-efectividad o costo-beneficio frente a la vacuna contra el VPH (64)(65).

Uno de los modelos de costo efectividad más conocido propone que la vacunación en edades tempranas asociado a cribado a partir de los 24 años (es decir 3 años más que el recomendado en la actualidad) ofrece una atractiva rentabilidad, sin embargo la vacunación asociada a cribado a partir de los 18 años mostro mayor reducción de la incidencia de cáncer (66). Bajo la perspectiva utilitarista también se evaluó el beneficio potencial de la vacuna contra los efectos adversos, según este planteamiento la balanza se inclina por el lado de la vacuna. Es importante tener en cuenta que hasta la fecha no hay claridad sobre los efectos adversos de la vacunación (67).

El utilitarismo ha ido perdiendo influencia en los últimos años. Esto es debido según sus principales opositores a sus falencias: prueba de esto es la retirada del mercado la vacuna antipoliomielítica en EEUU, esta decisión se encuentra asociada a la parálisis asociada a la vacuna, una complicación que aunque es poco frecuente (1 caso en 2,4 millones de dosis distribuidas) sugiere que las políticas de vacunación no tienen un cálculo estrictamente utilitarista sino una perspectiva que valora la protección de las personas (68).

El utilitarismo reduce al hombre al horizonte más estrecho del estado egoísta, donde la razón no funciona con independencia, sino como simple servidora de la utilidad, de esta

forma , la voluntad no se determina libremente, sino como simple esclava de la noción de conveniencia. Dicho de otra forma, el utilitarismo desconoce los fueros de la razón y de la autonomía de las personas.

5.2 PRINCIPIO DEL DOBLE EFECTO

La vacuna del VPH debería conducir a una serie de beneficios como reducir el cáncer del cuello uterino y la aparición de verrugas genitales. Por otra parte, los efectos adversos de los que todavía no hay mucha claridad deben ser considerados. Así como tampoco se conoce cuál será la influencia que saberse vacunada tendrá en la conducta sexual, lo cual también, debe ser tenido en cuenta. El posible efecto de que una adolescente, tras saber que ha recibido una costosa vacuna, pueda sentirse ya " protegida" frente a la adquisición futura de cualquier infección de transmisión sexual, pueda tener sobre la conducta sexual de las mismas favoreciendo comportamientos de riesgo. De los 28 países que participaron en el estudio internacional de conductas escolares relacionadas con la salud (Health Behaviour in School-Aged Children, HBSC), datos obtenidos en España demuestran que tras las campañas masivas de uso preservativos en adolescentes , las tasas de embarazos, abortos e infecciones de transmisión sexual han ido en aumento (69). De acuerdo a estos registros los nacimientos de madres de 17 años o menos han aumentado año tras año, desde 3.764 en 2002 a 4.119 en 2005. La tasa de abortos ha pasado de 5,7 por mil a 9,6 por mil entre 1996 y 2005, y donde más ha crecido es precisamente en menores de 20 años. Si se consideran no sólo los VPH-16 y 18, sino el conjunto de todas las ITS, unido al problema de los embarazos en adolescentes y al del aborto, el posible efecto indeseable de que las vacunadas se descuiden en su conducta sexual sería claramente perjudicial, arrojando un balance global negativo para una vacuna de altísimo precio (70).

El principio del doble efecto permite la ejecución de un acto en si mismo bueno que tiene buenas y malas (potenciales o reales) consecuencias únicamente, si se satisfacen algunas condiciones (71). De acuerdo a los defensores de la vacuna , esta satisface los criterios del principio del doble efecto, por el cual el acto de vacunar seria en este caso moralmente bueno (72).

1. El acto de prescribir o administrar la vacuna, debe ser moralmente bueno (o, en el peor de los casos, moralmente neutro). En otros términos: el acto en sí mismo no debe ser intrínsecamente malo. El acto de vacunar es bueno tal que dé él, se desprende la prevención de una enfermedad de gran prevalencia.
2. La persona que prescribe o administra la vacuna debe tener la intención de que la acción de la medicación sea buena. En otras palabras, la persona no persigue en modo alguno un efecto o una consecuencia mala. La motivación en este caso es solo la protección de la persona vacunada y la protección potencial de sus contactos y la comunidad por el efecto de la inmunidad de grupo. Por lo cual el motivo es bueno.
3. Del buen efecto de la vacuna (su efecto protector el cual aun no ha sido demostrado cabalmente) no se desprende un efecto malo (Compensación de riesgos). En otros términos: un efecto malo no puede servir de medio para uno bueno. El medio por el cual la vacuna funciona no es en absoluto la posibilidad teórica de que la vacunación pueda desencadenar conductas sexuales de riesgo que favorezcan otras enfermedades de transmisión sexual.
4. Si se desprende un efecto o una consecuencia mala, debe existir una razón moral poderosa para permitir que ocurra. En otros términos: el efecto bueno que se persigue posee el suficiente valor moral y ético para consentir o tolerar el efecto malo (Valoración riesgo/beneficio) y el beneficio siempre debe ser mayor. Si la publicidad que acompaña a la vacuna se realiza, acompañada del asesoramiento necesario para promover prácticas sexuales responsables, el efecto bueno claramente es superior al efecto malo.

A pesar de la posición de los partidarios de la vacuna, el medio por el cual esta funciona si puede desencadenar por sí mismo un efecto malo. Las vacunas disponibles contra el VPH solo cubre 2 serotipos oncogénicos y existe la alta posibilidad que si la vacuna logra demostrar eficacia al eliminar estos 2 serotipos su nicho ecológico acabe siendo ocupado

por otros tipos oncógenos, actualmente minoritarios y no incluidos en la vacuna, lo que finalmente se traduciría en aumento de la incidencia de cáncer de cuello uterino. Los serotipos de un microorganismo coexisten unos con otros en un equilibrio delicado, o bien uno de ellos compite con los otros hasta desplazarlos. Eliminar algunos serotipos puede alterar el equilibrio y hacer que los que estaban en inferioridad de condiciones ocupen el lugar del que se ha eliminado. Esto se ha visto en modelos bacterianos, y se echa en falta un mejor conocimiento de lo que sucederá con el VPH antes de implementar una política sanitaria de vacunación masiva y selectiva frente a sólo 2 tipos. Si nos concentramos en este punto vemos que ni siquiera la promoción de actividades sexuales responsables asociados a la vacuna podrían superar el efecto negativo de la vacuna (70).

La posible inmunogenicidad cruzada del VPH-16 y VPH-18 con otros tipos (31, 45 y 17, o bien 52, 58 y 26) podría paliar el anterior problema del desplazamiento del nicho ecológico. Sin embargo, no se dispone de un conocimiento irrefutable sobre este tema y no hay pruebas de que la vacuna tetravalente proteja contra la enfermedad causada por tipos distintos de los vacúnales (73).

Por otra parte, no parece haber esfuerzos especiales por educar a los adolescentes en la importancia del amor y el respeto por su propio cuerpo, a pesar de ser conocida la tendencia de los vacunados a generalizar su protección creyéndose protegidos por más antígenos de los que en realidad han recibido (72).

En este sentido parece dirigirse el último informe de ONUSIDA (Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA) al otorgar prioridad a los cambios de comportamiento, fijándose en 2 indicadores: el retraso de la edad de inicio de las relaciones sexuales y la monogamia mutua. Países como Uganda, Kenia y Zimbabue, que han promocionado estos aspectos, son los que han conseguido claramente frenar la epidemia del VIH/SIDA. Al introducir la vacuna contra el VPH no debería omitirse la educación sobre estos 2 aspectos, que protegen frente a un espectro más amplio de ITS (74).

5.3 PRINCIPIALISMO

Los principios cardinales de beneficencia, no maleficencia, la justicia y la autonomía han sido muy populares en los últimos años en materia de bioética (75).

La vacuna contra el VPH, ha sido considerada aceptable cuando es analizada a la luz del principalísimo con base a que esta es una acción beneficiante, y por lo más justa cuando se habla en términos económicos, y aceptan algunas dudas en cuanto a si se trata de una acción no maleficente y si puede en determinado momento ir en contra del principio de autonomía.

Los que están a favor aseguran que sin duda una política pública basada en la administración de la vacuna contra el Virus del Papiloma Humano es beneficiante, ya que se disminuiría en las mujeres beneficiarias el riesgo de padecer cáncer de cuello uterino, además se reducirían las verrugas genitales asociadas a VPH, lo que sin duda sería bueno, incluso en casos en los que se presenten situaciones especiales como mujeres abusadas sexualmente, o mujeres que retrasaron el inicio de las relaciones sexuales hasta el matrimonio y el esposo pudiera en algún momento contagiarle el virus (72). En estos análisis también se propone que la vacunación debe ser administrado junto con una formación integral y programa de cribado que permitan la sostenibilidad en un esfuerzo de salud preventiva (76).

Otros autores opinan que el principio de beneficencia no puede extenderse a la vacuna contra el VPH, ya que no hay datos que realmente demuestren que la vacuna es eficaz en el grupo de edad (niñas de 9-14 años), donde está siendo recomendada (77). En cuanto al principio de no maleficencia las opiniones son similares, ya que no es posible valorar la no maleficencia de la vacuna en ausencia de claridad sobre sus posibles efectos adversos (76).

En cuanto al principio de autonomía, la controversia está dada principalmente por algunos estados de EEUU donde la vacunación contra el VPH es obligatoria para que las niñas puedan entrar en la escuela. En la mayoría de las series se acepta que la infección con el Virus del Papiloma Humano, es una infección de transmisión sexual, y que el potencial de riesgo de infección y posterior progresión a carcinoma de cérvix está asociado a conductas

sexuales riesgosas, que hacen parte de la intimidad de cada persona y por lo tanto no puede tener una connotación obligatoria en ningún caso. Otro aspecto importante que se ha relacionado con la autonomía es quien debe dar el consentimiento de vacunar a los menores de edad, si bien se reconoce que los padres tienen la potestad legal para tomar decisiones en torno a sus hijos, en este caso se trata de una ITS ligada al estilo de vida, y se discute en qué medida deberían ser los menores de 10 y 11 años que son los candidatos a utilizar la vacuna, los que deben decidir si quieren o no utilizarla (72).

Por otra parte, si la vacuna se encuentra disponible para todas las mujeres sin distinción de su condición económica, resultaría una medida justa, indicando un tratamiento equitativo en el término. Por lo tanto, la vacuna debería ser introducida en los calendarios vacunales de los países para garantizar el acceso a ella (72).

A pesar de su aporte, como método para la resolución de conflictos que surgen dentro de la bioética médica, los principios de Beauchamp y Childress implican dificultades que hacen difícil su aceptación general. Los críticos de esta corriente han destacado que los cuatro principios no son útiles para resolver muchos de los casos que surgen del quehacer clínico cotidiano, y que tampoco sería posible extenderlo al campo de la salud pública, debido a las limitaciones que ha mostrado desde sus inicios, incluso algunos llegan a afirmar que los principios servirían más bien para justificar una determinada conclusión a la que se ha llegado por otro camino (78). Un ejemplo de ello, es la dificultad que surgen cuando dos o más de estos entran en conflicto (79).

Otra crítica que se ha hecho al principalísimo es la ponderación que se hace al principio de autonomía, lo cual puede ser explicado por las características peculiares de la tradición anglosajona, centrada en los derechos individuales. El ideal de una completa autonomía, convierte el ejercicio de la libertad en una simple elección y no en una búsqueda del bien que ha llevado a muchos autores a defender el suicidio asistido y el aborto, bajo la bandera de este principio (79).

5.4 SALUD PUBLICA Y PRINCIPIO DE PROTECCION

Aunque desde tiempos antiguos los distintos pueblos se han interesado de diferentes maneras por su salud, hasta el siglo XVIII no había existido un desarrollo o movimiento de la Salud Pública basado en conocimientos científicos y en sistemas de intervención para proteger a sus miembros de las enfermedades. Estos sistemas o métodos han sido diferentes en cada época según las concepciones imperantes sobre la salud, de las teorías científicas y de la organización económica y social o de sus valores (80).

Johann Peter Frank, médico austriaco, representa el punto de partida del movimiento moderno de la medicina social. En su libro "Sobre la miseria popular madre de todas las enfermedades" (1770) comprende que la prevención de la enfermedad ya no es un problema de unos cuantos individuos privilegiados, sino una regulación de la vida entera de la colectividad. En su obra *System einer vollständigen medicinischen Polizy* (1779-1819) considerado el primer tratado de higiene pública estudia los factores sociales que condicionan el estado de salud de la colectividad; en el prologo de su obra recalca... *"debemos fomentar el bienestar de la población a través de medios que hagan posible a las personas gozar jubilosamente y durante largos periodos de las ventajas que la vida social pueda ofrecerles"*.

El desarrollo de la salud pública moderna en el mundo occidental se sitúa en Europa y sus diferentes escenarios políticos, sin embargo, fue en Alemania que se inicia el movimiento de la medicina social con médicos pertenecientes al movimiento revolucionario de 1948. Para estos sanitarios progresistas la salud de la población es un problema de preocupación social; la sociedad tiene la obligación de proteger y asegurar la salud, ya que son las condiciones de vida las que actúan sobre ella (81).

Los principales principios de los reformadores alemanes fueron los siguientes:

- La salud del pueblo es un problema que concierne a toda la sociedad. La sociedad tiene la obligación de proteger y asegurar la salud de sus miembros.
- Las condiciones sociales y económicas tienen un efecto importante en la salud y en la enfermedad, y deben estar sujetas a la investigación científica.

- Promover la salud y combatir la enfermedad a través de medidas tanto sociales como médicas.

La definición más conocida de salud pública, señala que es ésta una rama de la medicina cuyo interés fundamental es la preocupación por los fenómenos de salud en una perspectiva colectiva, vale decir, de aquellas situaciones que, por diferentes circunstancias, pueden adoptar patrones masivos en su desarrollo.

El propósito de la salud pública es la protección de la salud de la población (82). Entendiendo que protección es una actitud de resguardo o cobertura de las necesidades esenciales de las personas, las cuales deben ser satisfechas para que las personas puedan atender a otras necesidades u otros intereses (83).

El principio de protección es gratuito, vinculante, ya que después de asumido es un compromiso irrenunciable y da cobertura a las necesidades de los afectados (83).

Estas particularidades del principio de protección ofrecen la posibilidad de evaluar desde la ética las acciones destinadas a cubrir las principales necesidades en salud de la población, aquellas que mas la aquejan y que por su importancia son impostergables (83).

Existen condiciones concretas que hacen posible la evaluación ética de las políticas públicas que son la materialización de la salud pública de un país desde el principio de protección de bioética en salud pública a la propuesta de M. Kottow en su artículo: Principios bioéticos en salud pública: Limitaciones y propuestas (2001):

1. Cuando la política sanitaria aceptada se considera mandatoria por estimarse indispensable para la salud de la población.
2. La aceptación del programa de salud pública manifiesta implica la certeza o por lo menos una alta probabilidad de que la medida propuesta es necesaria y suficientemente razonable para prevenir el problema de salud que se está tratando.
3. Una vez aceptado como pertinente, el principio de protección puede cumplir su rol cabalmente, ya no pudiendo ser desestimado por razones secundarias, en vista que existe una necesidad social de ejercer la protección a través de las acciones programadas; vale decir, los eventuales efectos negativos no invalidan el programa.

Las principales críticas al principio de protección radican en que para valorar una acción humana no se puede tener en cuenta solo que la actividad sea imprescindible porque la actividad puede ser moralmente mala. Para que una actividad sea ética su objeto debe ser bueno, el fin que se busca debe ser bueno y las circunstancias que lo rodean (lugar, tiempo, modo, personas, efectos colaterales) deben ser correctos. Por tanto, los efectos negativos de un programa si cuestionarían la validez de dicho programa, ya que el ser humano es en sí mismo un fin y no un medio.

Para que un programa sanitario pueda ser aceptado debe validarse su eficacia teniendo en cuenta los resultados esperados, riesgos, complicaciones o las falencias del mismo, las cuales debe ser prevista y presentadas durante la planificación del programa. En caso de no ser aceptable el programa debe ser revisado y renegociado, siempre con base en que el objetivo es la salud de las personas.

5.5 PRINCIPIO DE PROTECCIÓN Y VACUNA CONTRA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.

Para realizar la evaluación de las vacunas se estudiarán los aspectos metodológicos de 3 estudios FUTURE 1, FUTURE 2 Y PATRICIA en los que se ha valorado la eficacia de las 2 vacunas disponibles hasta la fecha.

Para esto es importante aclarar algunas características especiales de los ensayos clínicos.

El objetivo de un ensayo clínico es estimar el efecto de las intervenciones realizadas para mejorar la salud de un paciente o de una comunidad. Es decir, la hipótesis a probar siempre es de protección.

Dentro de las ventajas de los ensayos clínicos se encuentra el hecho que permite estudiar dos respuestas al tratamiento o a la intervención en estudio: La variable principal (end-point) y la adherencia al tratamiento asignado, un resultado de tanta importancia que permite distinguir entre eficacia del método y la efectividad de su uso (84).

La eficacia valora el potencial de la intervención en condiciones ideales con un cumplimiento estricto y vigilado del protocolo de investigación, y la efectividad estima los resultados obtenibles en las condiciones habituales de administración. La efectividad de un

tratamiento o de una intervención debe ser la considerada por aquellos que se enfrenten a la decisión de aconsejarla, tanto a un paciente concreto como a una comunidad (84).

Muestras por protocolo y por intención de tratar

La muestra por intención de protocolo es el conjunto de datos generado por el subconjunto de pacientes que se adhirieron suficientemente al protocolo para garantizar que sus datos probablemente muestren los efectos del tratamiento de acuerdo con el modelo científico subyacente (85), implica que se eliminen los casos o pacientes que no han seguido cabalmente el protocolo. Es la preferida por los investigadores que desean valorar la eficacia potencial del método.

El cumplimiento del protocolo incluye el cumplimiento de exposición mínima pre-especificada al régimen de tratamiento, disponibilidad de mediciones de la variable primaria, elegibilidad correcta y ausencia de cualquier otra violación mayor al protocolo. Excluye también eventos que ocurrieron después de que el sujeto dejó de apegarse al protocolo (86).

También puede ser identificado este método como de “casos válidos”, muestra de “eficacia” o de “sujetos evaluables”.

Con este tipo de análisis perdemos el efecto logrado con la randomización, que es obtener dos o más grupos en que las variables que influyen en el pronóstico se distribuyan de manera equilibrada entre ellos, disminuyendo así la probabilidad de sesgo, dicho de otra manera, el apego al protocolo puede estar relacionado con el tratamiento y por ende al resultado.

La muestra por intención de tratar o tal como se aleatorizaron, indica que los casos asignados a un cierto grupo de tratamiento deben seguirse, evaluarse y analizarse como miembros de ese grupo independientemente de su adherencia al curso de tratamiento planificado (85). Emulan la decisión futura de tratar o no tratar y permiten valorar la efectividad de uso en las condiciones definidas por el estudio.

El principio de análisis por intención de tratar es entonces el método de análisis más conservador y provee una estimación de la efectividad del tratamiento (efecto del tratamiento dado a cada participante) más que una prueba verdadera de la eficacia del mismo (esto es, efecto del tratamiento en aquellos quienes siguieron el protocolo de estudio) (87).

5.5.1 ESTUDIO FUTURE I

Es un ensayo en fase 3. El objetivo fue evaluar la eficacia del uso profiláctico de la vacuna tetravalente contra el Virus del Papiloma Humano (Tipos 6,11,16,18) en la prevención de enfermedades anogenitales.

Es un estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, el que participaron 5455 mujeres de edades entre los 16 y 24 años. Los criterios de inclusión abarcan mujeres sanas, no embarazadas, con antecedente negativo de verrugas genitales ni resultados anormales en la citología, y además con antecedente de no más de 4 parejas sexuales. La muestra se dividió en 2 grupos: 2732 mujeres recibieron la vacuna tetravalente, y 2732 recibieron placebo. Los 2 grupos fueron seguidos por un periodo de 3 años, a partir del mes 7 (Es decir 1 mes después de la tercera dosis). Los resultados son analizados tanto por protocolo como por intención de tratamiento, con grandes diferencias entre ellos: En el análisis por protocolo la tasa de incidencia de NIC 1 a 3 o de adenocarcinoma *in situ* por 100 personas-año fue de 0.1 en los vacunados y 1.2 en no vacunados, con una eficacia del 98%. En el análisis por intención de tratamiento la tasa de incidencia de NIC 1 a 3 o de adenocarcinoma *in situ* por 100 personas-año fue de 4,7 en mujeres vacunadas y 5,9 en mujeres no vacunadas, con una eficacia solo del 20%. El análisis según el tipo de lesión muestra que esta disminución se debe fundamentalmente a una menor frecuencia de NIC 1 en las pacientes vacunadas (88).

5.5.2 ESTUDIO FUTURE II

Se trata de un ensayo clínico en fase 3, que se llevo a cabo con el objetivo de evaluar la eficacia de la vacuna tetravalente contra el VPH en la prevención de las lesiones de alto grado causadas por los serotipos 16 y 18. Es un estudio aleatorizado, doble ciego, en el que se incluyeron 12,167 mujeres entre los 15 y 26 años. Los resultados primarios evaluados

fueron NIC 2 ó 3, adenocarcinoma in situ y cáncer invasivo de cuello de uterino. Las pacientes fueron seguidas durante 3 años y el análisis se realizó tanto por protocolo, como por intención de tratar. La eficacia demostrada en el análisis por protocolo fue de 98%, en el análisis por intención de tratar la eficacia fue solo del 44%. En el análisis por lesión se observa que la mayor eficacia se observa para la NIC 2 (57%) que como ya se dijo no es considerada una lesión precancerosa (89). No se observan grandes diferencias entre la tasa de incidencia en las pacientes vacunadas y en las no vacunadas (0.5 y 0.8 por cada 100 personas año)(90). A partir de estos datos el estudio concluye que la vacuna tetravalente contra el Virus del Papiloma humano es efectiva en la prevención de las lesiones de alto grado relacionadas con el VPH serotipos 16 y 18.

5.5.3 ESTUDIO PATRICIA

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia de la vacuna bivalente contra el VPH. El criterio de valoración primario fue NIC 3 y adenocarcinoma in situ, en mujeres con antecedente de no haber tenido más de 6 parejas sexuales, independientemente del resultado de los exámenes de detección de VPH. Se tuvieron en cuenta 18,729 mujeres entre los 15 y 25 años. Las mujeres fueron randomizadas 1:1, para recibir vacuna contra VPH 16/18, un total de 9.212 fueron vacunadas con tres dosis (0, 1 y 6 meses) y 9.325 recibieron vacuna control contra Hepatitis A (Vacuna Havris 10 de GlaxoSmithKline).

Las características de la cohorte vacunada al inicio del estudio, mostró para VPH 16, que el 81% de la población fue seronegativo y ADN negativo, el 14% seropositivo y ADN negativo, el 2% seronegativo y ADN positivo y el 3% seropositivo y ADN positivo. Iguales características se muestran para la cohorte del grupo control. Para el caso de VPH 18, los resultados fueron similares (87%, 11%, 1% y 1%) respectivamente.

En el grupo de las pacientes sin antecedente previo de infección al inicio del estudio, se vacunaron 5824 y 5820 en el grupo control. La eficacia de la vacuna contra NIC 3 por VPH 16/18 fue de 100% en este grupo, VPH y 45% en el grupo de pacientes sin antecedente de infección fue del 45.7% (22.9-62.2).

5.5.4 ¿ES INDISPENSABLE VACUNAR A NUESTRAS NIÑAS CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO?

Colombia se ubica entre uno de los países de alto riesgo para padecer cáncer de cuello uterino (91).

Como ya habíamos dicho el desarrollo de esta neoplasia está relacionada con la infección persistente por el virus del Papiloma humano en sus serotipos de alto riesgo, también mencionamos que en la mayoría de los casos la infección por VPH transcurre sin mayores consecuencias y solamente en un porcentaje pequeño (10%) se da la situación en que la infección persiste (92) , que sumados a otros factores algunos bien descritos otros menos favorecen la aparición de carcinoma invasor. Por lo que se entiende que si bien el virus del papiloma humano es una causa necesaria para el cáncer de cuello uterino esta no es suficiente (93) . Se estima que entre las mujeres que hacen cambios celulares cervicales asociados a infección por VPH como una NIC 1, el 1% pueden desarrollar cáncer invasivo de cérvix, las de NIC 2 lo van a hacer en el 5% y las de NIC 3 en más del 12% cuando no reciben tratamiento. Esto significa que el cáncer de cérvix se desarrolla en una minoría de mujeres aún en ausencia de pruebas de cribado (94).

Los principales factores que se ha visto involucrados en esta evolución son: la inmunidad del huésped, otros relacionados con el estilo de vida (inicio temprano de las relaciones sexuales, número de parejas, contacto con parejas de alto riesgo, elevada paridad, consumo de tabaco, uso prolongado de anticonceptivos orales, etc.) y los antecedentes de infección con el virus del herpes simple tipo 2 y *Chlamydia trachomatis* (95).

El cáncer de cuello uterino en nuestro país supone un problema importante, sobre todo por el aumento de su incidencia en mujeres de edad más jóvenes, contamos, con medidas de detección precoz, así como con los recursos terapéuticos para tratarlo.

Si bien es cierto que la cobertura de los programas de detección precoz en nuestro país es insuficiente y que existen vacíos en el acceso a DIAGNÓSTICO y tratamiento, la vacuna disponible en el mercado hasta el momento no cubre todas las infecciones, por lo que es imperativo que el cribado se mantenga. Además en circunstancias más difíciles por tener una menor prevalencia de lesiones premalignas, de lo que hablaremos más adelante (96).

Ante tales circunstancias que condicionan la persistencia de la infección por VPH y finalmente la aparición del cáncer cervical, la vacunación no resultaría indispensable, lo que sin lugar a dudas resultaría de primera línea la reorganización del programa de cribado con citología cérvico-vaginal cuya efectividad ya ha sido demostrada consiguiendo una mayor cobertura y calidad, así como el acceso a las pacientes con resultados anormales en la citología a medios diagnósticos confirmatorios de forma oportuna , y tratamiento precoces, mejorando su sobrevivida.

De igual forma, la educación resulta ser pieza clave para el control de otros factores relacionado con el desarrollo del cáncer cervical, como el retraso en el inicio de las relaciones sexuales, las múltiples parejas sexuales y el uso de anticonceptivos orales. Estas medidas no solo serian útiles para controlar la infección por VPH, sino también otras enfermedades de transmisión sexual prevalentes en Colombia como el VIH (97).

Estas mejoras pueden tener un efecto en salud mucho más relevante que la vacuna, y además son inmediatas, mientras que la vacuna no comenzará a producir efectos más que a muy largo plazo. Actualmente, no es posible predecir exactamente el efecto que la vacunación tendrá en la incidencia del cáncer cervical a desarrollar 20 a 40 años después (98). Se estima que los países desarrollados tendrán que esperar 30 años para observar una reducción del 20% en la incidencia del cáncer de cérvix contando con una cobertura por la vacuna del 75% en la población (99).

Antes que una vacunación sistemática para prevenir el cáncer que debe acompañarse de la detección precoz, es exigible un mejor funcionamiento de las tareas que el sistema de salud tiene dentro de la protección que brinda a sus usuarios, como la misma detección precoz, el diagnóstico clínico a tiempo del cáncer y el mejor tratamiento de todos los casos.

5.5.4.1 Certeza en la eficacia de la vacunación de niñas menores de 14 años contra el VPH

No existen certezas de la eficacia de vacunas a las niñas menores de 14 años contra el VPH. De hecho, son tantas las dudas y los interrogantes frente a este respecto y algunos otros como los efectos adversos y la necesidad de utilizar dosis de refuerzo, que incluso resulta difícil hablar de alta probabilidad.

Edad de vacunación:

Los ensayos disponibles con resultados basados en lesiones precancerosas, tales como la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) de grados 2 y 3 y el adenocarcinoma in situ, incluyeron mujeres de 16 a 26 años. Sin embargo, la aplicación sistemática de la vacuna se pretende hacer en niñas de 9 a 14 años en quienes hasta la fecha no se han realizado estudios.

Se justifica esta carencia de 2 modos: por un lado, extrapolando resultados de los ensayos que sólo han medido como resultado los valores de anticuerpos (que sí se han realizado en estas edades más jóvenes) y que han hallado valores superiores en jóvenes que, en mayores, y por otro, aduciendo razones éticas para no efectuar un ensayo en mujeres tan jóvenes.

Sin embargo, el rigor de la realización de los ensayos clínicos exige que sea realizado en sujetos con edad y riesgo iguales o muy similares a quienes recibirían la intervención, para poder extrapolar los resultados. Los estudios elaborados para evaluar las vacunas contra la infección del Virus del Papiloma Humano carecen de la trascendencia y de valor investigativo para servir de base a entidades internacionales y a varios países para hacer recomendaciones de vacunación en menores de 14 años (100)(101).

La introducción la vacuna en niñas se contrapone a la recomendación epidemiológica de extrapolar los resultados esencialmente a individuos con las características de la muestra evaluada (102), por consiguiente carecemos de buena información sobre el desempeño de esta vacuna en el grupo etario en el cual se está recomendando de manera prolífica su aplicación.

VARIABLES SUSTITUTAS:

La vacuna se presenta como una medida de prevención del cáncer invasivo de cérvix y no hay evidencia poblacional de una reducción del cáncer invasivo.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) definió al NIC 2 histológicamente documentado y a la infección persistente por VPH como variables subrogadas de eficacia,

ante la imposibilidad ética y metodológica de establecer el cáncer de cuello de útero como variable final de eficacia en los ensayos (103).

El concepto de infección persistente se basa en el momento del seguimiento en que aparece el incremento significativo del riesgo de desarrollar NIC 2. Informaciones recientes la sitúan por encima de los 12 meses de infección (104).

Es importante tener en cuenta que a pesar de lo anterior los estudios que se miden con sus resultados con variables sustitutas generalmente son de menor evidencia (105).

Las variables sustitutas deben ser representativas del resultado primario esperable, pero, especialmente, deben predecir el efecto del tratamiento en el riesgo del resultado clínico primario. Recordemos que el riesgo de progresión de una NIC 2 a cáncer cervical es del 5%. (94) (106).

Sin embargo, la FDA acepta la neoplasia cervical intraepitelial grados 2 y 3 como resultados alternativos para cáncer de cuello uterino (89).

Como ya se menciona en el estudio FUTURE I, la tasa de incidencia de NIC 1 a 3 o de adenocarcinoma in situ por 100 personas-año fue de 4,7 en mujeres vacunadas y 5,9 en mujeres no vacunadas, con una eficacia del 20%, observándose que la principal diferencia fue en la frecuencia de NIC 1 (3.8 en pacientes vacunadas y 5 en no vacunadas), no fue posible demostrar eficacia en lesiones de alto grado (107).

En el estudio FUTURE II, la diferencia de la eficacia demostrada para NIC 2, NIC 3 y adenocarcinoma in situ parece ser modesta (107).

Dado que la NIC 1 y 2 no guardan necesariamente relación directa con el cáncer invasivo de cuello uterino, la inclusión del NIC 1 como resultado primario en el FUTURE I resulta compleja, si se tiene en cuenta que la vacuna contra el virus del Papiloma Humano ha sido promocionada como una medida de prevención al cáncer invasivo de cuello uterino, incluso como una potencial medida de reducción de la mortalidad por esta causa.

La NIC 3, se considera como el mejor resultado sustituto, al ser considerado como una lesión precáncerosa, debemos recordar que existen muchos otros factores que participan en su transformación en cáncer invasivo de cuello uterino, dentro de lo que debemos contar el DIAGNÓSTICO temprano (108).

Las vacunas disponibles en el mercado colombiano hasta el momento son difundidas bajo la publicidad que son una solución al cáncer invasivo de cérvix, incluso su implementación como una medida de salud pública que el estado colombiano imparte de forma gratuita a sus niñas en ejercicio de la protección que debe a los ciudadanos, sin embargo vemos que los estudios que avalan su uso hasta el momento no se muestra evidencia que demuestre eficacia frente al cáncer invasivo de cérvix, los resultados son mostrados con variables sustitutas que tienen diferentes comportamientos entre sí ,y además no tienen el mismo valor dentro de lo que se espera que la vacuna brinde como factor protector.

Financiación de los estudios

Los estudios antes mencionados y que han servido de base para evaluar la eficacia de la vacuna y su posible efectividad han sido diseñados, financiados, evaluados o publicados con patrocinio de los laboratorios productores de las vacunas.

Los estudios también contaron con la participación de algunos investigadores que se encontraban vinculados laboralmente con los laboratorios como consta en los documentos de dichos estudios publicados. También se menciona que se conto con el acompañamiento de algunas entidades gubernamentales y sociedades científicas, algunas de las cuales no tenían vínculo o interés previo en los programas de vacunación pero que se integraron a programas de mercadeo de la compañía farmacéutica promoviendo la vacuna desde antes que se conocieran los resultados de la investigación (109).

Respecto a los estudios patrocinados por laboratorios farmacéuticos se ha encontrado que tienden a ser más favorables al patrocinador que los resultados obtenidos por otros tipos de patrocinio y que los efectos adversos son menos frecuentes en los estudios con financiamiento de la industria que en aquellos que no lo tienen. En una revisión sistemática Lexchin y cols. identificaron 30 estudios publicados entre 1966 y 2002 que examinaron si

la financiación de los estudios de fármacos por la industria farmacéutica se asociaba con resultados favorables para los patrocinadores encontrando que los estudios patrocinados por las compañías farmacéuticas tienen más resultados favorables a los patrocinadores comparados con los estudios financiados por otros (110).

Un ejemplo paradigmático de la influencia del patrocinador en los resultados de un ensayo clínico, se refleja en el estudio de Heres et al. En este se evaluaron los ensayos clínicos disponibles financiados por la industria farmacéutica, que comparaban cinco antipsicóticos nuevos con otro medicamento. Identificaron 33 ensayos, en el 90% de los cuales la conclusión favorecía al fármaco de la compañía patrocinadora. Cuando Ely Lilly comparo el antipsicótico atípico olanzapina (Zyprexa, Ely Lilly) con risperidona (Risperdal, Janssen) en cinco ensayos clínicos en el tratamiento de la esquizofrenia, la olanzapina resulto superior. Cuando el ensayo fue planteado de forma contraria, la risperidona resulto superior a la olanzapina (111).

Aceptabilidad y conocimiento de la población

La aceptabilidad de un procedimiento en la población es determinante para el éxito de una medida.

El hecho que la vacuna contra el VPH esté dirigida a niños y adolescentes tiene dos consideraciones; por una parte, este subgrupo de población ha mostrado barreras importantes de contacto con los servicios de preventivos salud , y por otro, que los padres, que son elementos críticos para la aceptabilidad (112).

En EEUU, los estudios demuestran que solo dos terceras partes de las madres estarían dispuestas a vacunar a sus hijas contra el VPH, justificándose en que los conocimientos de los efectos adversos son escasos. En Inglaterra estudios similares demuestran que las opiniones alrededor de la vacunas son desfavorables (113).

Entre febrero y agosto 2008, el comité de Comité de Ética e Investigaciones del Instituto Nacional de Cancerología en Colombia, realizo un estudio, en el que se tuvieron en cuenta

17 grupos focales con padres de niños y de niñas entre 11 y 14 años de cuatro ciudades de Colombia: Bogotá, Manizales, Arauca y Cartagena. El objetivo fue evaluar la aceptabilidad que tiene los padres de adolescentes en Colombia hacia la vacuna contra el VPH y hacer una aproximación a sus determinantes (114).

En total se contó con la participación de 196 padres de familia. Luego de recibir la información sobre el VPH y la disponibilidad de la vacuna, se evidenciaron distintas posiciones. En general, la aceptabilidad a la vacuna varía en relación con el contexto sociocultural y educativo de los padres.

Las familias de nivel educativo y económico más alto, representadas en los padres de los niños y niñas de colegios privados, fueron los que mostraron mayor capacidad crítica frente a la información científica recibida. Adicionalmente se sumaron algunas posturas en este grupo de padres, que consideraban que la vacuna es una manera de dar carta blanca a las relaciones sexuales y bajar la guardia frente a las prácticas de autocuidado.

Por el contrario, los padres de niños y niñas de colegios oficiales en las cuatro ciudades mostraron una actitud proactiva hacia la vacunación inmediata y muchos, con la intención de superar la barrera del costo, mediante la realización de esfuerzos económicos importantes.

Llama la atención, que en todas las ciudades y en todos los estratos, los padres consideraron que la que era necesario abordar el tema de la sexualidad en el momento de la vacunación; sin embargo, muchos no se sienten preparados para ello, lo cual se suma al hecho crítico de la ausencia de una adecuada educación sexual por parte de las instituciones educativas, resultado de una deficiente política de salud sexual y reproductiva. De igual forma los otros factores que los padres relacionaron con los riesgos en la conducta sexual de los niños y adolescentes son: la auto percepción de invulnerabilidad, la rebeldía y el abandono. Según los padres el riesgo se puede minimizar mediante el fortalecimiento de los vínculos al interior de la familia, y una adecuada educación sexual (114).

Principios analíticos utilizados

En este sentido se tendrán en cuenta los términos análisis por intención de tratar y por protocolo, los cuales ya fueron descritos. Tanto en el estudio FUTURE I, como el FUTURE II, se presentan los resultados obtenidos tanto por el análisis por intención de tratar, como el análisis por protocolo observándose grandes diferencias en los mismos, Sin embargo, los resultados obtenidos en el análisis por protocolo son los mostrados por el laboratorio en sus campañas de publicidad, a sabiendas del sesgo que representa este tipo de análisis. En el análisis por intención de tratar se da una estimación en la vida real del beneficio de la vacuna más que del beneficio potencial en las participantes que recibieron el tratamiento exactamente como se planeó (115).

Número necesario a tratar (NNT)

El NNT es una medida epidemiológica que valora la importancia clínica de una intervención. EL NNT, se define como el número de individuos que hay que atender con el tratamiento experimental para producir, o evitar, un evento adicional respecto a los que se producirían con el tratamiento control (116).

Para aproximarnos al verdadero valor de un determinado parámetro poblacional a partir de su estimación en una muestra, podemos calcular el Intervalo de Confianza (IC) de una estimación puntual. El IC aporta más información que la simple estimación puntual: evalúa la precisión con la que se ha estimado el parámetro poblacional, y este es más preciso cuanto más estrecho es. Si es muy amplio, la información que aporta es muy escasa, ya que el valor del parámetro poblacional puede estar situado en cualquier punto del mismo (116).

Dos análisis han reportado el número necesario para vacunar (NNV) para evitar un caso de cáncer de cuello uterino. El modelo canadiense consideró esta variable como el número de mujeres que requieren ser vacunadas para prevenir un evento de VPH durante sus vidas. En niñas de 12 años vacunadas obtuvieron un valor de 8 (intervalo de confianza 5-15, 80%) vacunadas para evitar un evento de lesiones genitales por HPV y de 324 (I. conf. 195-757,80%) vacunadas para evitar un caso de cáncer de cuello uterino, basados en una duración de la inmunidad de por vida y en una eficacia del 95%. Si la protección de la

vacuna disminuye a un ritmo del 3% anual, el NNT se incrementa a 14 y 9080 respectivamente. El último valor puede ser disminuido con el agregado de una dosis de refuerzo. El modelado muestra que la vacunación disminuye la incidencia de lesiones genitales y NIC y cáncer de cuello uterino, pero los beneficios en términos de cáncer de cuello uterino son altamente dependientes en relación a la duración de la inmunidad, donde la evidencia es aún limitada (64)(117).

Como vemos, existen considerables diferencias entre el NNT para las lesiones causadas por VPH y el NNT para cáncer de cuello uterino específicamente, con un IC bastante amplio. Recordemos, que la prevención del cáncer de cuello uterino es lo que justifica la introducción de la vacuna contra el VPH en los calendarios vacunales de los distintos países y en este sentido el NNT no arroja una información contundente.

Tabla 1. Comparación a favor y en contra de la vacuna contra el VPH.

VARIABLE	A FAVOR	EN CONTRA
Eficacia/efectividad	El estudio FUTURE II evaluó la eficacia de la vacuna cuadrivalente para prevenir la neoplasia epitelial de cuello uterino grados 2 y 3, el adenocarcinoma <i>in situ</i> o cáncer invasivo por los tipos virales 16 y 18, con seguimiento a tres años en 12.167 mujeres con edades entre 15 y 26 años fue de 98% (IC 95% 86-100)	Se desconoce la efectividad real de la vacuna en el grupo de edad en el que se recomienda su aplicación como vacuna sistemática (9-14 años) Su eficacia está demostrada a/ con resultados intermedios, no finales. En el estudio FUTURE I, las tasas de neoplasia intraepitelial cervical (grados 1 a 3) o adenocarcinoma in situ por 100 persona-años fueron de 4,7 en las mujeres vacunadas y de 5.9 en las no vacunadas: una eficacia del 20%. El análisis por tipo de lesión indica que esta reducción se debió principalmente a una menor tasa de neoplasia intraepitelial cervical de grado 1 (no considerada lesión precancerosa por muchos expertos). Las mujeres vacunadas también tenían menores tasas de lesiones anogenitales externas y vaginales (1,3 frente a 2,1). En el estudio FUTURE II, de más tamaño, las tasas de neoplasia intraepitelial cervical (de grado 2 ó 3) o adenocarcinoma in situ fue de 1,3 en las mujeres vacunadas y de 1.5 en las no vacunadas: una eficacia del 17%. En el análisis por tipo de lesión, la eficacia parece ser significativa sólo para la neoplasia intraepitelial cervical de grado 2. El NNT para cáncer de cuello uterino es de 324 (I. conf. 195-757,80%) vacunadas para evitar un caso de cáncer de cuello uterino, basados en una duración de la inmunidad de por vida y en una eficacia del 95%.

		<p>No hay datos de efectividad (en la práctica habitual, en población general).</p> <p>No se ha presentado la eficacia estratificada por conducta sexual; No hay datos de eficacia en mujeres con más de 4-5 parejas sexuales.</p> <p>En el estudio FUTURE I, las tasas de neoplasia intraepitelial cervical (grados 1 a 3) o adenocarcinoma in situ por 100 persona-años fueron de 4,7 en las mujeres vacunadas y de 5.9 en las no vacunadas: una eficacia del 20%. El análisis por tipo de lesión indica que esta reducción se debió principalmente a una menor tasa de neoplasia intraepitelial cervical de grado 1 (no considerada lesión precancerosa por muchos expertos). Las mujeres vacunadas también tenían menores tasas de lesiones anogenitales externas y vaginales (1,3 frente a 2,1).</p> <p>En el estudio FUTURE II, las tasas de neoplasia intraepitelial cervical (de grado 2 ó 3) o adenocarcinoma in situ fue de 1,3 en las mujeres vacunadas y de 1.5 en las no vacunadas: una eficacia del 17%. En el análisis por tipo de lesión, la eficacia parece ser significativa sólo para la neoplasia intraepitelial cervical de grado 2.</p>
Inmunidad	<p>No obstante, es preciso reconocer que los valores de anticuerpos protectores que logra la vacunación son muy elevados y no hay pruebas de que se haya producido, un descenso de los títulos de anticuerpos protectores en los 5 años de seguimiento que haga prever una paulatina pérdida de la efectividad a largo plazo.</p>	<p>La vacuna se aplicará a los 9-14 años, pero el cáncer de cérvix es excepcional antes de los 30 años, y alcanza su incidencia máxima a los 40-50 años, lo que indica que los beneficios de la vacunación actual no se recogerán antes de 2030-2035.</p> <p>El modelado ha mostrado que las vacunas contra el VPH deben mantener una eficacia cercana al 100% para un total de 15 años, como mínimo, para prevenir el cáncer cervical en las niñas vacunadas de los 9 a los 14 años.</p> <p>Se desconoce la correlación entre las cifras de anticuerpos en sangre y la eficacia de la vacuna.</p> <p>Solo se cuenta con datos de la inmunidad humoral. Pero se conoce que el VPH es un virus que actúa a nivel local. ¿Inmunidad natural?</p>
Especificidad	<p>Los serotipos 16 y 18 son los serotipos de alto riesgo contenidos en la vacuna.</p> <p>La posible inmunogenicidad cruzada del VPH-16 y VPH-18 con otros tipos (31 y 45 o bien 52 y 58)</p>	<p>Al eliminar estos 2 tipos mediante la vacunación, su nicho ecológico acabe siendo ocupado por otros tipos oncógenos, actualmente minoritarios y no incluidos en la vacuna.</p> <p>El ensayo FUTURE-II encontró que las NIC causadas por tipos distintos del 16 o</p>

		18 continuaron incrementándose en las mujeres vacunadas.
Costo/efectividad	<p>En los países desarrollados, la inclusión de la prueba del virus del papiloma humano en los programas de tamización es costo-efectiva en la medida que se acompañe de la citología cérvico-vaginal periódica en mujeres mayores de 30 años.</p> <p>Utilizando los resultados de los estudios obtenidos en 33 países de América Latina y el Caribe, se presentó un modelo matemático para evaluar la costo-efectividad de la vacunación. Si el costo de la vacuna es de US\$ 25, esta estrategia es muy costo-efectiva en todos los 33 países.</p> <p>Para Colombia, con un cubrimiento del 70%, la reducción absoluta del riesgo de cáncer de cuello uterino con la vacunación sería de 49,4% (38,6%-59,0%) y con la estrategia conjunta de tamización y vacunación sería de 67,1% (54,6-68,4%).</p>	<p>Para los países en desarrollo, es necesario, primero, establecer programas organizados de tamización que garanticen una adecuada cobertura y el acceso tanto a la confirmación diagnóstica como a las diferentes opciones de tratamiento.</p> <p>Si la efectividad fuera del 70% y la duración de la protección menor de treinta años, su coste-eficacia sería nulo</p> <p>Para los programas de tamización basados en la citología es posible que haya una reducción significativa de ASCUS, lo que a largo plazo posiblemente reducirá el valor en el valor diagnóstico positivo de la citología, por disminución de la prevalencia de lesiones (aumento de falsos positivos), y una reducción en la sensibilidad, por disminución de la capacidad de diagnosticar lesiones (aumento de falsos negativos)</p> <p>La OMS ha estimado que, si las mujeres vacunadas no acuden más a los programas de cribado porque creen (de forma equivocada) que están completamente protegidas frente al cáncer cervical, el número de muertes por cáncer cervical, en vez de disminuir, podría aumentar. Esto sería especialmente grave si el efecto de la vacuna va menguando con el tiempo. Por tanto, es deseable recoger la información pertinente con estudios empíricos adecuados.</p> <p>Antes que una vacunación sistemática para prevenir el cáncer que debe acompañarse de la detección precoz, es exigible un mejor funcionamiento de las tareas que el sistema de salud tiene dentro de la protección que brinda a sus usuarios, como la misma detección precoz, el diagnóstico clínico a tiempo del cáncer y el mejor tratamiento de todos los casos.</p> <p>Los análisis costo efectividad realizados hasta la fecha se hacen bajo suposiciones no comprobadas como: Presumen protección de por vida, que la vacuna tiene el mismo efecto en las niñas pre-adolescentes que en mujeres de edad avanzada, que no se van a sustituir las cepas suprimidas mediante la vacuna por otras cepas oncogénicas de VPH, que las mujeres vacunadas seguirán asistiendo a programas de detección, y que la inmunidad natural contra el VPH no se verá afectada.</p> <p>Para cualquier tipo de población cubierta, el cribado de cáncer cervical siempre será capaz de detectar más casos de cáncer de cuello de útero de los que la vacunación contra el VPH puede prevenir ya que las vacunas contienen sólo una fracción de los</p>

		tipos de VPH que causan cáncer cervical
Seguridad	<p>En su mayoría los efectos demostrados hasta el momento parecen ser leves: Eritema, dolor local, tumefacción.</p> <p>Algunas reacciones de hipersensibilidad como anafilaxia, síndrome de Guillan-Barré, mielitis transversa, enfermedad de la neurona motora, tromboembolismo venoso y se reportaron 32 muertes de 12424 dosis de vacunas distribuidas en EEUU desde el 1 de junio del 2006 hasta el 31 de diciembre del 2008.</p>	<p>Se desconoce si puede haber un incremento de los efectos adversos al recibir más dosis.</p> <p>No ha datos sobre seguridad a largo plazo.</p> <p>Se han reportado algunas reacciones de hipersensibilidad como anafilaxia, síndrome de Guillan-Barré (2 casos), mielitis transversa, enfermedad de la neurona motora, tromboembolismo venoso y 32 muertes, de acuerdo a Sistema de Información de Eventos Adversos de las Vacunas en EE. UU (VAERS).</p>
Conflicto de intereses		<p>En su gran mayoría, los ensayos disponibles a la fecha han estado financiados por la industria que se beneficiará de la introducción de la vacuna en el calendario.</p>
Compensación de riesgos		<p>Se ignora si la vacunación masiva modificará los patrones de conducta sexuales con riesgo de otras ETS, conociendo que entre las personas que reciben vacunas puede llegar a generarse una falsa sensación de protección, frente a otras infecciones, en este caso específico podría generarse una falsa sensación de protección contra otras ETS, distintas al VPH.</p>

Hasta el momento se han estudiado aspectos metodológicos e investigativos referentes a la vacuna contra el VPH, el posible efecto que la vacuna tendría sobre el comportamiento sexual de las adolescentes y sus consecuencias para la sociedad, así como su impacto en salud pública como medida preventiva de una enfermedad de alta incidencia en nuestro país como el cáncer de cuello uterino y avalado por el estado dentro de su papel protector.

Sin embargo ante las dudas suscitadas frente a programas como este, es válido preguntarse si el papel de los países dentro de su responsabilidad social se limita a la consecución de medicamentos para sanar o prevenir enfermedades, o si este va más allá, y su verdadera función es favorecer en sus ciudadanos la consecución de actitudes, encaminadas a la consecución del bien para la propia persona y para la comunidad, en este caso concreto la salud (118).

En escenarios similares algunos autores han planteado la necesidad de hacer un cambio en la concepción de prevención que se ha venido manejado hasta hoy la cual tiene un fondo aun paternalista. La propuesta está encaminada a superar la concepción de la prevención como una simple reducción de riesgos, a una que permita el ejercicio responsable de la autonomía personal frente a las propias decisiones. En ese orden de ideas el papel de los gobiernos sería favorecer la creación de políticas que lleven a las personas a apropiarse de todos aquellos comportamientos que reduzcan el riesgo de padecer enfermedades prevenibles, con las consecuentes beneficios para la sociedad, menos personas enfermas, mas esperanza de vida con la fuerza laboral que esto conlleva, y en el caso específico de las mujeres víctimas de cáncer de cuello uterino, una buena salud que les permita estar en casa apoyando la crianza y la educación de sus hijos, y todos los demás roles dentro de la familia y la sociedad. Esta nueva concepción de medicina preventiva encuentra inspiración en la ética de la responsabilidad que permitan el desarrollo de la persona hacia una ética de la primera persona, donde el mismo es tanto medio, como fin.

Por otra parte, la decisión de financiar, aun ante la crisis de la salud que enfrenta nuestro país, la vacuna contra el VPH, es sin duda apresurada. La responsabilidad política a la hora de introducir nuevas vacunas o de proponer nuevas campañas de vacunación debe basarse en una evidencia científica rigurosa de la eficacia, seguridad y costos, datos con los que todavía hoy, no se cuenta, lo que de alguna forma estaría poniendo en riesgo a la comunidad y su salud.

Otra consideración importante, es que la vacuna contra el VPH, ha sido planteada solo como un plan de inmunización para prevenir una enfermedad contagiosa y frecuente, como ya vimos la ITS más frecuente en el mundo, pero sin hacer mención a la preservación y el cuidado de la salud sexual y reproductiva de los adolescentes tanto hombres como mujeres, los cuales se encuentran en una etapa decisiva de la vida "para comprender y vivir la sexualidad, el amor y toda la existencia según su verdadero significado y su íntima correlación" (119).

La expansión de las infecciones de transmisión sexual en el mundo, de los embarazos en adolescentes y el aborto con sus consecuentes efectos en la salud física y psicológica de las jóvenes nos lleva a profundos cuestionamientos sobre los paradigmas de salud considerados hasta ahora y en el análisis de los aspectos inherentes a esta problemática debe considerarse uno que resulta determinante: la compensación del riesgo.

No se puede negar que las infecciones de transmisión sexual como el virus del papiloma humano están íntimamente ligadas al comportamiento humano personal, por lo cual todo programa de prevención de estas enfermedades debe estar dirigido a modificar esas actitudes que hacen a la persona susceptible de incurrir en el riesgo (evitación de riesgo) y no solo en intentar reducir un riesgo existente (reducción de riesgo). La evidencia indica que la “evitación del riesgo” es precisamente lo que más se ha descuidado en su consideración desde la Salud Pública internacional, a pesar de haberse demostrado que la “personalización del riesgo” es importante para facilitar todo cambio del comportamiento en la población general (120), sería lógico pensar que esta estrategia sería la más razonable y la que mejores resultados daría en lo que algunos autores han llamado la "epidemia de conductas" que aqueja el mundo de hoy. Estas estrategias plantean distintos retos en su ejecución, los cuales probablemente sean la causa de su poca acogida tanto a nivel local, como internacional, por ejemplo, el canal de difusión probablemente no pueda ser el mismo para toda la población, algunos requerirán canales personales y otros canales grupales, también se debe tener en cuenta si la población a la que se va a proteger ya se encuentra expuesta o no, y los factores de riesgo propios de ese conglomerado.

Regresando a la vacuna contra el VPH y la iniciativa del gobierno nacional en distribuirla en niñas menores de 14 años en Colombia, no es mi intención afirmar que esto sea en sí mismo malo, el llamado es a la reflexión cuidadosa sobre este tema, y la espera de que en el futuro podamos contar con datos que cuenten con todo el rigor científico sobre su efectividad y efectos adversos, así como las consecuencias de la instauración de un programa de ese tipo en nuestro ya debilitado sistema de salud, ¿será que Colombia contara en el futuro con los recursos económicos y tecnológicos para atender las necesidades especiales de cribado que requieren las jóvenes vacunadas con Gardasil® o

Cervarix®?. Tampoco se puede desatender que la evidencia ha demostrado que mientras las personas asuman conductas de riesgo estarán siempre expuestas a riesgos que no podrán anular con una innovación técnica, lo que marca un punto de inflexión en la prevención del cáncer de cuello uterino en nuestro país y demás lesiones producidas por el VPH, y lleva a optar por proferirles a nuestros adolescentes conductas de evitación de riesgo para enfermedades de transmisión sexual y enfermedades crónicas debilitantes que les procuren en lo posible una buena salud y les permita realizar su proyecto de vida. La reducción de los riesgos puede ser contraproducente cuando no se valora la medida del riesgo que permanece tras la reducción, cuando éste suele ser muy elevado y estimula un aumento de decisiones arriesgadas que someten a la persona a mayores peligros de salud.

Aún si se demostraran de forma certera los beneficios de la vacuna contra el VPH, esta no podría ser considerada como la única forma de controlar los riesgos de esta infección , ya que esto resultaría insuficientes para el bien (salud) de la persona, que olvidará otras conductas riesgosas (compensación del riesgo) o asumirá nuevos riesgos de enfermar (desplazamiento de riesgos) (121). Prueba de esto son los distintos estudios donde se ha demostrado que el acceso incrementado a los anticonceptivos y en particular a la anticoncepción de emergencia no ha ayudado a disminuir los embarazos indeseados ni tampoco los abortos (122). Las campañas de vacunación contra el VPH por si solas no rectifican conductas de riesgo en los jóvenes, esto solo se puede lograr con formación moral y cambios éticos de conducta (123).

6. CONCLUSIONES

1. La vacunación contra el virus del papiloma humano es sin duda un gran suceso en salud pública, sin embargo, en Colombia no se han definido los objetivos de la vacunación.
2. No se descarta que la vacuna pueda aportar beneficios a la salud física de las mujeres colombianas, pero hasta el momento no hay datos publicados que avalen la

efectividad de la vacunación contra el virus del papiloma humano. De igual forma tampoco se tiene la suficiente evidencia que recomiende su inclusión a nivel de la población colombiana.

3. La relación riesgo/ beneficio no se conoce, ya que el beneficio neto de la vacuna contra el VPH para una mujer es incierto, de acuerdo a las pruebas medicas y científicas, que como vimos han sido suministradas por las propias empresas farmacéuticas responsables de la vacuna. Otro aspecto importante en la relación riesgo beneficio que se debe considerar es que se han reportado efectos adversos importantes relacionados con la vacunación y no claridad sobre los mismos a largo plazo.
4. Uno de los puntos de mayor relevancia, es que no sabemos el impacto sobre la percepción del riesgo de enfermedades de transmisión sexual que la vacunación pueda tener sobre las niñas y adolescentes que constituyen la población objeto de la vacunación.
5. Hoy en día, hay más claridad que hace algunos años sobre los factores de riesgo que favorecen la infección por el VPH, los cuales en su mayoría hacen referencia la conducta sexual humana. Otro posible problema que podría derivar de la inclusión de la vacuna sería que se estaría focalizando la sexualidad solo en lo coital y en enfermedades de transmisión sexual, negando así el verdadero sentido de la sexualidad y la responsabilidad y la libertad que esta conlleva, lo que les permitiría a los adolescentes decidir por sí misma el retraso en el inicio de las relaciones sexuales, así como mantener relaciones fieles.
De igual forma cuando se focaliza la sexualidad en las relaciones coitales y en la prevención de ETS se dejan de lado otros problemas como la violencia, los embarazos no deseados y el aborto.
6. Existen importantes dudas sobre las consecuencias que la vacunación contra el VPH pueda tener sobre el nicho ecológico del virus aumentado la incidencia de nuevos y

más agresivos serotipos, y el efecto que tendrá sobre la sensibilidad y la especificidad de la citología cérvico vaginal, requiriendo pruebas de cribado más sofisticadas y costosas lo que podría entorpecer el tamizaje futuro de las vacunadas.

7. RECOMENDACIONES

1. Fortalecimiento de la prevención secundaria mejorando la oportunidad de evaluación y tratamiento de las citologías anormales. Esta ha sido hasta la fecha la única estrategia que realmente ha demostrado disminuir la mortalidad por cáncer de cuello uterino.
2. Evaluar el programa de inmunización en relación a su integración con el cribado demás y políticas que aborden los determinantes del cáncer del cuello de útero para detectar fallas y problemas a futuro.
3. Tomar una actitud cautelosa respecto a las dudas sobre la efectividad y seguridad de las vacunas, la espera de estudios de financiación independiente podrían ser la opción más conveniente para tener mejor claridad sobre algunos de los aspectos dudosos de la vacuna. La realización de estudios de investigación propios que aporten información sobre los perfiles de resistencia y factores de riesgo de nuestra población serían de gran ayuda, ya que de esta manera tendríamos la seguridad que el plan a implementar realmente responde a nuestras necesidades.
4. Definir de forma clara el objetivo del programa de vacunación, ya que de acuerdo a estos objetivos la planificación y la evaluación de la eficacia de la vacuna varía. En ese orden de ideas los objetivos a plantearse podrían ser: Evitar la infección en las vacunadas o erradicar lo que obligaría a la vacunación de los varones, evitar cáncer invasivo o definitivamente evitar la mortalidad por cáncer de cuello de útero, para lo cual se necesitaría una vacuna dirigida contra los serotipos oncogénicos que no son solo los dos que cubren las vacunas disponibles en el mercado.

5. Educar a los adolescentes tanto hombres como mujeres y a los padres sobre la realidad del cáncer de cuello uterino y la infección por VPH, para que estos puedan tomar decisiones realmente informadas sobre la vacunación y no tengan dudas al respecto. La única información veraz hasta hoy es que la vacuna reduce el número de mujeres con pruebas de cribado anormales, pero no disminuye significativamente el número de mujeres que desarrollan cáncer cervical cada año. Esta información sin duda debe ser suministrada a nuestros pacientes, consonancia con los valores personales propios de la mujer.
6. Promover estilos de vida saludable y autocuidado con el fin de evitar comportamientos de riesgo, ya que al final este podría superar la probabilidad protectora de la vacuna.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Díaz ML. Virus del papiloma humano: profilaxis y tratamiento. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2008; 35:199–217.
2. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papilloma viruses. *Virology* 2004; 324(1):17–27.
3. ARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. VOLUME 90. Human Papillomaviruses. Lyon: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer; 2000.
4. Clifford G, Smith J, Plummer M et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cáncer* 2003; 88(1): 63-73.
5. Munoz N, Castellsague X, De Gonzalez A, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006;24:3-10.
6. Molano M, Posso H, Weiderpass E, van den Brule AJ, Ronderos M, Franceschi S, et al. Prevalence and determinants of HPV infection among Colombian women with normal cytology. *Br J Cancer*. 2002; 29; 87(3):324-33.
7. De la Hoz F, Alvis N, Narvárez J, Choconta L. Evaluación de la Carga de Enfermedad por el Virus del Papiloma Humano en Bogotá. *Rev. Salud pública*, 2009; 11 (3): 454-467.

-
8. Peto J, Gilham C, Deacon J, et al. Cervical HPV infection and neoplasia in a large population-based prospective study: the Manchester cohort. *Br J Cancer* 2004; 91(5):942–53.
 9. Wheeler CM. Evolución natural de las infecciones por el virus del Papiloma humano, anomalías citológicas e histológicas, y cáncer. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2008; 35: 519–536.
 10. Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin D. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917.
 11. Pineros M, Murillo R. Incidencia de cáncer en Colombia: Importancia de las fuentes de información en la obtención de cifras estimativas. *Rev Colomb Cancerol*. 2004; 8(1):5-14.
 12. 1º Encuesta Distrital de Demografía y Salud Bogotá 2011. Profamilia 2011.
 13. Moscicky AB Human Papilloma virus infection in adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46:783-807.
 14. Sellors JW, Karwalajtys TL, Kaczorowski J, et al. Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women. *CMAJ* 2003; 168(4):421-425.
 15. 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.
 16. Roden RB, Lowy DR, Schiller JT, et al. Papillomavirus is resistant to desiccation. *J Inf Dis*. 1997; 176(4):1076-1079.
 17. Castellsague X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 110:4-7.
 18. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, Santos M, Miyamura RA, et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *J Am Med Assoc* 2001; 286:3106-3114.

-
19. Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E, et al. Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(17):1336–43.
 20. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, et al. Regression of low-grade squamous intraepithelial lesions in young women. *Lancet* 2004; 364(9446):1678–83.
 21. Castellsague X, Munoz N. Chapter 3. Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis. Role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;20-28.
 22. Garcia-Closas R, Castellsague, Bosch X, Gonzalez CA. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: A review of recent evidence. *Int J Cancer* 2005; 117:629-37.
 23. Stanley M. HPV: a master at avoiding the host defenses. *HPV Today* 2007; 11:1-16.
 24. 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.
 25. Huh WK. Human Papillomavirus Infection: A concise review of natural history. *Obstetrics and Gynecology* 2009; 114:139-143.
 26. Woodman Ciaran B J, Collins S I, Young L S. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nature Reviews*, 2007; vol.7: 11-22.
 27. Schiffman M, Kruger Kjaer S. Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *JNCI Monographs*, 2003; 31:14-19.
 28. Steenbergen RDM, de Wilde J, Wilting SM, Brink AATP, Snijders PJF, Meijer CJLM. HPV-mediated transformation of the anogenital tract. *J Clin Virol* 2005; 32: 25-33.
 29. Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, Poole C, Jenkins D, Smith JS. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2008; 168:123–137.
 30. Schiffman M, Herrero R, Desalle R, Hildesheim A, Wacholder S, Rodriguez AC, et al. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology* 2005; 337(1): 76-84.

-
31. Koutsky LA. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med.* 1997; 102(5A):3-8.
 32. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol.* 2005;32 (Suppl 1):S16-24.
 33. Moscicki A. Management of Adolescents Who Have Abnormal Citology and Histology. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2008; 35: 633-643.
 34. Schiech L. Cancer relacionado con el VPH. *Nursing* 2011; 29, (1):29-34.
 35. Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine.* 2006; 24 (3):11-25.
 36. Von Knebel Doeberitz M. New markers for cervical dysplasia to visualise the genomic chaos created by aberrant oncogenic papillomavirus infections. *Eur J Cancer* 2002; 38: 2229-2242.
 37. Wallin KL, Wiklund F, Angstrom T, et al. Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 341:1633-8.
 38. Herrington CS. Human papilloma virus and cervical neoplasia. II. Interaction of HPV with other factors. *J Clin Pathol* 1995; 48:1.
 39. Smith JS, Herrero R, Boseetti C, et al. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1604-13.
 40. Levi JE, Kleter B, Quint WG, et al. High prevalence of human papillomavirus (HPV) infection and high frequency of multiple HPV genotypes in human immunodeficiency virus- infected women in Brazil. *J Clin Microbiol* 2002; 40:3341-5.
 41. Penn I. Cancers of the anogenital region in renal transplant patients. *Cancer* 1986; 58:611-6.
 42. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindbergh H, et al. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol* 2003; 101:645-52.

-
43. Concha M. Diagnóstico y terapia del virus papiloma humano. *Rev Chil Infect* 2007; 24 (3): 209-214.
44. Beutner K. Human Papillomavirus and human disease. *Am J Med* 1997; 102: 9-15.
45. Martín M, Martínez B, Navarro F, Álvarez M. Cáncer de cérvix. *Medicine* 2009; 10 (24):1606-1612.
46. Amendola M, Hricak H, Mitchell D, Snyder B, Chi D; Long HJ 3rd, Fiorica J, et al. Utilization of diagnostic studies in the pretreatment evaluation of invasive cervical cancer in the United States: results of intergroup protocol ACRIN 6651/GOG 183. *J Clin Oncol*. 2005; 23 (30):7454-9.
47. Gómez I, Gómez E, Conde S, Maganto E, Navío S, Allona A. Infección por Papillomavirus en el hombre. Estado actual. *Actas Urol Esp* 2005; 29 (4): 365-372.
48. Stone K. Human papillomavirus infection and genital warts: update on epidemiology and treatment. *Clin Infect Dis* 1995; 20 (S):91-97.
49. Trofatter KF. Imiquimoid in clinical practice. *Eur J Dermatol* 1998; 8:17-22.
50. Gómez I, Gómez E, Conde S, Maganto E, Navío S, Allona A. Infección por Papillomavirus en el hombre. Estado actual. *Actas Urol Esp* 2005; 29 (4): 365-372.
51. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 2002; 287(16):2114.
52. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodríguez I, et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med*. 2007; 357(16):1579.
53. Murillo R. Vacunación contra el virus del papiloma humano en Colombia. *Rev Colomb Cancerol* 2006; 10(2):85-97.
54. Muñoz N, Bosch FX, Castellsague X, Díaz M, de Sanjose S, Hammouda D et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004; 111: 278-285.
55. Ruiz J. Las nuevas vacunas frente al papilomavirus humano en la prevención del cáncer de cérvix. *Evid Pediatr*. 2007; 3: 32.

-
56. Schwarz TF, Leo O. Immune response to human papillomavirus after prophylactic vaccination with AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine: improving upon nature. *Gynecol Oncol.* 2008; 110(Suppl.1):S1-10.
57. Einstein MH. Acquired immune response to oncogenic human papillomavirus associated with prophylactic cervical cancer vaccines. *Cancer Immunol Immunother.* 2008; 57:443-51.
58. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR. MMWR Recomm Rep.* 2007 Mar 23; 56(RR-2):1-24.
59. Cortes J et al. Vacunas frente al virus del papiloma humano: actualización. *Clin Invest GinObst.* 2010; 37(2):63–74.
60. Centers for Disease Control and Prevention. Quadrivalent human papillomavirus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR.* 2007; 56/RR-2:1-24.
61. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, 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 papilloma virus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet.* 2006; 367:1247–55.
62. Pagliusi SR, Aguado MT. Efficacy and other milestones for human papilloma virus vaccine introduction. *Vaccine.* 2004; 23:569–78.
63. Organización Mundial de la Salud (1948). Constitución de la Organización Mundial de la Salud [Documento en línea] (Consultado 2012 Sep21). Disponible: http://www.who.int/gb/bd/PDF/bd46/s-bd46_p2.pdf.
64. Sanders GD, Taira AV. Cost effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis* 2003;9(1):37–48).
65. Goldie SJ, Kohli M, Grima D, et al. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(8):604–15.

-
66. Kulasingam SL, Myers ER. Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA* 2003;290(6):781–9.
67. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009;302:750-7.
68. Centers for Disease Control and Prevention. Withdrawal of rotavirus vaccine recommendations. *Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48(43):1007.
69. Moreno Rodríguez MC, Muñoz Tinoco MV, Pérez Moreno PJ, Sánchez Queija I. Los adolescentes españoles y su salud. Resumen del estudio «Health Behaviour in School Aged Children» (HBSC-2002). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, Universidad de Sevilla; 2005.[En línea] (Consultado 2012 oct.16) Disponible: <http://www.hbsc.org/downloads/IntReport04/Part3.pdf>.
70. Martinez-Gonzalez M, Silvia C, De Irala J. Vacuna contra el virus del papiloma humano: razones para el optimismo y razones para la prudencia. *Med Clin (Barc)*. 2008;131(7):256-63.
71. Munson R. *Intervention and reflection: basic issues in medical ethics*. 7th ed. Belmont: Wadsworth/Thompson Learning; 2003.
72. Zimmerman RK. Ethical analysis of HPV vaccine policy options. *Vaccine* 2006; 24 : 4812–4820
73. Pagliusi SR, Dillner J, Pawlita M, Quint WG, Wheeler CM, Ferguson M. International standard reagents for harmonization of HPV serology and DNA assays-an update. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:193-200.
74. ONUSIDA. AIDS epidemic update: December 2007 [En línea] (Consultado 2012 oct. 15) Disponible en: www.unaids.org.
75. Munson R. *Intervention and reflection: basic issues in medical ethics*. 7th ed. Belmont: Wadsworth/Thompson Learning; 2003.

-
76. Surry L. Mandatory HPV Vaccination: An Ethical Analysis. The journal catholic bioethics.[En línea] (Consultado 2012 oct 15) Disponible <http://icbbioethics.com/archives.php?entry=37>.
77. Vilaplana E, Bernaola E, Rodrigo C, Gil A, Vidart JA, De Juanes JR, et al. Vacunas profilácticas frente al VPH. Documento de consenso de las Sociedades Científicas [En línea] (Consultado 2012 oct. 16) Disponible en: www.vacunasaep.org.
78. Requena P. Sobre la aplicabilidad del principalísimo norteamericano. Cuad. Bioét 2008; 19:11-27.
79. Suardiaz J. Aportes y limitaciones del principalísimo en bioética. Revista del centro de bioética Juan Pablo II 2006;6(1):1-4.
80. Maset P, Sáez JM. “La evolución de la Salud Pública”, en Martínez F, Antó J.M., Gili M, Marsé P, y Navarro V. (Editores). “Salud Pública”. Madrid: McGraw-Hill, Interamericana, 1999.
81. Cruz Rojo C. Evolución historia de la Salud Pública. 2007 [En línea] (Consultado 2012 sep. 30) Disponible <http://personal.us.es/cruzrojo/EVOLUCION-SALUD-PUBLICA.pdf>.
82. Ramos BN. La nueva salud pública. Rev Cubana Salud Pública 2000; 24(2):77-84.
83. Schramm FR, Kottow M. Principios bioéticos en salud pública: Limitaciones y propuestas. Cad.Saude Publica 2001; 17(4):949-956.
84. Cobo E. Diseño y análisis de un ensayo clínico: el aspecto más crítico. Med Clin 2004;122(5):184-9.
85. ICH E9 Expert Working Group. ICH tripartite guideline: statistical principles for clinical trials. Stat Med 1999;18:1905-42.
86. Wang D, Bakhai A, Maffulli N. A primer for statistical analysis of clinical trials. Arthroscopy 2003;19:874-881.
87. Lazcano E, Salazar E, Gutiérrez P, Ángeles A, Hernández A, Viramontes J. Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. Salud pública de México 2004;.46,(6):556-584.

-
88. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356:1928-43.
89. ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1383-92.
90. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356:1915-27.
91. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and Prevalence worldwide, Version 2.0. IARC Cáncer Base No. 5. Lyon: IARC Press; 2004.
92. Elfgren K, Kalantari M, Moberger B, Hagmar B, Dillner J. A population-based five-year follow-up study of cervical human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:561-7.
93. OMS. Preparación de la introducción de las vacunas contra el virus del papiloma humano. Orientaciones normativas y programáticas para los países. OMS, 2006 [citado 2012 sep. 28]. Disponible en: <http://www.who.int/reproductive-health/publications/es/hpvvaccines/text.pdf>.
94. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370:890-907.
95. Sanjosé S, Castellsagué X, Bosch FX. Infecciones por virus del papiloma humano y cáncer de cuello uterino. *AMF*. 2006; 2:452-8.
96. Mariño MA. Is it time to vaccinate against human papilloma virus in Colombia? *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 2010; 61 (2): 136-145.
97. Hernández I, Porta M. Vacunar contra el virus del papiloma humano: análisis de una decisión de salud pública. *FMC*. 2008; 15(3):119-21.
98. Haug C. The risks and benefits of HPV vaccination. *JAMA* 2009; 302:795-6.
99. Plummer M, Franceschi S. Strategies for HPV prevention. *Virus Res* 2002; 89:285-93.

-
100. Pederson C, Petaja T, Strauss G, Rumke HC, Poder A. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing ASO4 adjuvant. *J Adolesc Health* 2007; 40:564-71.
101. Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, Samakoses R, Esser MT, Erick J, Puchalski D, Giacoletti KE, Sings HL, Lukac S, Alvarez FB, Barr E. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:201-9.
102. Riegelman RK, Hirsch RP. *Cómo estudiar un estudio y probar una prueba: lectura crítica de la literatura médica. Segunda Edición. (Publicación Científica No 531). Washington D C: Organización Panamericana de la Salud; 1992. p. 260.*
103. Pagliusi SR, Aguado MT. Efficacy and other milestones for human Papilloma virus vaccine introduction. *Vaccine*. 2004; 23:569–78.
104. Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, Warholder S, et al. Rapid clearance of human papilloma virus and implications for clinical focus on persistent infection. *J Natl Cancer Inst*. 2008; 100:513–7.
105. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of Recommendations. *BMJ* 2004; 328:1490.
106. Bell KLJ, Irwig L, Craig JC, Macaskill P. Use of randomised trials to decide when to monitor response to new treatment. *BMJ* 2008; 336:361-5.
107. Sawaya G, Smith-McCune K. HPV Vaccination - More Answers, More Questions. *N Engl J Med* 2007;356:1991-1993.
108. Schiffman M, Rodríguez AC. Heterogeneity in CIN3 diagnosis. *Lancet* 2008;9:404-5.
109. Haug C. The risks and benefits of HPV vaccination. *JAMA* 2009;302:795-6.
110. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ*. 2003 May 31;326(7400):1167-70.

-
111. Heres S. et al. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beat quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second generation antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2006;163(2):185-194.
112. Oster NV, McPhillips-Tangum CA, Averhoff F, Howell K. Barriers to adolescent immunization: a survey of family physicians and pediatricians. *J Am Board Fam Pract.* 2005;18:13-19
113. Waller J, Marlow LA, Wardle J. Mothers' attitudes towards preventing cervical cancer through human papillomavirus vaccination: a qualitative study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15:1257-61.
114. Wiesner C, Piñeros M., Trujillo LM, Cortés C , Ardila J. Aceptabilidad de la vacuna contra el Virus Papiloma Humano en padres de adolescentes, en Colombia. *Rev. salud pública*2010; 12 (6): 961-973.
115. Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *BMJ* 1999;319:670-4.
116. Baptista H. El número necesario a tratar (NNT) y número necesario para hacer daño (NNH). Valoración de la magnitud de la relación beneficio vs riesgo en las intervenciones médicas. *Revista de Investigación Médica Sur* 2008;15(4):302-305.
117. Brisson M, Van d V, De Wals P, Boily MC. Estimating the number need to vaccinate to prevent diseases and death related to human Papillomavirus infection. *CMAJ.* 2007;177(5):464-468.
118. Di Pietro M, Refolo P, González-Melado F. Sobre la «responsabilidad» de la vacunación. *Cuad. Bioét* 2012;2:323-336).
119. S.S Juan Pablo II, Encíclica *Evangelium Vitae*, 97. Ed. San Pablo, 1995.
120. Irala J, Hanley M , López C. “Propóntelo, propónselo. Evitar el Sida”, EIUNSA, 2006, p.68.
121. Di Pietro, M^a L, Serebrovska Z, Moltisanti, D. Human papilloma virus vaccines: ethical issues. *Medicina y ética: Revista internacional de bioética, deontología y ética médica* 2008;19(2):163-176.

122. Raymond, E. G, Trussell, J, Polis C. Population Effect of Increased Access to Emergency Contraceptive Pills: A Systematic Review. *Obstetrics & Gynecology* 2007;109:181-188.

123. Marsich U.P. A problema moral, solución moral, Instituto Mexicano de Doctrina Social Cristiana. [Documento en línea] (Consultado 2013 Ene 2). Disponible: <http://www.imdosoc.org>.