



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS
T.S.U CITOTECNOLOGÍA



**USO DE LA VACUNA DEL VPH COMO MEDIDA DE PREVENCIÓN
PARA DISMINUIR LA TASA DE MORTALIDAD POR CÁNCER DE
CUELLO UTERINO EN LA POBLACIÓN VENEZOLANA**

Tutor(a):

Dr. Elsie Picott
C.I.: 8.676.313

Integrantes:

Nieto Zhara	15.258.769
Pinto María	20.968.474
Zamora Alejandra	24.299.711

Naguanagua, Octubre de 2015



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMEDICAS
T.S.U. CITOTECNOLOGÍA**



CONSTANCIA DE ENTREGA

La presente es con la finalidad de hacer constar que el Informe Monográfico titulado:

Uso de la vacuna del VPH como medida de prevención para disminuir la tasa de mortalidad por cáncer de cuello uterino en la población venezolana.

Presentado por los bachilleres:

Nieto Zhara	15.258.769
Pinto María	20.968.474
Zamora Alejandra	24.299.711

Fue leído y se considera apto para su presentación desde el punto de vista de contenido y metodología, por lo que tienen el derecho de hacer la presentación final de su **INFORME MONOGRÁFICO**. Sin más a que hacer referencia, se firma a petición de la parte interesada a los 21 días del mes de Octubre del año 2015.

Nombre del tutor: Elsie Picott

C. I. N° 8.676.313

Firma



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMEDICAS
T.S.U. CITOTECNOLOGÍA**



CONSTANCIA DE APROBACIÓN

Los suscritos miembros del jurado designado para examinar el Informe Monográfico titulado:

Uso de la vacuna del VPH como medida de prevención para disminuir la tasa de mortalidad por cáncer de cuello uterino en la población venezolana.

Presentado por los bachilleres:

Nieto Zhara	15.258.769
Pinto María	20.968.474
Zamora Alejandra	24.299.711

Hacemos constar que hemos examinado y aprobado el mismo, y que aunque no nos hacemos responsables de su contenido, lo encontramos correcto en su calidad y forma de presentación.

Fecha: 21 de Octubre de 2015

Profesor

Profesor

Profesor



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMEDICAS
T.S.U. CITOTECNOLOGÍA**



**USO DE LA VACUNA DEL VPH COMO MEDIDA DE PREVENCIÓN PARA
DISMINUIR LA TASA DE MORTALIDAD POR CÁNCER DE CUELLO UTERINO
EN LA POBLACIÓN VENEZOLANA**

AUTORES:

Nieto Zhara	15.258.769
Pinto María	20.968.474
Zamora Alejandra	24.299.711

TUTOR:

Elsie Picott	8.676.313
--------------	-----------

AÑO: 2015

Resumen

El Virus del Papiloma Humano (VPH) es una de las enfermedades de transmisión sexual más comunes, y aunque la mayoría de las personas infectadas no padece síntomas significativos, algunas cepas de este virus pueden realizar modificaciones genéticas a nivel celular que se transforman en displasia, y al no ser atendida, pueden desarrollar cáncer cervicouterino, es por ello que el VPH ha cobrado gran protagonismo en estudios y pruebas para la elaboración de vacunas con miras a la prevención de esta neoplasia. Para la realización de este trabajo monográfico, se ha planteado como objetivo general, determinar la importancia del uso de la vacuna del VPH como medida de prevención para disminuir la tasa de mortalidad por cáncer de cuello uterino en la población venezolana; para su desarrollo, se recolectó información a partir de revistas y periódicos tanto venezolanos como extranjeros, además de investigaciones científicas, las cuales califican esta monografía como una investigación documental. Artículos fiables nos han certificado que la aplicación de ambas vacunas disponibles, representa una disminución significativa en las estadísticas epidemiológicas que relacionan la infección por VPH y el cáncer de cuello uterino, tales artículos mencionan algunos efectos adversos; por lo cual se contrastan las realidades de países que han incluido la vacuna del VPH en su esquema de vacunación y países como Venezuela en los que aún no se ha implementado esta estrategia.

Palabras claves: Vacuna del VPH, Cáncer de cuello uterino

Línea de investigación: Cáncer de cuello uterino; Factores preventivos.



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMEDICAS
T.S.U. CITOTECNOLOGÍA**



**USE OF THE HPV VACCINE AS PREVENTION TO REDUCE MORTALITY
RATE CERVICAL CANCER IN THE VENEZUELAN PEOPLE**

AUTHORS:

Nieto Zhara 15.258.769

Pinto María 20.968.474

Zamora Alejandra 24.299.711

TUTOR:

Elsie Picott 8.676.313

YEAR: 2015

ABSTRACT

The human papilloma virus (HPV) is one of the most common sexual disease transmission, although most infected people do not suffer significant symptoms, some strains of this virus can perform genetic cellular level changes become dysplasia, and no be addressed, they can develop cervical cancer, which is why HPV has gained considerable limelight in studies and trials for the development of vaccines for the prevention of this malignancy. For the realization of this monograph, it has been proposed as a general objective, to determine the extent of use of the HPV vaccine as a preventive measure to reduce the death rate from cervical cancer in the population of Venezuela; for its development, information is collected from magazines and newspapers both Venezuelans and foreigners, as well as scientific research, which this paper qualify as documentary research. Reliable items we have certified that the application of both vaccines available, represents a significant decrease in the epidemiological statistics linking HPV infection and cervical cancer, such articles mention some adverse effects; so the realities of countries that have included the HPV vaccine in their immunization schedule and countries like Venezuela where not yet implemented this strategy are compared.

KEYWORDS: HPV Vaccine, Cervical Cancer

ÍNDICE

CONSTANCIA DE ENTREGA.....	I
CONSTANCIA DE APROVACIÓN.....	II
RESUMEN.....	III
ABSTRACT.....	IV
INTRODUCCIÓN	6
DESARROLLO	
Evolución natural del VPH, sus formas de contagio, complicaciones posteriores y el impacto que ha tenido en la población venezolana	7
Aspectos poco conocidos acerca de las vacunas existentes que protegen contra el VPH, sus características, elementos que la componen, efectos secundarios, entre otros.....	15
Cuadro comparativo entre países que tienen como principal medida de prevención del cáncer del cuello uterino la vacuna del VPH y países como Venezuela en los que aún no se ha aprobado.....	23
CONCLUSIÓN.....	26
REFERENCIAS.....	28

INTRODUCCIÓN

La infección genital por virus papiloma humano (VPH) es una de las más comunes infecciones de transmisión sexual es tan común, que casi todos los hombres y todas las mujeres sexualmente activos lo contraen en algún momento de su vida. Cada año se detectan 3.000 casos nuevos en las edades comprendidas entre 25 y 64 años. Estudios recientes señalan que existe una correlación de causa-efecto entre la infección por VPH y la enfermedad cervical. La relación entre lesión intraepitelial cervical y este virus también ha sido discutida previamente, la presencia de esta infección está altamente relacionada con la fisiopatología de dicha neoplasia.¹

El VPH se ha encontrado casi en el 95 % de las biopsias de carcinomas cervicouterinos, y ha sido señalado como la principal causa del cáncer de cuello uterino². Muchos estudios han mostrado que el VPH está en relación con la aparición tanto de lesiones pre malignas como cáncer avanzado. Mundialmente, se calculan 500.000 nuevos casos de cáncer cervicouterino invasor anuales. En Venezuela, el cáncer de cuello uterino produjo 1.215 muertes en 2007, es la segunda causa de muerte oncológica femenina después del cáncer de mama³.

A lo largo del tiempo, se han descrito más de 200 tipos de VPH y estos han sido clasificados en 16 grupos. Aunque se hicieron grandes avances durante el decenio de 1980 en cuanto al conocimiento de la evolución natural de la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y su relación con el VPH, la mala sensibilidad y especificidad de métodos como la citología cervical, produjo cálculos muy bajos del efecto de la relación entre infección por VPH, actividad sexual y neoplasia cervicouterina. Los exámenes para la detección del VPH han cobrado gran interés por su potencial uso en programas de prevención de cáncer cervical. Los métodos actuales para el diagnóstico de la infección por VPH se basan en técnicas moleculares de detección del ADN.¹

Además de esto, hay vacunas como la Cervarix y Gardasil que protegen del VPH, ambas vacunas disponibles previenen los dos tipos de VPH causantes de la mayoría de los casos de cáncer de cuello uterino (tipos VPH 16 y 18).¹

La Sociedad Americana Contra El Cáncer ha suministrado información confiable e imparcial al público y a los proveedores de atención médica, enfatizando la continua necesidad de seguir las guías de detección, como por ejemplo, someterse periódicamente a las pruebas de Papanicolaou y las pruebas moleculares de VPH para la detección temprana del cáncer de cuello uterino, así como la necesidad latente de asegurar que las vacunas estén disponibles para las personas que no cuentan con atención médica suficiente⁴.

El genotipo de mayor circulación en Venezuela es el VPH de tipo 16. En la historia natural de la enfermedad, destaca la existencia de una etapa preclínica fácilmente demostrable mediante las técnicas actuales de diagnóstico, y en nuestro medio, en ausencia de la vacuna y hasta tanto la misma sea aprobada por el Ministerio del Poder Popular para la Salud, el adecuado diagnóstico y tratamiento de las lesiones precursoras es nuestra principal vía para hacer prevención y reducir las tasas de mortalidad por esta causa.⁴

Las cifras antes mencionadas alarman, por el hecho de que la única propuesta del Estado venezolano ante la problemática existente es el diagnóstico precoz del virus mediante la citología, ya que aún no se ha aprobado la introducción de las vacunas en el esquema de vacunación.

El VPH afecta a todo tipo de personas y se sabe que algunos serotipos específicos de este virus pueden desarrollar cáncer; este tema nos ha llamado mucho la atención debido a la problemática tan generalizada que representa para toda la población venezolana.

En el campo de trabajo de los citotecnólogos es un procedimiento rutinario la elaboración de estrategias de concientización; pero ya que se trabaja a diario con frotis citológicos que día a día van arrojando resultados más alarmantes, denotando un incremento en el índice de infectados por VPH, se describe como vitalmente importante el estudio de dicho microorganismo.

Al profundizar en cuanto al progreso de la infección y la agresividad de las neoplasias que puede originar, se realizará un aporte significativo en esta área ya que este es un tema poco estudiado en la cultura latinoamericana por ello, es

conveniente que los padres e incluso los adolescentes se informen más al respecto con los profesionales de la salud (médicos primarios o especialistas) o con investigaciones científicas como es el caso de esta monografía.

Un motivo mayor para la realización de este trabajo de investigación es el hecho de que las vacunas están siendo utilizadas en varios países, denotando evidentes avances al ser aplicada a la población joven. A lo largo de esta experiencia enriquecedora se busca determinar la importancia del uso de la vacuna del VPH como medida de prevención para disminuir la tasa de mortalidad por cáncer de cuello uterino en la población venezolana, siendo este un especial beneficio para muchos de los pacientes cuyas citologías se procesarán en el futuro.

Para la realización de esta investigación se han planteado como objetivo general determinar la importancia del uso de la vacuna del VPH como medida de prevención para disminuir la tasa de mortalidad por cáncer de cuello uterino en la población venezolana; Objetivo que se logrará con el cumplimiento de los siguientes objetivos específicos, en primer lugar, Indagar la evolución natural del VPH, sus formas de contagio, complicaciones posteriores, y su impacto en la población Venezolana. El segundo objetivo a desarrollar es profundizar los aspectos poco conocidos acerca de las vacunas existentes que protegen contra el VPH, sus características, elementos que las componen, efectos secundarios, entre otros. Y por último objetivo se ha planteado Comparar informes epidemiológicos entre países que tienen como principal medida de prevención la vacuna del VPH y países como Venezuela, en los que aún no se ha aprobado.

La presente investigación es de tipo documental, ya que para su realización se recolectó la información de fuentes escritas ya existentes tales como revistas y periódicos, material adquirido por la web, y trabajos de investigación anteriormente realizados; fue complicado conseguir información reciente del impacto del VPH en Venezuela, así como del cáncer del cuello uterino y la tasa de mortalidad por esta causa, pero al perseverar en la búsqueda se consiguió información de primera

mano, que formó una parte fundamental en el desarrollo del presente trabajo monográfico.

EVOLUCION NATURAL DEL VPH, SUS FORMAS DE CONTAGIO, COMPLICACIONES POSTERIORES Y EL IMPACTO QUE HA TENIDO EN LA POBLACIÓN VENEZOLANA

El VPH es una de las infecciones de transmisión sexual más común; los VPH son un grupo de más de 200 virus relacionados. A cada variedad de VPH en el grupo se le asigna un número, lo que es llamado tipo de VPH. Los VPH son llamados virus del papiloma debido a que algunos tipos de VPH causan verrugas o papilomas, los cuales son tumores no cancerosos. Sin embargo, se sabe que algunos tipos de VPH son causantes de cáncer, especialmente cáncer de cuello uterino o cervical (la base de la matriz en la parte superior de la vagina).¹

Los virus papiloma son un género de virus agrupados juntos por su tumorigenicidad y homogeneidad de ADN, que afectan a vertebrados. Mostrando cada tipo un tropismo particular por sitios anatómicos específicos, es decir, son atraídos a ciertas células del cuerpo que son las únicas en las que pueden vivir; estas son las células epiteliales escamosas. Estas células se encuentran en la superficie de la piel, así como en la mayoría de las superficies húmedas de la piel (referidas como superficies mucosas) como:

- vagina, ano, cuello uterino, vulva (sección alrededor del lado exterior de la vagina).
- interior del prepucio y uretra en el pene.
- interior de la nariz, boca, garganta.
- tráquea (vía principal respiratoria), bronquios (vías menores respiratorias que derivan de la tráquea).
- interior de los párpados.
- La mayoría de las infecciones por VPH son asintomáticas y transitorias. Sin embargo, se cree que un 10 por ciento de infecciones persisten y

- pueden conducir a lesiones precancerosas, y finalmente, a cáncer de cuello uterino si no se trata oportunamente.⁴

Algunos VPH pueden hacer que aparezcan verrugas en los genitales, en el ano o cerca de ellos. Según los expertos, el 1% de la población adulta presenta verrugas que inducen síntomas como picazón, ardor en la zona de la verruga y sangrado o secreción de pus a nivel vaginal o anal.⁵

En muchos casos las infecciones por VPH se eliminan espontáneamente por el sistema inmunológico de la persona sin que se dé cuenta. Aunque no hay actualmente cura médica para la infección del virus del papiloma humano, se puede dar tratamiento a las lesiones y verrugas causadas por estos virus.⁵

Los métodos usados comúnmente para tratar las lesiones son la criocirugía (congelamiento que destruye tejidos); el procedimiento de escisión electroquirúrgica (extirpar tejido usando un aro de alambre caliente) y la cirugía convencional. Tratamientos similares pueden usarse para verrugas genitales externas así como medicamentos. Repetir la colposcopia, citología y posiblemente una prueba de ADN, son de vital importancia para asegurarse que los tejidos lesionados fueron destruidos en su totalidad y que no hay recurrencia.⁵

Tanto hombres como mujeres pueden contraerlo y transmitirlo sin saberlo. Dado que el virus puede permanecer sin manifestarse durante un tiempo prolongado (meses o años), una persona puede presentar lesiones inducidas por el VPH, después de años de haber tenido contacto sexual con una persona infectada.⁵

Los hombres pueden tener VPH y transmitirlo a su pareja, de hecho, el VPH genital es común entre los hombres, pero muy raras veces les ocasiona complicaciones de salud graves. Por lo general, el resultado más evidente del VPH genital en hombres son las verrugas, las cuales, se pueden ver a simple vista.⁴

Por lo general, se detecta con una inspección visual de las lesiones tales como verrugas hecha por un profesional de la salud, en este caso, un urólogo. Sin

embargo hasta un 50% de los hombres con VPH genital no tendrán o no desarrollarán síntomas, lo cual hace más difícil su diagnóstico. La forma adecuada de realizar el diagnóstico en mujeres es a través de un examen ginecológico y su respectiva evaluación citológica.⁴

El VPH es un virus que puede inducir una serie de cambios en la información genética de las células del cuello uterino haciendo que éstas se transformen en cancerosas. Se ha concluido que el VPH es un elemento necesario para el inicio del cáncer de cuello uterino.⁵

Las diferentes cepas del VPH, Son estructuras icosaédricas de 55 micras de diámetro con un núcleo central denso de ADN, una cápsula proteínica que le rodea y un peso molecular de aproximadamente 5×10^6 daltons. El ADN del VPH es de doble banda y se presenta en forma de círculo cerrado, con 800 pares de bases. Son virus epiteliotrópicos, que infectan los núcleos de las células epiteliales. Dentro del núcleo, el ADN del VPH se encuentra como episoma, o sea una estructura próxima no integrada al ADN de la célula huésped. Se necesitan de 107 a 108 partículas intactas de virus para obtener el crecimiento del VPH en cultivo de tejido. La clasificación de los VPH se basa en el análisis serológico de determinantes antigénicas u homología de nucleótidos.⁶

Existen varios tipos de VPH genital de bajo y de alto riesgo. Los primeros pueden causar cambios leves en el cuello uterino de una mujer que no conducen al cáncer, no son perjudiciales y desaparecen con el tiempo. En ocasiones, este tipo de VPH también puede provocar cambios visibles en el área genital, denominados verrugas genitales.⁶

El segundo grupo, de “alto riesgo”, se asocian con el cáncer cervicouterino, también han sido relacionados con otros tipos de cáncer genital, el de pene y uno menos común, el cáncer anal.⁶

La primera descripción de las verrugas ocasionadas por el VPH se encuentra en los escritos de Celso (25 DC); en 1793, Bell reconoció que no

estaban relacionadas con sífilis; consiguientemente, el origen viral de las verrugas lo postuló Ciuffo en 1907 y Strauss en 1949 identificó al virus. La transmisión sexual de las verrugas fue afirmada en 1954 por Barret. Luego de esto, En 1956, Hoss y Durfee acuñaron el término "atipia coilocítica".⁶

Papanicolaou fue el primero en descubrir células originadas a partir de las verrugas, con el término de "halo perinuclear" en 1960. Avances en 1969 por Almeida señalaron la heterogeneidad de los tipos de HPV y Meisels postuló al coilocito en la citología exfoliativa como patognomónico de infección de HPV en 1976; en ese año se estableció la heterogeneidad genética de los papilomas, lo que condujo a Gissman, Pfister y Zur Hausen a identificar cuatro tipos de VPH diferentes en 1977. En 1983 ocurrió un suceso importante que relacionó al VPH con cáncer, cuando Durst identificó ácido desoxirribonucleico (ADN) de VPH en cánceres cervicales, sin embargo, la primera descripción de esta asociación fue descrita por Lewandowski y Lutz en 1922 en un paciente con epidermodisplasia.⁶

Desde el punto de vista genómico, el ADN del VPH se divide funcionalmente en 2 tipos de genes: los tempranos, y los tardíos. Los tempranos son responsables de la replicación del ADN, regulación transcripcional, y transformación del ADN de la célula infectada. Los genes tardíos codifican las proteínas de la cápside viral. Los productos de los genes tempranos actúan como oncoproteínas. Estas, expresadas en todos los tumores, inactivan a los productos génicos celulares supresores de tumores p53 y pRb, causando proliferación celular descontrolada. En los cánceres cervicouterinos asociados con VPH frecuentemente se encuentra una pérdida o disminución de la expresión alélica de las críticas moléculas clase I del complejo mayor de histocompatibilidad, que están íntimamente involucradas en el reconocimiento y presentación de antígenos de superficie. Su regulación ineficaz causada por el VPH podría explicar por qué algunos cánceres escapan a la vigilancia inmunológica mediada por células.⁶

La relación entre la infección por VPH y cáncer cervicouterino ha sido estudiada extensamente. El riesgo relativo de la asociación entre infección por

VPH y neoplasia cervicouterina es de alta magnitud, en el rango de 20 a 70. Este rango es mayor que para la asociación entre tabaquismo y cáncer pulmonar y es comparable solamente al de la asociación entre hepatitis B crónica y cáncer hepático, relaciones causales que son indiscutibles. Evidencia reciente usando pruebas meticulosas con reacción de cadena de polimerasa en una gran colección de especímenes de cáncer cervicouterino ha mostrado que el ADN del Virus del Papiloma Humano está presente en el 99,7% de los casos. Este hallazgo indica que la infección por VPH podría constituir una causa necesaria de neoplasia cervicouterina, evidencia con obvias implicaciones para la prevención primaria y secundaria, por el hecho de que El VPH precede el desarrollo de casi todas las displasias cervicales de alto grado y del cáncer cervicouterino.²

La historia natural de esta enfermedad implica la progresión gradual por etapas intraepiteliales preinvasoras (neoplasias intraepiteliales cervicales-NIC-I, II y III o carcinoma in situ -CIS-), de acuerdo a la proporción del grosor del epitelio cervical comprometido. La prevalencia global de estas lesiones preinvasoras es de 10 a 15%. Las edades de máxima prevalencia son entre los 15 y 30 años para la NIE I, 30 a 34 años para NIE II, y 35 a 49 para NIE III. La tasa de progresión de la neoplasia intraepitelial cervical se encuentra entre el 6% y el 34%, explicándole la amplitud de este rango por las condiciones de diferentes países, distintas estrategias de detección precoz en distintas poblaciones, diferentes medios socioculturales y distintos estándares de atención sanitaria.⁷

Según estudios, el NIC I regresa en cerca del 70% de los casos, mostrando en cambio el NIC III una tasa de progresión a carcinoma invasor de hasta 70% y una tasa de regresión de 32%. El NIC II muestra tasas de progresión a CIS o neoplasia más severa de 25%, siendo su riesgo relativo de progresión a CIS de 4,2 y a neoplasia más severa de 2,5. Debido a estos diferentes comportamientos evolutivos, se considera al NIC I como NIC de bajo grado y a los NIC II y III como de alto grado.⁷

La etiopatogenia de esta enfermedad ha podido ser investigada en forma detallada gracias a avances en biología celular, molecular e inmunología. Estos avances han permitido conocer el rol del virus papiloma humano en el desarrollo de lesiones premalignas y malignas del cuello uterino y han tenido importantes implicancias en la metodología de screening, diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad.⁷

La mayoría de la investigación epidemiológica de los años recientes se ha focalizado en la comprensión del rol de factores de riesgo que influirán en la adquisición de infección persistente por tipos oncogénicos de VPH, o el de factores coexistentes que mediarían la progresión en el continuo de los grados de lesión. Entre éstos tenemos: tabaquismo, polimorfismo del HLA o del gen p53, uso de anticonceptivos orales, paridad, otras ETS, y déficit nutricionales.⁸

El uso del condón o preservativo durante la relación sexual previene la mayoría de las enfermedades e infecciones de transmisión sexual y podría ayudar a prevenir una parte de las infecciones por VPH. Pero como el contacto con la piel ocurre aún con el condón puesto, este método no asegura protección total. La vacunación al lado de una consulta ginecológica anual y la citología, pueden ser la mejor forma de prevenir la infección con los tipos de VPH que causan cáncer. El diagnóstico temprano de las lesiones, a través de la citología, permitirá el inicio de tratamientos.⁸

**ASPECTOS POCO CONOCIDOS ACERCA DE LAS VACUNAS
EXISTENTES QUE PROTEGEN CONTRA EL VPH, SUS
CARACTERÍSTICAS, ELEMENTOS QUE LA COMPONEN, EFECTOS
SECUNDARIOS, ENTRE OTROS.**

Dos laboratorios conocidos mundialmente son los responsables de colocar en el mercado estas vacunas cuyos nombres comerciales son Gardasil (que debe aplicarse en tres dosis) y Cervarix (en dos dosis), las cuales protegen a las mujeres del VPH 16 VPH 18, cepas asociadas frecuentemente con el cáncer de cuello uterino.⁹

Su colocación es intramuscular y según recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud debe aplicarse en mujeres de 9 a 12 años de edad. El comité Consultivo de Prácticas de Vacunación de Estados Unidos la recomienda en mujeres de 11 a 26 años.⁹

Esta es una preparación de partículas de VPH virus-similares en suspensión líquida que inyectada en el ser humano genera inmunidad específica contra los serotipos del virus de VPH que tienen mayor importancia médica por ser los principales promotores del cáncer de cuello uterino y de la enfermedad condilomatosa genital. No es una vacuna infecciosa ya que las partículas no son virus vivos y no es curativa porque no tiene efectos sobre el virus ya presente.⁹

El efecto protector contra el cáncer sólo es teórico y sólo se podrá observar una vez que, pasados los años, se detecte una disminución en la aparición de nuevos casos de cáncer cervical. Para ello, se debe vacunar grandes poblaciones especialmente propensas como lo son aquellas subservidas en salud femenina. Han pasado 8 años y se sugiere que ha habido una disminución del 70% de casos de cáncer cervical en las poblaciones vacunadas.⁹

La vacunación no eximirá de su evaluación ginecológica a las pacientes vacunadas. La mayor parte de los casos de cáncer de cuello uterino ocurre en mujeres que nunca se han hecho una citología o que tenían al menos 5 años sin hacerlo.⁹

Además de esto es importante enfatizar que existe la posibilidad de que el efecto protector de la vacuna no sea para toda la vida.⁹

Desde Junio de 2006 a Diciembre 2008 se han aplicado 23 millones de dosis de vacunas: sólo se reportaron 12424 efectos adversos menores o de fácil manejo. Los casos mortales reportados, unas 20 mujeres, no parecen haberse relacionado con las vacunas. Países como Colombia, USA, Grecia, Australia, Francia, Italia, Nueva Zelanda, Rumania, Alemania, Canadá, Corea del Sur y el Reino Unido tienen planes de vacunación pública y han vacunado a millones de mujeres mayores de 9 años, En Venezuela no ha sido permitida aun, representando 8 años de retraso.⁸

Ninguna vacuna cubre el amplio espectro de serotipos virales existentes Dado que la vacuna induce una respuesta por anticuerpos en sangre, su efecto es exclusivamente preventivo sobre nuevas infecciones y no afectaría a las partículas virales que están dentro de las células (episomas) o a aquellas células con cambios premalignos o malignos efectuados por la inclusión del ADN viral en su genoma. La respuesta a la vacuna no tiene acceso al ADN viral solo genera anticuerpos contra el envoltorio del mismo.⁸

La vacuna de Merck & Co, Gardasil, Se considera polivalente ya que protege contra serotipos oncogénicos 16-18 y condilomatosos 6-11. La vacuna de Glaxo, Cervarix, tiene un espectro menos amplio en lo referente a la patología benigna pero ampliada contra serotipos oncogénicos ya que cubre 16-18-31-45 disponible desde 2007.⁸ En la actualidad se está desarrollando una vacuna con 9 serotipos y la tendencia será a ampliarlos a medida que avanza el tiempo.⁸

Para obtener las vacunas antes mencionadas es necesario tomar, en el laboratorio, una porción del material genético del virus, que luego se introduce en el material genético de otra célula (en el caso de Gardasil en la de una levadura y en el de Cervarix, en la de un insecto), que le ordena producir una proteína del VPH, capaz de estimular las defensas de una persona a la que se le aplica. Esta proteína recombinante, valga recalcarlo, debe ser aislada de todo material sobrante, que pueda contaminar o afectar su acción.⁸

La seguridad de estas vacunas preventivas, tanto monovalente como tetravalente, se ha demostrado en ensayos con 20.500 pacientes comprendidas entre 16 y 26 años. Ambas presentan un porcentaje de eficacia cercano al 100% para prevenir lesiones precancerosas de cuello de útero, vulva o vagina, así como verrugas anogenitales en el caso de la tetravalente.⁸

Los resultados obtenidos en los estudios tras la vacunación tienen un seguimiento de 5 años. Hasta que no se confirme a largo plazo, la eficacia real de las vacunas contra VPH para prevenir el cáncer de cérvix es todavía hoy una incógnita.⁸

Ahora bien, en Venezuela, en vista de que esta vacuna no se ha incluido en el esquema de inmunización, algunas personalidades, tanto doctores como científicos, se han expresado, ante esta problemática que se vive día a día; Una de ellas es la profesora María Eugenia Noguera, del Departamento de Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la ULA, señaló que para hablar del futuro del VPH, en primer lugar, debemos comenzar a colocar la vacuna en Venezuela y, en segundo, vencer su alto costo económico, justificado por las sofisticadas técnicas de biología molecular que se usan para fabricarla. Ella insiste en que el propósito es aplicar la vacuna a grandes masas y es por eso que se está trabajando en una versión más accesible que amerite, como máximo, dos dosis y que no necesite refuerzo.⁹

También Marisol Garcia de Yeguez, de la Unidad de Perinatología Dpto. Clínico integral del Sur, que el comité de vacunas de la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría ha exhortado al Ministerio de Salud a acelerar los pasos necesarios para la aprobación y utilización de la vacuna en nuestro país.⁹

La Doctora María Alicia Gáfaró, ginecóloga-obstetra del Hospital Central de San Cristóbal destacó lo siguiente con respecto a la vacuna del VPH, *“Casi todos los países latinoamericanos la están aplicando, a excepción de Bolivia, Cuba y Venezuela. En Colombia, la están usando desde hace 6 años, ya tienen estadísticas propias. En Perú, se está colocando en grandes masas a la población de escasos recursos económicos. Es muy grave que Venezuela no la tenga”*.⁹

Durante la conferencia de la Sociedad Médica del Centro Clínico de San Cristobal (CCSC), explicó que la promiscuidad sexual es el principal factor influyente en la aparición de estas lesiones pre-cancerosas a nivel del cuello uterino, las cuales, se pudieran evitar, si en Venezuela se contara con la vacuna, ya que ésta previene el 95 % de tales displasias.⁹

En el 2006 y 2009 los fabricantes de Gardasil y Cervarix, introdujeron ante el Ministerio de Salud la documentación exigida para otorgar el registro sanitario y autorizar la aplicación médica de estos productos en el país.¹⁰

El director de políticas de vacunas para Latinoamérica del laboratorio farmacéutico MSD, Sr Raúl Gatica, hace un llamado de atención "En América Latina nuestra vacuna Gardasil se lanzó hace seis años, al mismo tiempo que se anunció en todo el mundo; desde entonces, los pasos que hemos dado en Venezuela son los mismos que hemos dado en todos los países de la región. Nosotros sometemos a la autoridad regulatoria toda la información médica y clínica que demuestra el perfil de eficacia y de seguridad de la vacuna. Usualmente el proceso de discusión con las autoridades de cada país lleva un año y medio o dos, dependiendo del nivel de exigencia de la autoridad. En Venezuela este proceso está tomando más tiempo del habitual".¹⁰

Incluso, en esta ocasión, Raúl Gatica continúa comentando que la vacuna Gardasil está aprobada en algunos países para ser aplicada no solo en mujeres sino en hombres porque previene el cáncer de pene y el de ano, es importante recordar que el hombre es, generalmente, el vector transmisor del virus de VPH, por lo que otra manera de parar la infección es vacunando a este sector de la población.¹⁰

El prolongado silencio oficial venezolano se mantiene aunque la propia Organización Mundial de la Salud recomendó en 2009 incluir la vacunación contra el VPH en los programas nacionales de inmunización justo donde la prevención del cáncer cervicouterino sea una prioridad de salud pública.¹

Un boletín de la Organización Panamericana de la Salud reconoce que las vacunas contra el VPH están entre las más costosas y sus precios actuales en los

países de ingresos altos no son asequibles para los países de ingresos bajos y medianos, mientras la propia OMS aclara que la vacuna del VPH debe ser asumida por los países siempre que sea viable en términos programáticos y sostenible económicamente, y se haya analizado apropiadamente la costo-eficacia de esta medida.¹¹

Se reconoce que el costo, es una de las razones por las que algunos gobiernos retrasan la incorporación de cualquier vacuna a sus planes de inmunización, debido al alto impacto que tienen estos fármacos en sus presupuestos. Si Venezuela siguiera la recomendación de la OMS y aplicara gratuitamente la vacuna anti VPH, más de 1,3 millones de niñas entre 10 y 14 años deberían ser inmunizadas, pues forman la población en ese rango de edad según el Instituto Nacional de Estadística. Esto implicaría millones de dólares año tras año para adquirir las dosis necesarias.¹¹

Sin embargo, la Organización Panamericana de la Salud incluyó estas vacunas en su Fondo rotatorio de compras, mecanismo que permite a los gobiernos de los países miembros adquirirlas en grandes volúmenes a un precio 85% más bajo que el original (estimado en 300 dólares), con el fin de destinarlas a sus planes de inmunización y garantizar su acceso igualitario. De hecho, Venezuela ya acude a este fondo para otros suministros. Un informe de la OPS menciona que La vacuna contra el VPH se ofreció por primera vez en 2010; el precio por dosis para los países participantes fue de 14 dólares estadounidenses.¹¹

La doctora e investigadora, María Correnti, especialista en urología y genética molecular, Jefe a su vez del Laboratorio de Genética Molecular del Instituto de Oncología y Hematología, del Ministerio para el Poder Popular de Salud de Venezuela, señaló en una entrevista realizada por Julio César Alcubilla que la vacuna se aplicaría en Venezuela no como terapia, a su vez acotó: "manejamos información referente al Ministerio, que están considerando ésta posibilidad. Otros países ya han aprobado la entrada de la vacuna, sin embargo, su aprobación no

significa la aplicación masiva. Pocos son los países que están llevando a cabo una aplicación masiva. En Venezuela todavía el permiso no se ha dado, para la entrada de la vacuna. Esperamos que a corto plazo, sea aprobada también para nuestro país”.¹¹

Mientras se espera por respuesta ante el ministerio, una irregularidad está ocurriendo, algunas madres están viajando a Colombia, Estados Unidos y otros países de la región donde está autorizada esta vacuna, para inmunizar a sus hijas. Pero también se están comercializando estos biológicos por Internet; Últimas Noticias, halló un portal web de una farmacia ubicada en Estados Unidos, que envía a Venezuela una de las dos vacunas que están aprobadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS).¹²

Las hacen llegar a través de una compañía de encomiendas, directo a su casa, y pueden ser canceladas con el cupo Cadivi de Internet o con la tarjeta de crédito de cualquier agencia bancaria internacional. Venden las tres dosis de una vez o una sola dosis, y aseguran que la vacuna llega refrigerada. Brindando un costo que oscila entre 250 y 600 dólares. Las madres les llevan el producto a los pediatras para que inmunicen a sus hijas.¹²

Según los especialistas se deben considerar dos aspectos: Existe un riesgo biológico y otro legal en su aplicación, señaló Armando Arias, presidente de la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. *"Los médicos deben ser responsables y no aplicarla porque no se sabe cuál es la calidad de ese producto. Además, es importante aclarar que no es una vacuna contra el cáncer"*, alertó.¹²

Las vacunas son productos biológicos, que deben mantenerse a cierta temperatura para que no se dañe. *"Es una locura traerla; primero, porque no está permitido, y luego porque no hay garantía de que se haya respetado la cadena de frío. No confíe en una vacuna así, no es seguro"*, señaló Alejandro Rísquez, pediatra y epidemiólogo, quien dirige el centro de vacunación Vacuven.

"Como pediatras sabemos la necesidad de que esta vacuna se apruebe y se aplique a nuestros jóvenes, pero esta no es la manera. Si la vacuna está

inactiva, significa un riesgo para el paciente, si produce una reacción adversa, se crea un problema legal porque no está autorizada en el país", expresó el pediatra Huniades Urbina.¹²

Un artículo escrito por Carlos F. Fernández, con respecto a las reacciones adversas que puedan tener dichas vacunas y respaldado por diversos científicos y médicos preparados en la materia, afirma que hay partículas biológicas muy pequeñas que pueden quedar adheridas a la proteína recombinante, que es la base de la vacuna. Si bien los fabricantes dicen que las vacunas son puras, y las pruebas así lo certifican, grupos de investigación alrededor del mundo han lanzado la hipótesis de que las partículas adheridas podrían generar efectos puntuales en algunas personas.¹³

Entre quienes lo plantean están Julia Borthethon y colaboradores, en el Journal de la Asociación Médica Canadiense, la Administración Federal de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos, y la organización Sane Vax.

Aunque la evidencia que soporta la seguridad de estas vacunas es abultada, como lo ratifican autoridades sanitarias como la Organización Mundial de la Salud y el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de Atlanta, hay estudios con validez científica, divulgados en revistas de alto impacto, que al analizar supuestos casos adversos de la vacuna acaban pidiendo que se profundice en el tema.¹³

En el 2009, Jama publicó el análisis hecho a efectos adversos asociados a Gardasil, enviados al Sistema de Reportes de Eventos Adversos de Vacunas (Vaers), en EE. UU., entre 2006 y 2008.¹³

Se encontró que de los 12.424 reportes, 6,2 por ciento eran graves, y concluyeron que "hay una tasa significativa de síncope y efectos tromboembólicos", frente a lo cual alertan y sugieren profundizar al respecto. En un compilado de eventos adversos de Gardasil y Cervarix, Janny Stokvis, investigadora de Vaers, evidenció el aumento de reportes de lesiones premalignas

y algunas discapacidades entre marzo del 2011 y marzo del 2012, pasados cuatro y cinco años de aplicada la última dosis.¹³

En Australia se reportó, durante el 2007, que hubo eventos relacionados con alergias en 35 niñas tras ser vacunadas en sus escuelas; a 25 de ellas se les hizo seguimiento y se encontró que tres presentaron hipersensibilidad específica a Gardasil. Estos hallazgos se publicaron en el 2008 en British Medical Journal. Esta misma revista médica divulgó, en el 2012, el reporte de una adolescente de 17 años que resultó con urticaria generalizada, conjuntivitis y reacciones respiratorias una hora después de la administración de Gardasil. Durante las pruebas que le fueron practicadas se encontró reacción al polisorbato 80, un componente de esta vacuna.¹³

Una revisión posvacunación de los eventos inflamatorios del sistema nervioso central y de las enfermedades desmielinizantes (esclerosis múltiple, encefalitis aguda diseminada, mielitis óptica) relacionó la vacuna del VPH como la segunda con más eventos de este tipo asociados a su aplicación, según Autoimmunity Reviews en octubre del 2013.¹³

Jairo Bonilla Osma, ginecólogo y secretario de la Asociación Colombiana de Colposcopia que, aunque defiende la vacunación, considera que los biológicos contra el VPH exigen actuar con prudencia, y opina que su aplicación masiva requiere poner en la balanza los riesgos y los beneficios. Insiste en que para proteger a una niña con riesgo de cáncer por VPH 16 y 18 hay que inmunizar a 200 niñas, tres veces. Aseverando, “Hay que aplicar dosis que de todos modos no protegen a muchas que están infectadas con otros tipos de VPH prevalentes en Colombia, distintos al 16 y al 18”, por ello, Bonilla pide poner en marcha otras estrategias de salud pública, que son eficaces para controlar este tipo de cáncer.¹³

Rodolfo Martínez, profesor de ginecología de la Universidad Javeriana, es otro profesional de la salud que considera que frente a la ocurrencia de efectos adversos, así la evidencia no los relacione directamente con la vacuna, lo recomendable es ser prudentes. “*Hay que reflexionar y aclarar las cosas; no hacerlo pone en riesgo la credibilidad de toda la vacunación*”, advierte.¹³

CUADRO COMPARATIVO ENTRE PAISES QUE TIENEN COMO PRINCIPAL MEDIDA DE PREVENCIÓN DEL CÁNCER DEL CUELLO UTERINO LA VACUNA DEL VPH Y PAISES COMO VENEZUELA EN LOS QUE AUN NO SE HA APROBADO.

En el siguiente cuadro comparativo que se realizó a partir de bases de datos de diferentes organizaciones gubernamentales, se pretende exponer las diferencias fundamentales entre países que poseen dentro de su esquema de vacunación la vacuna del VPH y países que no la poseen.

La mayoría de la investigación epidemiológica de los años recientes se ha focalizado en la comprensión del rol de factores de riesgo que influirán en la adquisición de infección persistente por tipos oncogénicos del VPH, o el de factores coexistentes que mediarían la progresión en los grados de la lesión.

VENTAJAS EN PAÍSES QUE POSEEN LA VACUNA DEL VPH	DESVENTAJAS EN PAÍSES EN LOS QUE NO SE HA IMPLEMENTADO LA VACUNA DEL VPH
El VPH representa la infección de transmisión sexual más frecuente correspondiendo un 2,2% en los países desarrollados. ¹⁴	La infección Por VPH, corresponde un 7,7% en los países en vías de desarrollo como Venezuela. ¹⁴
El diagnóstico de cáncer de cérvix ha disminuido en estos países, y presentan una supervivencia media de 10 años tras el diagnóstico. ¹⁵	Los cánceres de cérvix son la causa más frecuente de muerte por cáncer en estos países. teniendo una supervivencia media de 5 años tras el diagnóstico. ¹⁵
La prevalencia de VPH en la población femenina es inferior al 10%. ¹⁶	La prevalencia de VPH en países subdesarrollados, es superior al 15%. ¹⁶

<p>La vacuna preventiva frente a VPH será aprobada en los próximos 2 ó 3 años en la mayoría de los países desarrollados.¹⁶</p> <p>El precio de la vacuna en países desarrollados no tiene un precio muy elevado, debido a que fueron realizadas en esos países.¹⁷</p> <p>Al incluir la aplicación de la vacuna en las estrategias sanitarias poblacionales, se estima un descenso de un tercio o la mitad de las lesiones premalignas e invasivas en la población vacunada en un período de 50 a 60 años.¹⁸</p> <p>La vacunación modificará los programas de screening respecto a la citología cervicovaginal, pues disminuirá la cantidad de lesiones de bajo y alto grado presentes en los frotis.¹⁸</p> <p>Al Implementar la vacuna del VPH, se tomarán en cuenta nuevas estrategias como la combinación de inmunoprofilaxis primaria en la</p>	<p>Al referirnos a países subdesarrollados, encontramos que son muy pocos los que han adquirido la vacuna.¹⁶</p> <p>Al implantar la vacuna del VPH en los países subdesarrollados, surgieron limitaciones, pues, por motivo de los cambios manetarios, es una vacuna de elevado costo.¹⁷</p> <p>En países como Venezuela, no disminuirá la incidencia de VPH, y consecuentemente, cáncer cervical, por no haber comenzado con la utilización de la vacuna, es decir, en el futuro, solo aumentará el índice de mortalidad.¹⁸</p> <p>Al no utilizar la vacuna contra el VPH disponible, los hallazgos de lesiones de alto y bajo grado en las citologías, se mantendrán con tendencia al aumento conforme pasen los años.¹⁸</p> <p>Los países en los que aun no se ha aprobado la vacuna, se caracterizan por un atraso en salud generalizado, y al no contar con vacunas, existen</p>
--	---

adolescencia y el test de ADN del VPH en el cribado de mujeres a partir de los 30 años de edad. ¹⁸	menos probabilidades de avances en cuanto a pruebas tan específicas como las moleculares. ¹⁸
---	---

Cabe destacar que al indagar más información sobre las ventajas de la vacuna del VPH, se puede determinar que dicha vacuna influye al descenso de la tasa de mortalidad del cáncer del cuello uterino, y es allí donde radica su importancia.

De esta manera si países que no poseen la vacuna la tomaran como parte de su esquema de vacunación, tendrían un cambio significativo en el futuro y brindarían mejor calidad de vida a la población.

CONCLUSIÓN

La realización de este trabajo de investigación exigió la recopilación de suficiente información sobre el VPH, la cual está disponible a través de la web, siendo esta una herramienta de fácil acceso, aprovechable para todos y que ciertamente nos brinda la oportunidad de coincidir con artículos confiables.

Al evaluar la información se realizó un cuadro comparativo donde se exponen ideas propias y de médicos especializados en la materia, mostrándose de esta manera, las diferentes realidades de países que han implementado el uso de la vacuna del VPH y países que aún no la poseen.

Se observó que no existen respaldos estadísticos de los que podamos apoyarnos para ampliar la comprensión de la problemática planteada. Al buscar información pertinente, se hallaron bases de datos de otros países más no en la República Bolivariana de Venezuela, representando esta una limitante significativa para la realización de este trabajo.

Se establece además, que todas las personas sexualmente activas tienen riesgo de contraer VPH. De haberlo contraído, se recomienda que mejoren su estilo de vida, alimentándose bien, ejercitándose y no fumando, para tratar de garantizar una larga, feliz, productiva y saludable existencia.

Se debe tomar en cuenta que una de las herramientas más efectivas para la prevención de esta infección es la vacunación, sin embargo la inmunización no eximirá a las mujeres vacunadas de su evaluación ginecológica.

Recordamos que ninguna vacuna cubre el amplio espectro de serotipos de VPH existentes pero las mujeres vacunadas por lo que el estar inmunizado no debe interpretarse como relajación de conducta sexual porque no protege contra otras enfermedades venéreas, incluyendo el contagio con otros serotipos de VPH, por lo que se recomienda el uso de preservativos de barrera como el condón.

Por otro lado, es bueno mencionar los pocos efectos adversos que se han presentado en algunas de las pacientes que han recibido la vacuna por lo que recomendamos que la colocación de la misma solo debe ser hecha por personal

capacitado que respete las normas de bioseguridad cumpliendo con la cadena de frío para garantizar la eficacia de la misma.

Es de notar que de introducirse la vacuna del VPH en Venezuela, se lograrían reformas significativas en el área de la salud, influyendo de forma directa en los diagnósticos citológicos. La citología ginecológica, en la actualidad, es la más empleada, representando el 90% de los frotis procesados por los citotecnólogos y médicos patólogos; la vacunación de la población, le brindaría al personal encargado de esta área, la oportunidad de recibir diversidad de frotis, y el campo de trabajo de los mismos se vería impactado de forma positiva.

Se sugiere entonces, la inclusión de la vacuna en el esquema de vacunación, haciéndola accesible a toda la población Venezolana, pues después de una exhaustiva revisión se ha estipulado que las vacunas contra el VPH favorecerían especialmente a las poblaciones de menores recursos, sobre todo en países no desarrollados que como se sabe, son las víctimas naturales del cáncer de cuello uterino por su asociación con la pobreza y la falta de atención ginecológica que las caracteriza.

REFERENCIAS

1. Infección genital por VPH: hoja informativa.CDC. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 26 de Junio del 2014.URL disponible en: <http://www.cdc.gov/std/spanish/stdfact-hpv-s.htm>
2. Organización Mundial de la Salud (OMS) 1992.
3. Registro Central de Cáncer del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS) publicado en 2009.
4. Sociedad Americana contra el Cáncer. Base de datos en Línea. 08/04/2014, URL disponible en: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/queesloquecausaelcancer/infeccionesy cancer/fragmentado/virus-del-papiloma-humano-vph-cancer-y-la-vacuna- contra-el-vph-preguntas-frecuentes-vaccine-benefits>
5. Profamilias Colombia. Sede Nacional: Calle 34 No. 14 - 52 Bogotá D.C. documento en línea gratuito: http://www.profamilia.org.co/index.php?view=category&cid=18%3Avirus-del-papiloma-humano&option=com_quickfaq
6. Virus del Papiloma Humano. Ginecol. Obstet. Méx 1996; Volumen 64(9): 411-417. Disponible en línea: <http://bvssida.insp.mx/articulos/3625.pdf>
7. Revista chilena de Obstetricia y Ginecología. versión On-line ISSN 0717-7526. v.67 n.4 Santiago 2002. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262002000400011
8. Virus del Papiloma Humano: su Vacuna, Dr. Ricardo Gómez Betancourt, 5 noviembre 2014,base de datos en línea disponible en: <http://www.ginecoweb.com/0vphvacuna.html>
9. Doctora María Alicia Gáfaró. Pag. Oficial de Centro Clínico de San Cristobal. URL: <http://www.ccsc.com.ve/en-linea/blog-medico/124-una-vacuna-previene-cancer-de-cuello-uterino>

10. Vacuna contra el VPH sigue en el congelador. Artículo de Efraín Castillo. 2 Septiembre de 2012. Disponible en: <http://www.estampas.com/cuerpo-y-mente/120902/vacuna-contra-vph-sigue-en-el-congelador>
11. VPH en Venezuela Y el Cáncer de Cuello Uterino. Por Julio César Alcubilla. 16 de Agosto del 2011. Documento en Línea: <http://www.tecnologiahechapalabra.com/salud/eventos/articulo.asp?i=5880>
12. Aplicar a lo loco vacuna anti VPH es riesgoso. Últimas Noticias. Artículo elaborado por Patricia Marcano. 18 de abril del 2012. Base de datos disponible de forma gratuita en: <http://www.ultimasnoticias.com.ve/noticias/ciudad/salud/aplicar-a-lo-loco-vacuna-antivph-es-muy-riesgoso.aspx#ixzz38wecy3ic>
13. EL TIEMPO, periódico Colombiano. Carlos F. Fernández Asesor médico. La del VPH, vacuna con dudas razonables. 6 de septiembre de 2014. URL disponible en: <http://www.eltiempo.com/estilo-de-vida/salud/la-del-vph-vacuna-con-dudas-razonables/14495968>
14. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006; 118 (12): 3030-3044.
15. Lowndes CM. Vaccines for cervical cancer. *Epidemiol Infect* 2006; 134 (1): 1-12.
16. De San José S, Díaz M, Castellsagué X, Clifford G, Muñoz N, Bosch FX. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical HPV DNA in 169-341 women from general population. A meta-analysis of the international literature. 2006.
17. Stanley MA. HPV vaccines: prospects for eradicating cervical cancer. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2004; 30(4): 213-215.
18. Lowy DR, Schiller JT. Prophylactic human papillomavirus vaccines. *J Clin Invest* 2006; 116 (5): 1167-1173.