

HOSPITAL GENERAL DOCENTE
"MÁRTIRES DEL 9 DE ABRIL"
SAGUA LA GRANDE, VILLA CLARA

ARTÍCULO DE REVISIÓN

CONSIDERACIONES SOBRE EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Por:

Dr. Alexis Méndez Rodríguez¹ y Dr. Ermo Reinier Saínez Rivero²

1. Especialista de I Grado en Obstetricia y Ginecología. Máster en Atención Integral a la Mujer. Asistente. UCM-VC. e-mail: alexismr@capiro.vcl.sld.cu
2. Especialista de I Grado en Obstetricia y Ginecología. Policlínico "Mártires del 9 de Abril". Sagua La Grande, Villa Clara. Instructor. UCM-VC.

Descriptores DeCS:

INFECCIONES POR PAPILLOMAVIRUS
ENFERMEDADES DE TRANSMISION
SEXUAL

Subject headings:

PAPILLOMAVIRUS INFECTIONS
SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES

El virus del papiloma humano (VPH) es la infección de transmisión sexual (ITS) más común en todo el mundo y afecta al menos una vez en sus vidas a un estimado del 50 al 80 % de las mujeres sexualmente activas. Las mujeres se infectan con el virus durante la adolescencia, en la tercera década de la vida y en los primeros años de la cuarta¹. Su prevalencia es muy elevada en varones y mujeres jóvenes sexualmente activos, y evoluciona de forma natural hacia la curación espontánea, la cual se observa en más del 90 % de los casos. En la segunda década de la vida se estima una prevalencia del 20 al 25 %, pero en algunos grupos de adolescentes o de mujeres jóvenes la infección llega a afectar hasta a un 70 % de los individuos. En la tercera década la prevalencia disminuye considerablemente, y a partir de los 35 años se mantiene estable en unos valores próximos al 5 %. La ectopia cervical y los cambios metaplásicos en la zona de transformación pueden aumentar la susceptibilidad del cuello a la infección por el VPH en la adolescentes; estos cambios biológicos continúan durante toda la vida de la mujer, por lo que es difícil decir en cuál edad estos cambios alterarán el curso de la infección o se desarrollará una lesión intraepitelial escamosa².

El VPH está formado por una molécula de ADN circular dentro de una cubierta proteica formada por dos subunidades denominadas L1 y L2; el genoma tiene la capacidad de codificar estas dos proteínas y al menos seis de las proteínas precoces (E1, E2, E4 a E7) son necesarias para la replicación del ADN viral y la unión de las partículas virales producidas en el interior de la célula infectada. El ciclo comienza con la llegada de las partículas infecciosas a la capa basal del epitelio, las que se unen y penetran en el interior de la célula. Una vez dentro, el genoma viral se replica gracias a las proteínas E6 y E7 hasta un número de unas 100 copias, que se mantienen un tiempo variable en dependencia de la capacidad de la infección viral, de la capacidad de la replicación celular y de la inmunocompetencia del huésped. Conforme la célula va ascendiendo de estrato, el virus se va replicando, y con la desintegración celular, este se libera en el estroma.

El virus se transmite con facilidad por contacto sexual, probablemente a través de erosiones mínimas o imperceptibles de la piel o las mucosas, a pesar de que se han descrito otras formas alternativas de transmisión (vertical o materno-fetal y horizontal o por fomites); el impacto potencial

en el número de infecciones por VPH o en su enfermedad asociada es probablemente muy pequeño.

Aunque la transmisión coital sea posiblemente la vía más frecuente de contagio del cuello del útero, en las mujeres con relaciones homosexuales se han presentado infecciones del área anogenital, y una extensión a partir de esta, por autoinoculación, a otra localización del epitelio del tracto genital, como el cuello uterino, que es especialmente vulnerable al contagio; probablemente a través del epitelio metaplásico de la unión escamoso-cilíndrica y a la permanencia de la infección³.

Se conocen más de 150 tipos de VPH, de los cuales más de 40 infectan el área genital y anal. De estos, unos 15 son oncogénicos, y el paradigma de los de alto riesgo son los tipos 16 y 18. La mayoría de las infecciones por virus de alto riesgo son subclínicas y tienden a establecer infecciones persistentes, que ocasionan cambios detectables en la citología o la colposcopia, o bien latentes, detectables únicamente por análisis del ADN viral. Solo un 1 % de los adultos sexualmente activos presentan lesiones clínicas en forma de condilomas acuminados^{3,4}. Las verrugas visibles generalmente están causadas por los tipos 6 y 11, considerados de bajo riesgo, pues rara vez se asocian con carcinoma invasivo. Los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68 se asocian a carcinoma⁴ en diferentes localizaciones genitales y se consideran de alto riesgo. Estos tipos en ocasiones pueden encontrarse en verrugas visibles, pero siempre es importante recordar que la infección puede ser simultánea por varios tipos, y que el paciente que ha sido infectado por un papiloma de bajo riesgo, pudo haber estado expuesto a un tipo de alto riesgo. Se calcula que el virus del papiloma humano produce 270 000 000 de casos diagnosticados por presencia de ADN viral, 27 000 000 con condilomas genitales, 27 000 000 con lesiones de bajo grado, 1 500 000 con lesiones de alto grado y 400 000 con carcinoma invasor de cérvix⁵.

El cálculo de la duración de la infección por el VPH varía según se tenga en cuenta la infección incidente (de reciente adquisición) o la prevalente (cuyo momento de adquisición se desconoce) y las posibles reinfecciones³. Según diferentes series, la duración media de la infección por el VPH varía entre seis y 12 meses y dos años; la duración es mayor en VPH de alto riesgo que en los de bajo riesgo.

Estudios de caso-control en diferentes partes del mundo, principalmente en países con alta incidencia de cáncer cervical, han informado riesgos estimados en el rango de 50 a 100 veces para el ADN del VPH y el cáncer cervical. Los riesgos estimados para asociaciones específicas, como las del VPH 16 con células cancerosas escamosas y el VPH 18 con adenocarcinomas cervicales, fluctúan entre 100 y 500. Se ha postulado que de los aproximadamente 15 tipos de VPH que son una causa necesaria para el desarrollo del cáncer cervical, los tipos 16 y 18, que son los identificados más comúnmente, representan alrededor del 50 % y 10 %, respectivamente, de los tipos virales involucrados. Aunque hasta el presente no hay datos que sugieran que el riesgo de desarrollar cáncer cervical es significativamente diferente para cada uno de los diferentes tipos de VPH, varios estudios están comenzando a develar algunas diferencias.

La persistencia de la infección es mucho menos frecuente que su aclaración. No hay acuerdo sobre el tiempo necesario para considerar una infección como persistente. En la práctica, la persistencia se define como la detección del mismo tipo viral en dos o más ocasiones durante un período de uno a dos años³.

El riesgo de contagiarse por el virus está relacionado con el comportamiento sexual de la mujer: edad del primer coito, número de compañeros sexuales y relaciones sexuales con hombres que tienen o han tenido múltiples parejas sexuales. Existe un estudio que ha puesto de manifiesto el efecto protector, en la mujer, de la circuncisión masculina, pues no solo reduce en el hombre el riesgo de infectarse por el VPH, sino que, además, las mujeres monógamas que tienen relaciones con un varón promiscuo circuncidado tienen un riesgo significativamente menor de presentar un cáncer cervical³. También el bajo nivel socioeconómico aumenta el riesgo⁴.

Los cofactores de progresión, favorecedores de la persistencia de la infección por el VPH se clasifican en virales, genéticos y medioambientales:

- Virales: genotipo viral (los tipos 16 y 18 tienen mayor riesgo de progresión), variantes del VPH.

- Genéticos: las variaciones genéticas individuales relacionadas con la respuesta inmunitaria innata, humoral y celular pueden influir en la persistencia de la infección viral y su progresión al cáncer.
- Medioambientales: paridad (el riesgo aumenta con el número de partos, las posibilidades de causa incluyen factores hormonales asociados con el embarazo, traumatismo cervical en el parto o mayor persistencia de la zona de transformación exocervical); anticonceptivos hormonales (en un metaanálisis se comprobó que el uso a largo plazo de los anticonceptivos orales podría aumentar hasta cuatro veces el riesgo de cáncer en las mujeres infectadas por el VPH); tabaco (se considera el cofactor más importante de progresión); inmunodepresión (aunque se desconoce el mecanismo exacto por lo que aumenta el riesgo de cáncer; la inmunodepresión puede ser iatrogénica o por el virus de la inmunodeficiencia humana), infecciones asociadas con otro agente de ITS (virus del herpes simple tipo 2 –un metaanálisis encontró que se asociaba con un riesgo unas tres veces superior– y *Chlamydia trachomatis*, aunque por sí misma no induciría anormalidades citológicas, no puede descartarse su posible papel como cofactor, pues en un estudio dobló el riesgo de persistencia del VPH); nutrición y dieta (aunque los estudios hechos hasta ahora no son concluyentes, algunos autores mencionan las deficiencias vitamínicas y de antioxidantes, y el alcohol)^{3,6}.

Hasta el momento han sido secuenciados total o parcialmente más de 100 tipos y subtipos de VPH.

De todos ellos, aproximadamente 40 tipos se han aislado en lesiones del tracto genital inferior (TGI) y entre 15 y 20, según diferentes estudios, en carcinomas. Según su riesgo oncogénico, se clasifican en tipos de VPH de bajo riesgo (VPH-BR) y VPH de alto riesgo (VPH-AR); es indudable la gran prevalencia o implicación en las enfermedades de alto grado y carcinomas que en nuestra población tienen los tipos 16 y 18 y la que los tipos 6 y 11 tienen en las afecciones de tipo condilomatoso.

La creciente disponibilidad de técnicas de biología molecular ha permitido la secuenciación de grandes series de muestras infectadas que revelan diferencias polimórficas en los genes de expresión temprana E6 y en la región de control LCR. Estas diferencias parecen revelar prometedoras expectativas en cuanto a ciertas variantes que parecen implicarse de forma diferencial en la progresión de la enfermedad⁷.

Interacción virus huésped. Inmunidad de la infección por VPH

La interrelación entre VPH y huésped es compleja y variada. En el caso del virus papiloma, no se ha encontrado un receptor celular específico que permita atajar la infección por bloqueo de este; además, diferentes estudios han demostrado que la molécula de superficie que sirve de unión a los VPH está muy conservada y parece tener otra serie de funciones celulares vitales que hace imposible su utilización como diana para el bloqueo de la infección. Al contrario de lo que ocurre con otras especies virales, no parece que los receptores de superficie estén implicados en la especificidad de tejido y especie ni en el tropismo de los VPH⁸.

Tanto el reconocimiento de la infección viral por la célula huésped como el tropismo específico de cada subtipo viral van a determinar los efectos citopáticos en los tejidos específicos.

Regresión y persistencia

La prevalencia de infección subclínica por VPH estimada en una población de estudiantes en Estados Unidos, en la edad de mayor actividad sexual, fue del 40% con una tasa de infección anual del 10 al 15 %. En mujeres mayores de 30 años, la prevalencia se reduce del 5 al 10 %. La duración media de la infección por VPH se estima entre ocho y diez meses. La resolución de la infección parece ofrecer cierto grado de protección frente a reinfecciones por el mismo genotipo viral. Los casos con infección persistente constituyen el grupo de alto riesgo para la progresión neoplásica.

El condiloma acuminado es una ITS común, la cual puede originar aflicción emocional al paciente, por su tendencia a recidivar después del tratamiento, causar malignidad, ser transmitida a la pareja sexual y de la madre al niño, y ocasionar, en este último, la papilomatosis laríngea juvenil⁹.

A toda enferma debe realizársele un examen físico completo con el fin de descartar otras ITS asociadas y además para descartar la extensión a otros sitios¹⁰.

La asociación entre VPH y cáncer de cérvix ha sido extensamente estudiada desde inicios de la década de los 90. Todas las revisiones académicas han concluido de forma consistente que la evidencia acumulada cumple con la mayoría (si no todos) de los criterios establecidos para considerar la asociación como causal. Hasta ahora no ha existido ningún argumento fundamentado que justifique que los resultados observados puedan atribuirse a sesgo, azar o factores de confusión.

Formas de expresión de la infección por VPH

El virus del papiloma humano (VPH o HPV por su sigla en inglés) constituye uno de los grupos virales más frecuentes en el mundo, que afectan la piel y zonas mucosas del cuerpo. Suman más de 135 tipos o cepas identificadas hasta ahora. Se sabe que distintas clases de VPH infectan diferentes regiones corporales. Las formas más visibles del virus producen verrugas (papilomas) en las manos, los brazos, las piernas y otras zonas de la piel. La mayor parte de los virus papilomas humanos de este tipo son muy comunes, inofensivos no cancerígenos y fácilmente tratables⁸.

La prevalencia de VPH de alto riesgo hallada por los autores en mujeres de 20 a 29 años es superior a la informada por la *National Longitudinal Study of Adolescent Health* (20 vs. 29 %) pero inferior a la de la *National Health and Nutrition Examination Survey* (15% vs. 23% en mujeres de 14 a 59 años). Los datos del proyecto *Human Study Simulation* (HSS) no demuestran grandes diferencias de prevalencia de VPH del alto riesgo según la etnia o la raza, después del ajuste por edades. Es atribuido por los autores a que las diferentes tasas de cáncer cervical pueden deberse a diferencias en la historia natural de las infecciones en los grupos raciales y étnicos o a las diferencias en el diagnóstico y la atención de las mujeres afroamericanas o latinas¹¹.

La infección por VPH se puede expresar en forma clínica, subclínica o latente. La manifestación clínica habitual de la infección son los condilomas acuminados, verrugas genitales, papilomas venéreos o verrugas venéreas. El estudio histológico muestra acantosis, elongación de las papilas dérmicas, presencia de células vacuoladas con núcleos densos y arrugados y con cuerpos de inclusión basófilos compuestos por partículas virales e inclusiones eosinófilas de queratina anormal en las capas superficiales de la epidermis (coilocitos)¹².

La infección subclínica por VPH es de gran importancia, ya que al no ser aparentes las lesiones, se facilita el contagio¹³.

La infección latente, sin evidencia clínica ni histológica, solo es posible detectarla con métodos de determinación del ADN. Se desconoce el tiempo y las condiciones para que una lesión latente evolucione a una forma subclínica o clínica. Las formas clínicas generalmente causadas por tipos de VPH de bajo riesgo oncogénico (6 y 11) suelen ser benignas. Las subclínicas pueden incluir tanto lesiones benignas como lesiones con potencial premaligno, y suelen estar causadas por tipos de VPH de alto riesgo oncogénico (16 y 18)^{14,15}.

Tratamientos

Tratamientos químicos:

- Podofilino al 10 %, al 30 % y al 45 % en solución alcohólica. Debe ser aplicada por profesional médico en lesiones de genitales externos y perianales. La aplicación debe repetirse semanalmente, de tres a cuatro semanas hasta la desaparición de las lesiones. Si no mejora, se debe considerar otra posibilidad diagnóstica o la presencia de una cepa más agresiva^{16,17}.

La aplicación de grandes cantidades de podofilino puede provocar toxicidad sistémica. Está contraindicado en el embarazo y la lactancia¹⁸.

- Podofilotoxina al 0,5 %. Puede aplicarse directamente por el paciente dos veces al día por tres días. No requiere lavarse como la podofilina. Se descansa cuatro días y luego se repite por tres días más. Las respuestas se ven habitualmente a las seis semanas. Su eficacia es similar a la

de la podofilina, pero tiene menos toxicidad sistémica. Aproximadamente la mitad de los pacientes muestra algún grado de inflamación, quemaduras o erosiones.

- Ácido tricloroacético al 80 y 90 %. Aplicación local por el médico de dos a tres veces por semana por un máximo de tres semanas. Se forma una erosión que sana en unas tres semanas sin cicatriz. Puede usarse como terapia combinada con podofilino al 40 % en pacientes inmunodeprimidos y es el tratamiento de elección en el embarazo.

Tratamientos físicos:

- Crioterapia (Nitrógeno líquido). Las complicaciones son infrecuentes. Cura aproximadamente el 90 % de las lesiones, aunque a veces se requieren varias aplicaciones.
- Electrocirugía. Eventualmente desaparecen todas las lesiones, aunque del 20 al 30 % desarrollan nuevas lesiones en los bordes quirúrgicos o en sitios alejados.
- Extirpación quirúrgica con bisturí y láser.
- Inmunomoduladores
- Imiquimod: Con la intención de mejorar el tratamiento de las distintas formas de expresión de la infección por VPH, se están investigando nuevas terapéuticas, como la terapia fotodinámica, las terapias génicas y el desarrollo de nuevos medicamentos inmunomoduladores derivados del Imiquimod. Pero el objetivo prioritario, y uno de los principales beneficios que cabe esperar de la investigación sobre el virus papiloma, es el desarrollo de vacunas que sean eficaces y eficientes frente al VPH. El objetivo de la vacuna es doble: uno profiláctico para evitar la infección y otro terapéutico para impedir la progresión de lesiones precursoras existentes¹⁹.

Vacunas

El desarrollo de vacunas profilácticas ha sido posible a partir del ensamblaje, por ingeniería genética, de las VLP (*Virus low particules*) o partículas semejantes a virus, conformadas por las proteínas L1 de la cápsula del VPH^{17,20-22}.

Una de las vacunas, Gardasil®, fue aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) en el año 2006, y protege a las mujeres de las infecciones por VPH. Brinda protección contra cuatro tipos de VPH, incluidos los dos virus que causan el 90 % de las verrugas genitales. Gardasil se puede usar únicamente para prevenir la infección por VPH antes de una prueba de Papanicolaou anormal^{20,23-25}.

Seguimiento

Cualquier modalidad de tratamiento tiene aproximadamente un 30 % de recurrencia o aparición de nuevas lesiones en sitios alejados. Estas aparecen generalmente entre los tres y seis primeros meses después de terminado el tratamiento^{17,19,22}. Se debe citar a los pacientes a las tres semanas de concluido este y a los tres meses para el alta definitiva. La curación definitiva se considera después de seis meses sin presentar lesiones¹⁶.

Referencias bibliográficas

1. Alliance for Cervical Cancer Prevention (ACCP). Planning and Implementing Cervical Cancer Prevention and Control Programs: A Manual for Managers. Seattle: ACCP; 2006.
2. Andall-Brereton G, McDougall. Caribbean Framework for Developing National Screening and Clinical Guidelines for Cervical Cancer Prevention and Control. Caribbean Cervical Cancer Prevention & Control Project. Puerto España: Caribbean Epidemiology Center; 2004.
3. Pérez Echemendía M. Ginecología oncológica pelviana. La Habana: ECIMED; 2006.
4. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D; American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. Am J Obstet Gynecol. 2007;197(4):340-5.

5. Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale. Gestione della paziente con Pap test anormale. Linee Guida Edizione 2006. La Colposcopia in Italia. 2006;12(1):2-26.
6. Dunne EF, Markowitz LE. Genital human papillomavirus infection. *Clinical Infectious Diseases* 2006;43:624-9.
7. Giuliano AR. Human papilloma virus nation in males. *Gynecol Oncol.* 2007;107(2 Suppl):S24-6.
8. Eymen G, Fich F. Enfermedades de transmisión sexual [Internet]. 2003 Jul [citado 14 Ago 2009]. Disponible en:
<http://escuela.med.puc.cl/publ/TemasMedicinaInterna/pdf/EnfTransmisionSexual.pdf>
9. Monk BJ, Tewari KS. The spectrum and clinical sequelae of human papilloma virus infection. *Gynecol Oncol.* 2007;107(2 Suppl 1):S6-13.
10. Ferrá Torres TM, Martínez Arcia I. Manejo de pacientes femeninas con condilomas acuminados. *AMC [Internet]*. 2008 Nov-dic [citado 21 Mar 2011]; 12(6): [aprox. 5 p.]. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552008000600007&lng=es
11. Datta D, Koutsky LA, Ratelle S, Unger ER, Shlay J, Tracie M. IntraMed. Infección por el papilomavirus humano y citología cervical. Su prevalencia y característica en mujeres que intervinieron en estudios de detección de patología cervical. *Ann Intern Med [Internet]*. 2008 [citado 21 Mar 2011];148:[aprox. 8 p.]. Disponible en:
<http://www.intramed.net/contenidoover.asp?contenidoID=52802>
12. Aubin F, Preted J, Mousin C, Rietmuller D. Infection a papilloma virus humains. *Ann Dermatol Venereol.* 2007;134:94-9.
13. Ferrá Torres TM, Del Río Ysla MB, Carrazana Fernández GB. Relación de las verrugas anogenitales con lesiones precursoras de cáncer cérvico uterino. *MediCiego [Internet]*. 2008 [citado 18 Mar 2011];14(Supl.1):[aprox. 5 p.]. Disponible en:
http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol14_supl1_08/articulos/a11_v14_supl108.htm
14. García Tirada MA. Necrosis de la vulva post tratamiento por condilomas: reporte de un caso. *Rev Haban Cienc Méd [Internet]*. 2009 Abr-Jun [citado 21 Mar 2011];8(2):[aprox. 6 p.]. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2009000200010&lng=es
15. Hanisch R, Gustat J, Hagensee ME, Baena A, Salazar JE, Castro MV, *et al.* Knowledge of Pap screening and human papilloma virus among women attending clinics in Medellín, Colombia. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;10(16):247-51.
16. Parapar I, Tabeada N. Exéresis quirúrgica radical como único tratamiento del condiloma acuminado gigante: a propósito de un caso. *Colomb Med Cali.* 2007 Ene-mar;38(2):93-8.
17. Rome R, Chanen W, Pagano R. The Natural history of human papilloma virus (HPV) atipia of the cervix. Australia and New Zealand. *J Obstet Gynecol.* 2007;27(287):102-7.
18. Hernández Menéndez M, Ríos Hernández MA, Aguilar Vela de Oro O, Torres Chávez A. Actualización de la terapéutica del papilomavirus humano: Terapia convencional. *Rev Cubana Med [Internet]*. 2004 Ene-feb [citado 21 Mar 2011];43(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232004000100009&lng=es
19. Wozniak J, Szczepanska M, Opala T, Pisarska-Krawczyk M, Wilczak M, Pisarski T. Use of CO2 laser in the treatment of condylomata acuminata of the anogenital region in pregnant women. *Ginekolog Pol.* 2006;66(2):103-7.
20. Kresge KJ. Cervical cancer vaccines: introduction of vaccines that prevent cervical cancer and genital warts may fore-shadow implementation and acceptability issues for a future AIDS vaccine. *IAVI Report [Internet]*. 2005 [citado 12 Jul 2010];9(5):[aprox. 9 p.]. Disponible en:
http://www.aegis.org/pubs/iavi/2005/IAVI0511-01_EN.html
21. Gearhart PA, Randall TC, Buckley RM. Human papillomavirus [Internet]. 2011 [citado 11 Mayo 2011]. Disponible en:
<http://www.emedicine.com/med/topic1037.htm>
22. PBS NEWSHOUR. New Study Stirs Debate over Mandatory Cervical Cancer Vaccination [Internet]. Estados Unidos: Knight Foundation; © 1996-2011[actualizado 18 Ene 2011; citado 2 Mar 2011]. Disponible en:
http://www.pbs.org/newshour/bb/health/jan-june07/vaccine_02-27.html
23. David Brown. Million in US. Infected with HPV. *The Washington Post.* 2007 Feb 28 [Internet]. Disponible en:

- <http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/content/article/2007/02/27/AR2007022700864pf.html>
24. Wright TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(4):346-55.
 25. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naïve women aged 16-26 years. *J Infect Diseases.* 2009;199:926-35.

Recibido: 5 de mayo de 2011

Aprobado: 6 de junio de 2011