

NAPROTECNOLOGÍA: CIENCIA Y PERSONA EN LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH) EN MUJERES Y PREADOLESCENTES

NAPROTECHNOLOGY: SCIENCE AND THE PERSON IN HUMAN

PAPILLOMAVIRUS (HPV) INFECTION AMONG WOMEN AND PREADOLESCENTS

NAPROTECNOLOGIA: CIÊNCIA E PESSOA NA INFECÇÃO POR PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) EM MULHERES E PRÉ-ADOLESCENTES

José María Murcia Lora¹
 María Luisa Esparza Encina²
 Juan Luis Alcázar Zambrano³
 María Ángeles Martínez Calvo⁴
 Rocío Cabrera Muro⁵

RESUMEN

En la actualidad hay suficiente evidencia científica que relaciona directamente adquisición, exposición y prevalencia del virus del papiloma humano (VPH) con el cáncer del cuello de uterino. Por ello, el artículo aborda el VPH en la mujer teniendo en cuenta la *naprotecnología*, que permite conjugar evidencia científica y planteamientos éticos. Se busca que se tengan en cuenta tanto el aspecto biológico de la sexualidad como la capacidad de hacerse persona en su núcleo sexual. De ahí que se analicen programas

DOI: 10.5294/PEBI.2017.21.1.3

PARA CITAR ESTE ARTÍCULO / TO REFERENCE THIS ARTICLE / PARA CITAR ESTE ARTIGO

Murcia Lora JM, Esparza Encina ML, Alcázar Zambrano JL, Martínez Calvo MA, Cabrera Muro R. Naprotecnología: ciencia y persona en la infección por el virus del papiloma humano (VPH) en mujeres y preadolescentes. *pers.bioét.* 2017;21(1): 23-45. DOI: 10.5294/pebi.2017.21.1.3

- 1 orcid.org/0000-0003-0511-0578. NaProTechnology and Functional Reproductive Medicine, Clinical Consulting G&E, Logroño, España. humanreproductiongye@gmail.com
- 2 orcid.org/0000-0002-6240-7055. Clinical Consulting G&E, Logroño, La Rioja, España. mlesparza@edunet.es
- 3 orcid.org/0000-0002-9700-0853. Universidad de Navarra, España. jlalcazar@unav.es
- 4 orcid.org/000-0003-3693-9602. Universidad de La Rioja, España. marian.martinez@unirioja.es
- 5 orcid.org/0000-0001-6954-0898. Instituto Valenciano de Fertilidad (IVAF) y del Instituto Pontificio Juan Pablo II, España. rociocabreramuro@gmail.com

FECHA DE RECEPCIÓN: 2015-12-05

FECHA DE ENVÍO A PARES: 2015-12-28

FECHA DE APROBACIÓN POR PARES: 2016-05-19

FECHA DE ACEPTACIÓN: 2016-05-19

dirigidos a la educación sexual, basados tanto en la prevención sanitaria como en la antropología de la sexualidad, y apoyados por las instituciones familiares, que han demostrado una mejor acogida ante los riesgos de las enfermedades de transmisión sexual, y entre ellas la infección por el VPH.

PALABRAS CLAVE: naprotecnología; virus del papiloma humano (VPH); vacunación; antropología; sexualidad; preadolescencia (Fuente: DeCS).

ABSTRACT

There currently is sufficient scientific evidence directly linking acquisition, exposure and prevalence of the human papillomavirus (HPV) to cervical cancer. The article addresses HPV in women by taking *NaProTechnology* into account, which makes it possible to combine scientific evidence with ethical approaches. It looks at both the biological aspect of sexuality and the ability to become a person within one's sexual nucleus. There is an analysis of sex education programs based on preventive health and on the anthropology of sexuality, and supported by family institutions, that have demonstrated better acceptance in dealing with the risk of sexually transmitted diseases, including HPV infection.

KEYWORDS: NaProTechnology; human papilloma virus (HPV); vaccination; anthropology; sexuality; preadolescence (Source: DeCS).

RESUMO

Na atualidade, há suficiente evidência científica que relaciona diretamente aquisição, exposição e prevalência do Papilomavírus Humano (HPV) com o câncer do colo do útero. Por isso, este artigo aborda o HPV na mulher considerando a naprotecnologia, que permite conjugar evidência científica e proposições éticas. Procura-se que sejam levados em conta tanto o aspecto biológico da sexualidade quanto a capacidade de se fazer pessoa em seu núcleo sexual. A partir disso, são analisados programas dirigidos à educação sexual, baseados tanto na prevenção sanitária quanto na antropologia da sexualidade, e apoiados pelas instituições familiares, que têm demonstrado uma melhor acolhida diante dos riscos das infecções de transmissão sexual e, entre elas, a infecção pelo HPV.

PALAVRAS-CHAVE: antropologia; naprotecnologia; papilomavírus humano (HPV); pré-adolescência; sexualidade; vacinação (Fonte: DeCS, Bireme).

INTRODUCCIÓN

El virus del papiloma humano (VPH) es hoy en día una de las causas más comunes de infecciones de transmisión sexual (ITS). Existen más de cien tipos o cepas del VPH, de las cuales alrededor de 40 se propagan sexualmente (1) y, por lo menos, 13 pueden llegar a causar cáncer del cuello uterino (2). Actualmente, el cáncer provocado por el VPH más común es el cáncer de cuello de útero, y se puede afirmar con propiedad y suficiente evidencia científica que esta asociación se encuentra presente en el 99,7% de los casos de cáncer de cuello uterino (3). También se ha demostrado que la persistencia del VPH en las mujeres después de los 30 años de edad constituye un riesgo para desarrollar lesiones intraepiteliales de alto grado (HSIL) y cáncer cervical (4). Por tal motivo, estos hechos han conducido a plantear la exposición al VPH como una de las ITS más frecuentes en la población de mujeres jóvenes. En este contexto, las pacientes preadolescentes constituyen un grupo preferente de abordaje ante la prevención frente al VPH.

La *naprotecnología* aporta una valoración integral de la sexualidad ante un problema de ITS en la sociedad actual. No es objetivo de este artículo criticar la vacunación contra el VPH, ni entrar en la evaluación de los principales estudios de referencia que avalan la vacunación. Esta revisión no desea cuestionar la disyuntiva entre vacunar o no vacunar. No existe contraposición entre tener una buena enseñanza en prevención de riesgos con una conducta sexual sin riesgos. En este contexto, es tan ventajoso un enfoque preventivo contra la infección del VPH como intentar evitar la presencia de otros riesgos sanitarios asociados a la infección del VPH, como son aborto y otras ITS. Tampoco se pretende desarrollar una nueva estrategia

ACTUALMENTE, EL CÁNCER PROVOCADO POR EL VPH MÁS COMÚN ES EL CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO, Y SE PUEDE AFIRMAR CON PROPIEDAD Y SUFICIENTE EVIDENCIA CIENTÍFICA QUE ESTA ASOCIACIÓN SE ENCUENTRA PRESENTE EN EL 99,7% DE LOS CASOS DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO.

educativa en sexualidad, ni proponer planteamientos nuevos a los que se encuentran en vigor al día de hoy. Se presentan datos epidemiológicos de relevancia en relación con la infección del VPH, y se tienen en cuenta las recomendaciones en vigor por comités científicos, con el fin de presentar datos y argumentos científicos al alcance de orientadores familiares, educadores, monitores en sexualidad y padres de familia, frente a la exposición del VPH en edades tempranas de la juventud.

EXPOSICIÓN Y ADQUISICIÓN ANTE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

El proceso de carcinogénesis cervical del VPH requiere cuatro etapas: adquisición ante la exposición del VPH, persistencia de los principales serotipos oncogénicos del VPH, progresión de las lesiones precancerosas y cáncer invasivo (5-8). La exposición al VPH no solo se realiza por contacto sexual y penetración de la vía genital, se pueden llegar a causar verrugas en regiones genitales y anales, crecimientos en las cuerdas vocales y en otras áreas, así como en las vías respiratorias, dependiendo del tipo de contacto.

Actualmente, se encuentra bien definida la carcinogénesis inducida por la infección del VPH de alto riesgo como causa etiológica del cáncer de cuello uterino y se estima que el VPH es una de las causas más comunes entre las ITS en Estados Unidos (9,10). Se ha visto que el VPH involucra no solamente el cáncer de cuello de útero, sino otros tipos, como es el cáncer de orofaringe y el cáncer anal (11,12). En la gran mayoría de los casos, las mujeres expuestas a este virus presentan entre un 80 % y un 90 % de los casos infecciones transitorias benignas, que terminan no integrando la partícula viral en la replicación celular y, por lo tanto, las partículas del VPH terminarán borrándose y no ocasionarán una displasia cervical, ni un cáncer del cuello uterino.

En controles negativos de citologías que se han realizado a los dos años de una exposición previa al VPH, se ha observado que algunas infecciones del VPH pueden terminar siendo latentes o indetectables (1,2,4). Por tal motivo, se requiere una infección crónica por el VPH para llegar a producirse una neoplasia intraepitelial cervical, y deberá permanecer integrado en el ciclo celular, durante años, antes de llegar a desarrollar un cáncer cervical (13). Un 20 % de las mujeres puede llegar a tener una infección persistente y estar en riesgo de una integración del virus del VPH en el ácido desoxirribonucleico (ADN) celular, y llegar a expresarse y reproducir en el ADN una alteración en la regulación del ciclo celular. Estos cambios se han observado ante los serotipos oncogénicos del VPH. Entre los factores determinantes para que se produzca la integración del ADN viral en el ciclo celular es requisito que ocurra una exposición sexual de riesgo, donde se contagia el VPH.

Actualmente, la conducta sexual de riesgo se observa cada vez más en mujeres adolescentes, quienes llegan

a practicar diferentes formas de contagio sexual, con múltiples parejas (14,15). La causa más común de cáncer causado por VPH con diferencia es el cáncer de cuello de útero; más de 12.000 nuevos casos anuales y unas 4000 muertes por año ocurren en Estados Unidos, a pesar del esfuerzo que se realiza con la citología cervicovaginal para detectar la displasia cervical y combatir el cáncer cervical. La citología cervicovaginal detecta un buen número de casos potenciales que terminarían en un cáncer invasivo del cuello del útero (15). Los cuatro serotipos más tipificados han sido ampliamente reconocidos como el 6, el 11, el 16 y el 18, conocidos como HPV4. Los tipos 6 y 11 causan alrededor del 90 % de las verrugas anogenitales; mientras que el tipo 16 se detecta en aproximadamente el 90 % de los cánceres de orofaringe, y es el tipo más común de cáncer cervical.

SEROPREVALENCIA ANTE LA INFECCIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

En Estados Unidos se estima una seroprevalencia (proporción de individuos con concentraciones significativas de anticuerpos) del 52,4 % en mujeres entre los 30 y los 39 años de edad. Dentro de este rango de edad se ha visto que la seroprevalencia es más del doble entre los 5-10 primeros años de actividad sexual. Se ha visto que esta cifra oscila en la mujer desde un 16,2 % en edades comprendidas entre los 14 y los 19 años y un 44,6 % en las mujeres comprendidas entre los 20 y los 29 años de edad (16). Estos datos corresponden a la seroprevalencia de pacientes infectadas, pero se sabe que solo una parte de las personas infectadas con el VPH desarrollará anticuerpos detectables; por este motivo, es prudente ver las estimaciones reportadas como una cota inferior a la infección real por el VPH acumulada en Estados

HOY DÍA, EN LOS PAÍSES DESARROLLADOS, LOS PROGRAMAS DE CRIBADO Y SEGUIMIENTO EN LA DETECCIÓN DE DISPLASIAS CERVICALES SON MUY EFICACES.

Unidos (17). En los hombres, la seroprevalencia al VPH es mucho menor, comparada con las mujeres: sobre 9 tipos del VPH se demostró una seroprevalencia del 19,4% en hombres, comparada con un 40,5% en mujeres (17). También es importante anotar que la relación en la seroprevalencia mayor mujeres/hombres no se limita solamente al VPH. La seroprevalencia del virus herpes simple tipo 2 (HSV-2) es significativamente menor en hombres que en mujeres, pues es casi dos veces mayor la seroprevalencia de HSV-2 en mujeres (20,3%) en contraste con los hombres (10,6%) (18).

El citomegalovirus es similar en hombres y mujeres: 55,5% en mujeres y 45,2% en hombres (19). Otro de los cambios que se ha visto en la seroprevalencia se refiere a las concentraciones de anticuerpos encontrados a lo largo de los años. En general, “la prevalencia del VPH” (en busca de 27 a 37 cepas, de las cuales 20 fueron considerados tipos de bajo riesgo) fue del 26,8%. Esta, a su vez, se observó influida por la edad: 24,5% para las edades de 14 a 19 años; 44,8% para el grupo de 20 a 24 años; 27,4% para aquellos entre 25 y 29 años de edad; 27,5% para quienes están entre 30 y 39 años; 25,2% para los de entre 40 y 49 años de edad; y 19,6% para el grupo entre 50 y 59 años de edad (19).

En parejas heterosexuales se ha encontrado diferencia en el tiempo de desaparición del VPH cervical de la mujer respecto al hombre: 9,4 meses en la mujer en relación con los 7,5 meses en el hombre, tanto en serotipos oncogénicos como en no oncogénicos (20,21).

En general, se ha observado un intervalo de tiempo de entre 6 y 10 meses para que se desarrolle una verruga después de la infección con el VPH tipo 6 o 11, con un rango de hasta 18 meses. La tasa de transmisión del VPH se ha visto mayor en mujeres frente a hombres (22-29), y en pacientes que viven con personas infectadas del virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH/sida) se ha observado regresión entre el 60% y el 80% de las verrugas del VPH a lo largo del primer año después del diagnóstico (30).

DETECCIÓN Y CRIBADO EN LA INFECCIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN MUJERES Y ADOLESCENTES

Hoy día, en los países desarrollados, los programas de cribado y seguimiento en la detección de displasias cervicales son muy eficaces (31). Hay cerca de 2,8 millones de citologías cervicovaginales anormales por año en Estados Unidos, muy útiles para identificar una neoplasia intraepitelial cervical; ello ha permitido un adecuado tratamiento en la detección y abordaje precoz de la mayoría de los casos de cáncer cervical. De esta forma, se logra evitar tratamientos costosos y demás gastos sanitarios. Es bien sabido que mujeres, especialmente en países con menos desarrollo, no reciben la atención necesaria para prevenir el cáncer cervical (32). El cáncer del cuello de útero cobra unas 4000 vidas en Estados Unidos anualmente, como se había anotado. Estos hechos han llevado a replantear en los últimos años un protocolo de prevención del cáncer de cuello de útero (33,34):

la exploración física mediante el análisis clásico de la triple toma cervicovaginal, la colposcopia y los test de hibridación para el VPH, que permiten valorar, con una sensibilidad muy alta, la presencia o no de alteraciones en el epitelio cervical con atipias celulares sugestivas de la presencia o no de VPH.

De esta manera, en consultas y unidades de diagnóstico clínico y prevención de riesgo de displasia cervical es posible —mediante un abordaje individualizado— tener en cuenta otros factores que hacen rentable, desde el punto de vista costo-beneficio, la valoración clínica del VPH. Actualmente, dada la prevalencia del VPH, la detección secundaria del cáncer de cuello uterino se ha relegado, en primera instancia, a algunos protocolos para la detección del VPH mediante técnicas de hibridación del virus, y a partir de la presencia o ausencia del VPH se toman una serie de conductas clínicas (35).

En la paciente adulta sin factores de riesgo, en general, sin ser exhaustivo ante un test de VPH negativo, en una población alrededor de los 40 años, disminuye bastante la necesidad de la revisión seriada, debido a la baja probabilidad de producirse en el tiempo un cáncer de cuello uterino. En pacientes menores, de alrededor de 20-25 años con factores de riesgo, se suele determinar la presencia del VPH, y en caso de ser positivo, se realiza un seguimiento. Al ser positivo el test de detección del VPH, puede llegar a dar cambios en la citología, por lo cual debe hacerse una citología seriada. No obstante, se ha demostrado que en la gran mayoría de los casos desaparece el VPH y se consideran citologías de bajo riesgo, salvo que se mantenga un perfil epidemiológico de riesgo en la conducta sexual. Si es positivo el test del VPH con lesiones de mayor grado, seguirá una atención

estrecha para descartar o tratar lesiones que puedan presentar lesiones precursoras del cáncer de cuello cervical (36-38).

Cuando se determina la presencia de VPH en pacientes menores con factores de riesgo, con un perfil epidemiológico de riesgo en la conducta sexual, con test del VPH positivo y lesiones de mayor grado, se sigue una atención estrecha para descartar o tratar lesiones que puedan llegar a ser precursoras del cáncer de cuello cervical (39,40). Este riesgo sanitario se observa cada vez más en edades tempranas, como consecuencia de una sexualidad adelantada.

FACTORES DE RIESGO QUE INFLUYEN EN EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN MUJERES ADOLESCENTES

Algunos datos del Ministerio de Sanidad y Servicios Sociales e Igualdad en España proveen evidencia científica de esta conducta de riesgo en mujeres en edades entre los 11 y los 15 años. El total de interrupciones voluntarias del embarazo, en el 2013, en el grupo de edades de mujeres comprendidas entre los 15 y 19 años, fue de algo más de 12.500, por embarazos no deseados, de las cuales más de 500 fueron en adolescentes menores de 15 años, entre chicas de sexto de primaria y primero de educación secundaria (41). En este último grupo, jóvenes menores de 15 años manifestaron haber utilizado algún método hormonal o de barrera, y casi la mitad no utilizó ninguna protección (41). Si se tiene en cuenta la pareja heterosexual, alrededor del 80 % de los varones que llegan a la década de los 20 años han tenido contacto sexual, y entre ellos el 70 % lo han tenido con más de una mujer (42).

BARRERAS ARTIFICIALES QUE INFLUYEN EN LA INFECCIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN MUJERES Y ADOLESCENTES

A lo largo de los últimos años se han seguido empleando métodos artificiales para intentar contrarrestar la epidemia de ITS. Una estrategia que se sigue usando para disminuir la tasa de infección es la anticoncepción artificial de barrera, y es el preservativo una de las estrategias asociadas a la disminución de la prevalencia del VPH. En un estudio reciente de parejas jóvenes, las cuales se exponen a relaciones sexuales, se divide la muestra poblacional en dos grupos: uno que no usa el preservativo durante las relaciones sexuales y otro que sí lo usa. Al estudiar los resultados de este estudio, se observó el doble de exposición al VPH en el grupo sin protección: alrededor del 80 % en parejas sin preservativo, frente a un 40 % de presencia del VPH en parejas con preservativo (38). Este resultado parcial en el manejo de la exposición del VPH no ha conseguido controlar, del todo, la prevalencia de la infección en VPH en pacientes jóvenes. A este riesgo habría que sumar las interrupciones voluntarias del embarazo como consecuencia de los fallos debidos a los preservativos: porosidad, ruptura o mal uso (43). Estos fallos se han valorado mediante un modelo experimental que simula el riesgo real al cual se ve sometida la pareja usuaria de preservativo (riesgo que actualmente se encuentra infravalorado). En estos estudios se analizan las fuerzas que determinan el diámetro del poro (44,45) y se ha observado que el poro del preservativo puede llegar a aumentar hasta 5 micras, que es cuando el riesgo de protección empieza a ser cuestionable (44,45). Según estos datos, en la práctica existe un amplio margen de causas de fallos, que no pueden asegurar la fiabilidad que se le adjudica al preservativo (46-48).

BARRERAS NATURALES Y NANOTECNOLOGÍA EN LA INFECCIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

La nanotecnología aplicada ha permitido valorar la permeabilidad de la mucosa cervical ante el VPH. El comportamiento de esta asociación se puede extender a cualquier mucosa que se encuentre en contacto con el VPH. En el cuello uterino, la mucosidad cervical se comporta como una barrera natural, de característica viscoelástica, semipermeable, que recubre la superficie del cuello cervical (49,50). La secreción cervical ayuda a proteger la superficie cervical de infecciones y traumatismos externos, pero los agentes patógenos y partículas tóxicas son capaces de penetrar la capa fina de mucosidad y dañar fácilmente el tejido subyacente (51,52). Si se observan estos cambios a escala nanométrica, la secreción cervical se comporta como una red de malla heterogénea, de fibras de mucina, sobre una superficie acuosa de baja viscosidad (53), la cual es capaz de excluir gérmenes patógenos y otras partículas que son más grandes que los tamaños de poro de la red de mucina (54). Se ha visto que el tamaño medio de poro de la secreción cervical en la mujer es alrededor de 340 ± 70 nm (55), de los cuales el 80 % tiene una dimensión superior a 200 nm (56). La variación de estos poros se debe a las propiedades de la mucina, proteínas largas, flexibles y altamente glicosilada, con un diámetro de fibra entre 5 a 10 nm en función de su estructura bioquímica (57). El tamaño de la partícula del VPH es de 55 nm, el cual se difunde a través de la secreción cervical a la misma velocidad a la que se difunden a través del agua; mientras que un virus con envoltura más grande, como es el virus del herpes simple (el cual mide 180 nm), fluye más lento (58). El citomegalovirus fluye más lento que el VPH (tamaño de poro medio de 340 ± 70 nm), porque requiere diámetros significativamente más grandes que

los del segundo. La estructura de malla, sustancialmente más abierta para la cápside del VPH, permite que pase con mayor facilidad el VPH (59).

Los anteriores hallazgos, descritos por Lai, corresponden a los estudios en geles realizados en un laboratorio de ingeniería biomolecular de nanobiotecnología de la Universidad Johns Hopkins, en colaboración con el Instituto de Tecnología de la Universidad Tecnológica de Massachusetts (MIT) y con la Universidad de Cambridge (56-58). Por otro lado, se ha reportado un incremento significativo de algunas ITS, como tricomoniasis, clamidia, herpes, sífilis, hepatitis B y VIH, además del incremento del número de embarazos ectópicos (60). Otro de los hallazgos que cabe mencionar al respecto es la presencia de un *odds ratio* mayor en las usuarias de anticonceptivos orales expuestas al VPH, con un riesgo relativo de cáncer de cuello uterino significativamente mayor (61, 62). Ahora bien, el mecanismo exacto por el cual se explica biológicamente la carcinogénesis de la infección por VPH no se entiende bien del todo; pero, desde el punto de vista epidemiológico, cuanto más tiempo persiste una infección, mayor es el riesgo de desarrollar lesiones precancerosas en el epitelio cervical y llegar, por lo tanto, a desarrollar una lesión maligna. El tamaño de la cápside viral del VPH, alrededor de 50 a 55 nm de diámetro, puede difundirse fácilmente en la mucosa, como se ha anotado, y coincide en el tiempo la epidemia de la infección del VPH con el incremento estadísticamente significativo del uso de apoyo vía oral (63).

PREVENCIÓN PRIMARIA ANTE LA EXPOSICIÓN AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Actualmente, las dos vacunas autorizadas desde el 2006 contra el VPH y más ampliamente difundidas y

conocidas con aceptación comercial, para ser aplicadas en mujeres, son las conocidas como Gardasil y Cervarix. La primera de ellas fue aceptada en el 2006 por la Administración de Alimentos y Drogas de Estados Unidos, que aprobó la vacuna tetravalente contra el VPH16 y VPH18, HPV6 y HPV11, conocida como (4vHPV) (64). Posteriormente, en el 2010 la misma organización aprobó una segunda vacuna bivalente contra el VPH16 y VPH18, conocida como 2vHPV (65). Los Centros para la Enfermedad Control y el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización recomiendan la vacunación rutinaria contra el VPH de mujeres de 9 a 26 años (66); entre tanto, la Sociedad Americana del Cáncer recomienda la vacunación de rutina de mujeres de 9 a 18 años de edad (67) con 4vHPV.

Ambas vacunas contra el VPH (4vHPV y 2vHPV) han tenido un impacto significativo y se ha demostrado la eficacia en el VPH que se propaga por vía sexual, al proteger contra las complicaciones como la displasia cervical (68-74). Tres dosis de cada vacuna contra el VPH siguen siendo recomendables, pero hay cierta evidencia de que dos dosis de HPV2 pueden ser efectivas (75). Además, se ha visto, al parecer, que es limitada la eficacia de la vacuna contra el VPH, después de la exposición, y no así al ser la vacunación en una edad más joven. En algunos estudios se ha observado que las concentraciones de anticuerpos después de la serie completa HPV9 fueron significativamente mayores en los receptores de 9 hasta 15 años de edad, en comparación con las mujeres de edades entre los 16 y los 26 años. Según algunos estudios de seguimiento a corto plazo, ello plantea el beneficio respecto a la protección a largo plazo para las niñas que pueden ser vacunadas una década o más antes del inicio de la actividad sexual (76,77).

En general, se afirma que la vacunación contra el VPH ha demostrado que la tasa de displasia en las pacientes vacunadas disminuye frente a las no vacunadas y, por tanto, es menor la incidencia de cáncer de cuello de útero (78). Por este motivo, se estima que en poblaciones de riesgo la conducta adecuada, independientemente de considerar otros factores atenuantes de riesgo, es vacunar, incluso si se detecta VPH en pacientes jóvenes fuera del margen de vacunación establecido entre los 11 y los 12 años de edad. No obstante, la valoración experta e individualizada del riesgo de exposición al VPH en la mujer depende hoy en día de más factores (79).

La anamnesis clínica sigue siendo la herramienta que determina las exploraciones complementarias en la detección del VPH. Además, establece los factores de riesgo a la exposición al VPH, el estilo de vida sexual, la estabilidad en la pareja elegida, el nivel socioeconómico, el tipo de núcleo familiar, la educación recibida, etc. Ante una presumible exposición al VPH, por el riesgo de una sexualidad adelantada, se ha visto justificada la argumentación de las campañas de vacunación, de prevenir la displasia cervical, especialmente contra los tipos del VPH oncogénicos más comunes, entre ellos el 16 y 18, los cuales son responsables de aproximadamente el 70 % de todos los casos de cáncer cervical en el mundo (78).

VACUNACIÓN Y ESTRATEGIAS PREVENTIVAS ANTE LA EXPOSICIÓN A LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Se han utilizado otras estrategias de tipo epidemiológico para controlar las ITS. Una de ellas fue publicada en el 2004 por la revista *Lancet* y aceptada según el consenso

internacional de ese mismo año. En dicho consenso se postula la estrategia A-B-C para prevenir las ITS (80). La A: abstinencia (retraso en la edad de inicio de las relaciones sexuales); B: fidelidad (mantener relaciones sexuales en una pareja estable y fiel). Este tipo de recursos se ha visto aplicado en estrategias similares, como es el planteamiento divulgativo del retraso de inicio de las relaciones sexuales en la adolescencia: *Best Friends* se encuentra dentro de este tipo, dirigidas a un cambio en el estilo de vida y a retrasar el inicio de los contactos sexuales (81). En síntesis, este programa en adolescentes promueve retrasar la edad en la cual los jóvenes tienen contactos íntimos y su primera relación sexual plena. Esta estrategia desarrollada en Estados Unidos está teniendo éxitos, y ha sido aceptada entre el público y la juventud (81).

Las estrategias y programas de esta índole se basan en promocionar fundamentos claros en antropología, que pretenden crear bases sólidas en la sexualidad, ordenada a la madurez. A este respecto surge la importancia en estas edades tempranas de la juventud, de desarrollar la capacidad de relación en la comunicación verbal y conocimiento mutuo, antes de iniciarse en la relación genital entre sexos opuestos (82). La relación sexual madura requiere (o es indispensable, incluso, para que el desenlace de una relación tenga éxito) la capacidad de tener amigos o saber relacionarse amigablemente en la adolescencia. De tal manera que la sexualidad, bien entendida como relación interpersonal, no solo está basada en la genitalidad. La comunicación interpersonal será el pilar de una relación adulta no sujeta a engaño o vista como objeto “compra-venta”, sino que será el determinante en la comunicación mutua desde un planteamiento de entrega y libertad (82).

ESTRATEGIAS PREVENTIVAS, COMITÉS REGULADORES Y PADRES DE FAMILIA ANTE LA EXPOSICIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

El Colegio Americano de Pediatría (83) recomienda integrar la estrategia de vacunación dentro de una campaña de educación sexual que tenga en cuenta los beneficios de ambas estrategias, desde un punto de vista epidemiológico. Por eso plantea, en general, a los proveedores de salud que se esfuercen también a la hora de promover la fidelidad sexual, pues desde edades tempranas se van a transmitir no solo los problemas derivados de la infección por el VPH, sino otras ITS y embarazos no deseados. El Colegio Americano de Pediatría también recomienda y sostiene que el uso de vacunas contra el VPH no debe ser ordenado por las autoridades reguladoras, y sigue siendo una decisión personal de padres y sus hijos.

El mismo Colegio se opone a cualquier legislación que requiera la vacunación contra el VPH para la enseñanza escolar y a la exclusión de los niños de la escuela por la negativa a ser vacunados para una enfermedad que se transmite únicamente por las relaciones sexuales. Este tipo de abordaje implica una actuación seria, que establece un precedente donde los padres siguen siendo los últimos responsables en la toma de decisiones médicas para sus hijos. Obligar a la vacunación, incluso a niñas de 9 años de edad, coloca al proveedor de servicios médicos en un dilema ético. La administración de la vacuna necesita una explicación a los padres y a las niñas. Los padres pueden haber optado por no introducir el tema de la actividad sexual en sus hijos preadolescentes, debido a su falta de madurez física y emocional. La mayoría de las niñas de 9 a 12 años de edad no son sexualmente activas,

y muchas no han entrado en la pubertad. Por eso, los padres son los mejores autorizados para dar su mejor juicio y discutir esta información con la niña; de otra forma sería inapropiado e innecesariamente intrusivo.

En consecuencia, el Colegio Americano de Pediatras sugiere que los padres utilizan la disponibilidad de vacunar contra el VPH como una etapa que marca el comienzo de una discusión sobre sexualidad humana, adaptada a la cultura, a circunstancias personales y a valores, en un momento en que determinarán si su hija está preparada o no para recibir este tipo de información (83). Para poder seguir estas pautas y, por lo tanto, no limitar la actuación preventiva a la estrategia C de *Lancet* (80), se requiere un enfoque en el cual se apueste por una educación sexual no centrada exclusivamente en la genitalidad, en los métodos y técnicas anticonceptivas o en un simple freno del impulso sexual, por temor a las ITS, sino que necesita una respuesta a la pregunta: ¿qué es la sexualidad?

Dentro de los programas de reconocimiento de la fertilidad existen escuelas ampliamente reconocidas que permiten incrementar el reconocimiento de los cambios en las características de la secreción cervical, entre ellas se encuentran los centros WOOMB, Santa Ana Fertility Care Center el cual enseña el Sistema Fertility Care del Modelo Creighton y la NaProTecnología. Este centro se encuentra afiliado a los centros dirigidos al cuidado de la fertilidad en Estados Unidos. Su planteamiento se fundamenta en el reconocimiento de las fases fértiles e infértiles de la mujer. El método científico derivado de esta metodología se conoce como *naprotecnología*, el cual se apoya en el modelo Creighton. Este, certificado por la Academia Americana de Fertilidad, integra dentro de un sistema de aprendizaje el reconocimiento de la fertilidad y utiliza la secreción cervical como biomarcador,

LA EDUCACIÓN AFECTIVA Y SEXUAL ES UNA HERRAMIENTA CLAVE QUE DEBE ENFOCARSE NO SOLO EN LA PREVENCIÓN, SINO QUE HA DE CONTEMPLARSE COMO UN PLANTEAMIENTO FUNDAMENTAL QUE DA A LA PERSONA UNA PERSPECTIVA GLOBAL DE SU INDIVIDUALIDAD Y DE SU RELACIÓN CON LOS DEMÁS EN CONTEXTOS DE CRECIMIENTO PERSONAL, DE EJERCICIO DE LA LIBERTAD Y DE REALIZACIÓN PERSONAL

para detectar la fase fértil del ciclo. La naprotecnología se apoya en las gráficas elaboradas por mujeres en la detección de biomarcadores de las características del moco cervical, longitud de las diferentes etapas del ciclo menstrual, características del sangrado y variaciones en la calidad y cantidad de la secreción cervical. De este conocimiento se deriva el conjugar en las adolescentes, los métodos de reconocimiento de la fertilidad, con la educación en la abstinencia sexual. Esta metodología, entendida como una herramienta más dentro del abordaje de las estrategias preventivas de las ITS, podría llegar a tener un impacto sobre las adolescentes en la prevención primaria y secundaria en la transmisión del VPH (62).

NAPROTECNOLOGÍA Y SEXUALIDAD EN ADOLESCENTES ANTE LA EXPOSICIÓN AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

La sexualidad se entiende como una dimensión que abarca toda la persona, que comprende todo el ser, lo cual incluye también la genitalidad (que es una parte de la corporeidad), mas no define completamente la sexualidad. Lo genital es valioso y bello, pero es una parte de la corporeidad. El cuerpo hace visible nuestra interioridad y facilita expresar nuestros pensamientos y sentimientos. En concreto, uno de los sentidos de la

sexualidad es el de poder expresar con el cuerpo el amor que habita en el corazón (como lo diría Cabrera Muro, monitora de Educación Afectivo Sexual, y monitora universitaria en el Reconocimiento de la Fertilidad del Instituto Valenciano de Fertilidad y del Instituto Pontificio Juan Pablo II). La sexualidad es la dimensión completa de la persona que llama a amar y a ser amada, a vivir y a dar vida. Ser y estar en el mundo en cuanto hombres y mujeres, capaces de amar y ser amados.

Es preciso e importante revisar planteamientos de cara a lo que se concibe habitualmente como educación afectiva y sexual, que no reduzca la sexualidad a comportamientos sexuales, y a nuestros adolescentes, a potenciales víctimas de sus “impulsos sexuales”, sino que se les mire como lo que son: personas con un valor único e irrepetible, que van adquiriendo un principio de responsabilidad sobre el desarrollo personal, a lo largo de las distintas edades y procesos de maduración. En este sentido, la educación afectiva y sexual se entronca con la educación de la asertividad y de las habilidades sociales.

La educación afectiva y sexual es una herramienta clave que debe enfocarse no solo en la prevención, sino que ha de contemplarse como un planteamiento fundamental que da a la persona una perspectiva global

de su individualidad y de su relación con los demás en contextos de crecimiento personal, de ejercicio de la libertad y de realización personal. Reflexión del deber (escolar, del Estado y de las familias) para tomar parte en una educación colaborativa que, además de permitir la adquisición de destrezas, conocimientos y objetivos curriculares, ofrezcan herramientas a los jóvenes para su crecimiento emocional. Una correcta educación de la afectividad permitirá abordar en el futuro la sexualidad con más garantías de éxito y se podrán evitar ciertos aspectos negativos inherentes a una sexualidad desordenada. La prevención y la información en la educación sexual es uno de los puntos clave y se fundamenta en una valoración integral de la persona.

Entre los fundamentos que se plantean se desarrollan algunos conceptos que valoran íntegramente a la persona, la visión de la sexualidad no solo entendida como genitalidad, sino integrada dentro de los valores que puede transmitir un modelo familiar estable donde se vive el respeto mutuo a la libertad, la responsabilidad y la auténtica capacidad de amar. Este modelo que se aprende indiscutiblemente en la familia no se puede sustituir por ninguna otra institución ni ningún otro valor. Las instituciones y programas de sexualidad basados en la antropología de la sexualidad, apoyados por las instituciones familiares, han demostrado tener una mejor acogida y una sana y adecuada interpretación de la sexualidad (81).

En el ámbito de la sexualidad, entendida esta desde un punto de vista personal, debe partir desde la base biológica y genética de la diferenciación sexual femenina y masculina, para que, en un futuro, pueda producirse un planteamiento maduro de una relación sexual, en la

cual debería darse *a priori* una relación de amistad (84). Ahora bien, la entrega del cuerpo estaría marcada por ser una persona única e intransferible. Este contenido abarca el ser en su totalidad: afectos, ideas, capacidad de razonar, memoria, pensamientos, es decir, “el todo” que va a condicionar la capacidad de entrega.

La educación sexual en edades tempranas debería tener en cuenta no solo un comportamiento externo dirigido solo y exclusivamente a la genitalidad. Para que se dé una buena prevención, probablemente, el concepto de una relación de amistad estable habría que tenerlo en cuenta, debido a que el continente de la persona como tal se define y se hace posible gracias a su capacidad de comunicarse, a los modelos que tiene, a la capacidad de amar, entendida esta como el bagaje de eventos y experiencias que la persona realiza en el tiempo y que permiten dar a conocer el contenido que la persona tiene en sí. En este contexto, la entrega de la sexualidad es un vínculo entre no solo el cuerpo genital, sino también el contenido, el cual queda asociado de forma cuasi proporcional al continente, entendiendo sexualidad también como capacidad de entablar una conversación, de relacionarse verbalmente y de donación personal (85).

PLANTEAMIENTOS FINALES ANTE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS EN MUJERES Y ADOLESCENTES

El Centro de Información del Instituto Catalán de Oncología sobre el VPH y el Cáncer Cervical tiene como objetivo recopilar y centralizar los datos y estadísticas actualizadas sobre el VPH y los cánceres relacionados con este (86). Su informe sobre VPH y enfermedades relacionadas del 2016 pretende resumir los datos disponibles para evaluar la carga de la enfermedad en el

mundo y, así, facilitar a las partes interesadas y a los órganos competentes la toma de decisiones a la hora de formular recomendaciones en la prevención del cáncer de cuello uterino y otros cánceres relacionados. Los datos incluyen estimaciones estadísticas relevantes del cáncer en general, estimaciones epidemiológicas asociadas con el cáncer de cuello uterino, variantes demográficas, factores socioeconómicos, factores de riesgo, carga de la infección para el VPH en mujeres y hombres, cribado cervical y prácticas de inmunización (86).

Según datos de este informe, el cáncer cervical es el segundo cáncer femenino más común en mujeres de 15 a 44 años, según la carga mundial de cánceres relacionados con el VPH, estimada para el 2012 (86). La incidencia de cáncer de cuello uterino por regiones y subregiones del mundo calculada para este mismo año fue de 527.624. De estos se presenta en las regiones menos desarrolladas una cifra de 444.546, mayor a lo que se ve en las regiones más desarrolladas (83.078).

Otro dato interesante son los factores demográficos y socioeconómicos de la pirámide de la población mundial, en comparación con regiones en vías de desarrollo y regiones desarrolladas. Las estimaciones para el 2015 en mujeres de entre 10 y 14 años es de 293.391.030, y de entre 15 y 19 años es de 285.240.597. Según el desarrollo de regiones, se observa que, en las menos desarrolladas, en las edades comprendidas entre 10 y 14 años la cifra asciende a 260.835.550, y en la franja de edad entre 15 y 19 años es de 252.073.759. Tales datos se estiman mucho menores en las regiones más desarrolladas: en el grupo de 10 a 14 años es de 32.555.480 y en el de 15 a 19 años es de 33.166.838. Según estas cifras, se puede decir que en los cribados es poco probable que se pueda abordar la total necesidad mundial de la prevención del

cáncer de cuello uterino, si se fundamenta la detección del cáncer cervical en la dependencia exclusiva del cribado de la citología cervicovaginal, para el cáncer cervical, según algunos autores (87). Por ese motivo, otras estrategias alternativas, además de la citología cervicovaginal, como la vacunación contra el VPH profiláctica para la prevención primaria y pruebas VPHar moleculares sensibles para la detección y prevención secundaria disminuirán en los próximos 50 años la morbimortalidad por el cáncer de cuello de útero en la mujer, según estimaciones de algunos autores (68).

No hay duda de que la aplicación efectiva de la citología cervicovaginal, con una gestión y tratamiento oportuno y eficaz, reduce la incidencia de cáncer de cuello de útero, por la detección oportuna y el tratamiento pronto y adecuado de las lesiones precancerosas del cuello uterino (88-90). Al parecer, en el proceso final de carcinogénesis por la infección del VPH, entre el precáncer y cáncer microinvasivo del cuello uterino (en el cual no se tiene del todo una explicación absoluta), se puede admitir que se requiere en promedio, por lo menos, 5-10 años, sino más tiempo (91).

Las lesiones precancerosas se pueden encontrar en la población mediante el cribado, las cuales tienen alrededor de un 30% de riesgo de convertirse en lesiones invasoras en los próximos 30 años (92,93). Las lesiones no tratadas de tipo precancerosas en mujeres de edad avanzada (edad media 38 años) requieren unos 15 años para hacerse invasoras, después de la primera lesión. Es evidente (y requisito) que se necesita y debe existir un intervalo de tiempo largo para establecerse un cáncer invasivo; por ello se justifican las herramientas que se destinan a facilitar la detección y control de los demás factores que inciden en la confesión del VPH (94-

96). Entre ellos existen otras variables que intervienen en el abordaje de la infección por el VPH, como son el aborto, otras ITS, la drogadicción, el alcoholismo, etc., derivadas de complicaciones producto de una sexualidad desordenada (81).

Según los datos anotados, centrados en la mujer en el ámbito poblacional, un número elevado de mujeres en poblaciones menos desarrolladas tienen menos posibilidades de estar bien atendidas por los programas actuales de detección del cáncer de cuello uterino, y menos facilidades de recibir la vacunación contra el VPH, como se ha observado en Estados Unidos (97). En este estudio se muestra la disparidad en recursos que se presenta. En otras regiones del mundo también existen lugares menos favorecidos, y poblaciones que se encuentran aisladas social o geográficamente, las cuales pueden beneficiarse de la protección de programas que se ajusten a estas poblaciones. Esto ocurre, por citar un ejemplo, en un modelo presentado en Vietnam de campañas madre e hija.

En el estudio de Neuzil y colaboradores (98) se plantea la detección de madres con riesgo de cáncer cervical, en el momento de vacunar a sus hijas. También notifica los resultados y gestiona los positivos para las madres a las cuales se les ha realizado un cribado, en conjunto con la segunda dosis de vacunación que se les ha dado a sus hijas. A la inversa, podríamos decir que existen poblaciones en el mundo donde el nivel socioeconómico es alto (99,100) y se intenta que las tasas de mortalidad por cáncer de cuello uterino sigan una tendencia a la baja, como en otras regiones poblacionales.

Según el Servicio de Medicina Preventiva y Gestión de Calidad del Hospital General Universitario Gregorio

Marañón, esta tendencia, en general a la baja entre diferentes comunidades, puede ser diferente: está relacionada con mejores medios, mayor infraestructura, disponibilidad de recursos económicos, mejores coberturas de sus programas de cribado, diferencias en los factores socioeconómicos, etc. (100). Como se ha descrito, al parecer el 80% de la población no vacunada no integrará el VPH, es decir, desaparece el riesgo de cáncer, entonces ¿estaría justificado vacunar en todas las poblaciones? La actual campaña de vacunación contra el virus del VPH tiene que soportar este tipo de argumentaciones, aunque se vacune a muchas niñas que nunca van a estar expuestas o no van a tener una displasia, se plantea el interrogante de si estará justificado el gasto económico para el beneficio que se espera obtener en poblaciones dispares. Es decir, ante la eventual vacunación de una gran mayoría poblacional, el riesgo costo-beneficio puede estar cuestionado, debido a que se vacunaría a un 80% poblacional que no va a tener una eventual displasia. Este grupo poblacional con riesgo a las exposiciones al serotipo oncogénico 16 y 18 del VPH, en el cual no se integrará al DNA celular, la vacuna no sería necesaria.

El planteamiento sería real si pudiera saberse quién estará en el 80% poblacional que no integra el DNA. No obstante, la probabilidad de hacer una displasia puede ascender en un 90% dentro del 20% poblacional que sí llegará a integrar el DNA viral, y entonces sería válido argumentar que disminuye la displasia y, por ende, el cáncer de cuello uterino, como se vio en el estudio de Kreimer y colegas (38).

Para tener una valoración más global de estos resultados es probable que sea necesario cuantificar la prevalencia del VPH dentro de unos años. También es acertado ad-

mitir que en poblaciones donde la prevalencia es baja, donde no se disponen de medios para financiar todas las campañas sanitarias, se deberá esperar para saber si realmente es prioritario y beneficioso el gasto sanitario, según argumentaciones de Miguel Ángel Martínez, catedrático de Epidemiología de la Universidad de Navarra (100). Al parecer no existen hallazgos actualmente de una prevalencia menor de la neoplasia intraepitelial severa del cuello uterino (NIC3) en el grupo de niñas vacunadas, por no existir estudios largos en el tiempo que lo comprueben.

En un mundo globalizado, el riesgo de desarrollar una displasia cervical puede ser distinto; es posible que sea mayor en poblaciones de riesgo como en una cárcel o en sitios de prostitución, donde el área de influencia de eficacia de la vacunación puede ser rentable. En este tipo de poblaciones es evidente que el factor epidemiológico de riesgo necesario se puede disparar, al darse una población promiscua. Cabe la posibilidad de que en las campañas de vacunación surja el siguiente argumento: “el impulsar la vacunación promovería la promiscuidad”; sin embargo, este debate acerca de si la vacunación de adolescentes contra una ITS como el VPH puede contribuir o no a un aumento de las relaciones sexuales prematrimoniales, al parecer, no se resuelve del todo con los datos actuales publicados.

En un estudio al respecto se encontró que las tasas de ITS fueron más altas en el año después de la vacunación (6,8 por 1000), respecto a la encontrada en los controles no vacunados durante el mismo año (4,2 por 1000). En este estudio no se encontró diferencia significativa; tampoco una disminución significativa en la tasa de infección vacunando o sin vacunar (101). Otro estudio

pretendía demostrar el no aumento de la incidencia de la actividad sexual en las mujeres entre 11 y 12 años de edad vacunadas contra el VPH, frente a los controles vacunados con otras vacunas en ausencia de VPH. Aunque se reportó que las diferencias no fueron significativas, la tasa de incidencia fue relativamente mayor en todos los casos del grupo expuesto a vacunación frente al VPH. La infección por clamidia fue 2,20 contra 1,50; en las pruebas de embarazo fue 4,32 frente a 3,02; el diagnóstico de embarazo fue 0,17 contra el 0,10, y el asesoramiento en el uso de anticonceptivos (excluyendo aquellos con dismenorrea o acné) fue de 1,39 frente a 0,50, donde se observa una clara diferencia (102).

El estudio de Mollers y colaboradores (103) sí encontró una diferencia significativa ($p < 0,002$) que evidenció un aumento de incidencias en el número de adolescentes de 14-16 años que ha tenido durante más tiempo relaciones sexuales en el grupo de vacunadas contra el VPH. La tendencia de los resultados de estos estudios lleva a plantear que no estaría de más considerar el asesoramiento sobre los riesgos reales del sexo antes del matrimonio. En ausencia de este comportamiento de riesgo en la salud, no habría enfermedades de transmisión sexual, ni cáncer de cuello uterino inducidas por el VPH (83). Según lo expuesto en relación con las cifras de interrupciones voluntarias del embarazo en adolescentes (41), se observa un mayor número de abortos cuanto más se intenta controlar la sexualidad con medios aceptados por la planificación artificial. Luego podría ocurrir que, al vacunar contra el VPH, se den también fallos de este tipo, y seguirse el mismo recorrido y fracaso que con la planificación artificial para controlar embarazos no deseados. Tal vez dentro de unos años se pueda disponer de datos para comprobar la evidencia o no de esta realidad (104).

Al respecto, el Colegio Americano de Pediatría recomienda que la abstinencia fuera del matrimonio es muy eficaz en la prevención de todo tipo de enfermedades de transmisión sexual, y debido a que también existen posibles circunstancias de riesgo fuera del control de un individuo, como es la infección de uno de los cónyuges en un futuro, los padres deben vigilar de cerca las actividades de sus hijos, al tiempo que refuerzan los valores morales y sanitarios. Si los padres no modelan la fidelidad sexual o no se restringe la exposición de los niños a los medios de comunicación sexualmente explícitos, incluyendo la pornografía, entonces ellos pueden esperar que sus hijos estén en alto riesgo de transmisión de ITS, y en estos casos las jóvenes son candidatas para recibir la vacuna contra el VPH. Además, los padres deben tener en cuenta que muchos adolescentes estarán involucrados en actividades de alto riesgo sin su conocimiento, lo cual es una situación para adquirir el VPH. Por ello, el Colegio Americano de Pediatría sostiene que el uso de vacunas contra el VPH no debe ser ordenada por las autoridades reguladoras y que sigue siendo una decisión personal por los padres y sus hijos (83).

Quedan también algunos interrogantes, como la capacidad de respuesta inmune de la paciente ante la vacunación, el grado de defensa para contrarrestar la infección y los efectos secundarios a largo plazo. Diferentes esquemas de vacunación no parecen alterar en gran medida la respuesta inmune general (105), dado que existe cierta evidencia de que, al menos, existe una protección parcial, después de una o dos dosis de la vacuna contra el VPH (106). A su vez, existe una buena correlación entre la protección cruzada frente a 3vHPV y los títulos de anticuerpos después de la inmunización por 2vHPV (107). La administración conjunta de vacunas contra el VPH con otras vacunas importantes, como hepatitis A,

hepatitis B, vacuna meningocócica o tétanos, difteria y tosferina no ha presentado respuestas inmunes inferiores al VPH en comparación con la vacuna del VPH aislada (108).

En cuanto a la duración del tiempo de inmunidad, existen ensayos que dan lugar a respuestas inmunes duraderas con los títulos de anticuerpos significativamente superiores a las que resultan de la infección natural, y prevendría la infección durante al menos 8 o 9 años. Parece, entonces, prudente esperar los ensayos clínicos que proporcionarán suficientes datos de seguimiento de la duración de la inmunidad en un futuro (109-111). Todavía será más complicado responder a la pregunta de cuánto tiempo se necesitará para que la protección sea eficaz en el tiempo y logre una gran eficacia. En poblaciones donde la prevalencia de VPH aumenta con la edad, no está claro si estas infecciones por VPH son verdaderamente iniciales, latentes, emergentes, persistentes o una mezcla. Si la exposición subsiguiente después de la inmunización sirve como un refuerzo, la duración de la protección puede ser prolongada, especialmente en aquellos casos involucrados en comportamientos de alto riesgo, como tener más parejas sexuales y, por tanto, una mayor exposición al VPH, según algunos autores (112-114). Finalmente, cabe anotar que se han documentado algunos efectos secundarios (115-119); en este sentido, al respecto existen entidades encargadas de regular este tipo de información, basadas en los posibles eventos adversos asociados con las vacunas (120-123).

CONCLUSIÓN

Respecto a la prevalencia del VPH y el control del cáncer del cuello del útero, habrá que esperar algunos años para

ver los resultados epidemiológicos. Saber del todo si los controles negativos de la prevalencia del cáncer del cuello del útero son porque se ha vacunado o porque se ha detectado a tiempo una lesión intracervical, en el diagnóstico precoz del cáncer del cuello del útero, al parecer, está todavía por resolverse. Tal vez en una sociedad globalizada multifactorial se deberán tener en cuenta el no tratar a todos por igual. Dentro de la campaña de vacunación se presenta la vacuna como una liberación a las niñas de 11 años de padecer cáncer de útero, y no se les enseña a valorar su persona como tal. No es práctico ni ético hacer que los ensayos clínicos de cáncer de cuello uterino tengan exclusivamente este *end point* o punto final en la disminución de cáncer de cuello uterino, en relación con el control de la infección contra el VPH, debido a que no ha habido tiempo suficiente para ver en la población en general estos resultados. En la actualidad, existen otros marcadores de control en las publicaciones científicas que forman parte de esta valoración global, como otras ITS, el aborto, etc. Se da por hecho un factor de riesgo que no existe aún, pero existirá debido a la prevalencia de un virus que ni saben las niñas preadolescentes qué es ante un eventual *end point*, el cual finaliza como estrategia de vacunación, en un aula de clase por una auxiliar sanitaria.

Entre las medidas de rescate o de prevención será conveniente, para obtener máximos beneficios preventivos, tener en cuenta a la persona integralmente. Por lo tanto, a la hora de vacunar contra el VPH es fundamental integrar una educación individualizada en los programas de vacunación de las escuelas de adolescentes. Se deberían también tener en cuenta cuestiones éticas importantes, a la hora de interpretar un dato ante la exposición del VPH en la valoración clínica, según la valoración y la situación personal, afectiva y familiar en el contexto de

la sociedad actual. En resumen, estos datos se deben tratar con prudencia y discreción, pues, finalmente, la decisión final de vacunar estará basada en los recursos disponibles y la libertad de los padres a la hora de tomar una decisión.

REFERENCIAS

1. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007;370(9590):890-907.
2. Liu G, Markowitz LE, Hariri S, Panicker G, Unger ER. Seroprevalence of 9 human papillomavirus types in the United States, 2005-2006. *J Infect Dis.* 2015. doi: 10.1093/infdis/jiv403.
3. Rositch AF, Burke AE, Viscidi RP, Silver MI, Chang K, Gravitt PE. Contributions of recent and past sexual partnerships on incident human papillomavirus detection: acquisition and reactivation in older women. *Cancer Res.* 2012;72(23):6183-90. doi: 10.1158/0008-5472
4. Strickler HD, Burk RD, Fazzari M, Anastos K, Minkoff H, Massad LS, et al. Natural history and possible reactivation of human papillomavirus in human immunodeficiency virus-positive women. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:577-86.
5. Cómbita AL, et al. Respuesta sexológica hacia partículas semejantes a virus en los papilomavirus oncogénicos tipo 16, 18, 31, 33, 39, 58 y 59 en mujeres colombianas con cáncer invasivo. *Rev Asoc Colomb Alerg Asma Inmuno.* 2002;11(1).
6. De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* 2010;11:1048-56.
7. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189(1):12-9.

8. Guan P, et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int J Cancer*. 2012;131:2349-59.
9. Center for Disease Control and Prevention. Incidence, prevalence, and cost of sexually transmitted infections in the United States [internet]. 2013. Disponible en: <http://www.cdc.gov/std/stats/sti-estimates-fact-sheet-feb-2013.pdf>
10. Bosch FX, de Sanjosé S, Castellsaqué X. Human papilloma virus: Oncogenic risk and new opportunities for prevention. *An Sist Sanit Navar*. 2001;24(7):7-13.
11. Palmer AK, Harris AL, Jacobson RM. Human papillomavirus vaccination: a case study in translational science. *Clin Transl Sci*. 2014;7(5):420-24.
12. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA*. 2007;297(8):813-19.
13. Chesson HW, Dunne EF, Hariri S, Markowitz LE. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States. *Sex Transm Dis*. 2014;41:660-4.
14. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA*. 2007;297(8):813-9.
15. Markowitz LE, Sternberg M, Dunne EF, McQuillan G, Unger ER. Seroprevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18 in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *J Infect Dis*. 2009;200:1059-67.
16. Stokley S, Jeyarajah J, Yankey D, et al. Human papillomavirus vaccination coverage among adolescents, 2007-2013, and postlicensure vaccine safety monitoring, 2006-2014—United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63:620-4.
17. Liu G, Markowitz LE, Hariri S, Panicker G, Unger ER. Seroprevalence of 9 human papillomavirus types in the United States, 2005-2006. *J Infect Dis*. 2015. doi: 10.1093/infdis/jiv403.
18. Fanfair SL, Zaidi A, Taylor LD, Xu F, Gottlieb S, Markowitz L. Trends in seroprevalence of herpes simplex virus type 2 among non-Hispanic blacks and non-Hispanic whites aged 14 to 49 years—United States, 1988-2010. *Sex Transm Infect*. 2013;40:860-4.
19. Bate SL, Dollard SC, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroprevalence in the United States: the National Health and Nutrition Examination Surveys, 1988-2004. *Clin Infect Dis*. 2010;50:1439-47.
20. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, et al. Early natural history of incident, type-specific human papillomavirus infections in newly sexually active young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20:699-707.
21. Giuliano AR, Lee J-H, Fulp W, et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): A cohort study. *Lancet*. 2011;377:932-40.
22. Widdice L, Ma Y, Jonte J, et al. Concordance and transmission of human papillomavirus within heterosexual couples observed over short intervals. *J Infect Dis*. 2013;207:1286-94.
23. Mbulawa ZZ, Johnson LF, Marais DJ, Coetzee D, Williamson AL. The impact of human immunodeficiency virus on human papillomavirus transmission in heterosexually active couples. *J Infect*. 2013;67:51-8.
24. Hernandez BY, Wilkens LR, Zhu X, et al. Transmission of human papillomavirus in heterosexual couples. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:888-94.
25. Burchell AN, Coutlee F, Tellier PP, Hanley J, Franco EL. Genital transmission of human papillomavirus in recently formed heterosexual couples. *J Infect Dis*. 2011;204:1723-9.
26. Anic GM, Lee JH, Stockwell H, et al. Incidence and human papillomavirus (HPV) type distribution of genital warts in a multinational cohort of men: the HPV in men study. *J Infect Dis*. 2011;204:1886-92.
27. Arima Y, Winer RL, Feng Q, et al. Development of genital warts after incident detection of human papillomavirus infection in young men. *J Infect Dis*. 2010;202:1181-4.
28. Garland SM, Steben M, Sings HL, et al. Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase

- III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. *J Infect Dis.* 2009;199:805-14.
29. Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis.* 2005;191:731-8.
30. Massad LS, Xie X, Darragh T, et al. Genital warts and vulvar intraepithelial neoplasia: natural history and effects of treatment and human immunodeficiency virus infection. *Obstet Gynecol.* 2011;118:831-9.
31. Commite Opinion no. 641: Human Papillomavirus Vaccination. *Obstet Gynecol.* 2015;126(3):e38-e43. doi: 10.1097/AOG.0000000000001052
32. Chesson HW, Dunne EF, Hariri S, Markowitz LE. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States. *Sex Transm Dis.* 2014;41:660-4.
33. Satterwhite CL, Torrone E, Meites E, et al. Sexually transmitted infections among US women and men: prevalence and incidence estimates, 2008. *Sex Transm Dis.* 2013;40:187-93.
34. Jemal A, Simard EP, Dorell C, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus (HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105:175-201.
35. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Vol. 9. Madrid: Publicaciones SEGO; 2014.
36. Wright TC, et al. Evaluation of the Papnet Cytologic Scfeening System for quality control of cervical smears. *Am J Clin Pathol.* 1994;101:220-9.
37. Bosch F, Lorincz A, Muñoz N, Meijer C, Shah K. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002;55(4):244-65.
38. Kreimer AR, Struyf F, Del Rosario-Raymundo MR, Hildesheim A, Skinner SR, Wacholder S, et al. Efficacy of fewer than three doses of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica Vaccine and PATRICIA trials. *Lancet Oncol.* 2015 Jul;16(7):775-86. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00047-9.
39. Nowakowski AM, Kotarski J. Risk factors of cervical cancer and possibilities of primary prevention. *Przegl Epidemiol.* 2011;65(1):81-8.
40. Schiffman M, Wentzensen N. From human papillomavirus to cervical cancer. *Obstet Gynecol.* 2010 Jul;116(1):177-85.
41. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Estudio INJUVE EJI155. Madrid; 2013.
42. Remschmidt C, Fesenfeld M, Kaufmann AM. Sexual behavior and factors associated with young age at first intercourse and HPV vaccine uptake among young women in Germany: implications for HPV vaccination policies. *BMC Public Health.* 2014 Dec 5;14:1248. doi: 10.1186/1471-2458-14-1248.
43. Myers MR, Lytle CD, Routson LB. A mathematical model for simulating virus transport through synthetic barriers. *Bull Math Biol.* 1999 Jan;61(1):113-40.
44. Myers MR, Das B. Virus transmission through compromised synthetic barriers. I- effect of unsteady driving pressures. *J Biomech Eng.* 2001 Oct;123(5):506-12.
45. Das B, Myers MR. Virus transmission through compromised synthetic barriers: II-f poor geometry. *J Biomech Eng.* 2001 Oct;123(5):513-8.
46. UNAIDS. Sexual behavioural change for HIV: Where have theories taken us? UNAIDS Best Practice Collection [internet]. Geneva; 1999. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/strategic/surveillance/pubchange/en/>
47. Cates A, Hinman AR. AIDS and absolutism: The demand for perfection in prevention. *N Eng J Med.* 1992;327(7):492-4.
48. April K, Koster R, Fantacci G, et al. Qual è il grado effettivo di protezione dall'HIV del preservativo? *Medicina e Morale.* 1994;44(5):903-5.
49. Chesson HW, Dunne EF, Hariri S, Markowitz LE. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States. *Sex Transm Dis.* 2014;41:660-4.

50. Cone R. Mucus. En: *Mucosal immunology*. Burlington: Elsevier; 2005. p. 49-72.
51. Gipson IK. Human endocervical mucins. *Ernst Schering Res Found Workshop*. 2005;219-44.
52. Knowles MR, Boucher RC. Mucus clearance as a primary innate defense mechanism for mammalian airways. *J Clin Invest*. 2002;109:571-77.
53. Chilvers MA, O'Callaghan C. Local mucociliary defence mechanisms. *Paediatr Respir Rev*. 2000;1:27-34.
54. Olmsted SS, et al. Diffusion of macromolecules and virus-like particles in human cervical mucus. *Biophys J*. 2001;81:1930-7.
55. Carlstedt I, Sheehan JK. Structure and macromolecular properties of cervical mucus glycoproteins. *Symp Soc Exp Biol*. 1989;43:289-316.
56. Lai SK, et al. Rapid transport of large polymeric nanoparticles in fresh undiluted human mucus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:1482-7.
57. Lai SK, Wang YY, Hanes J. Mucus-penetrating nanoparticles for drug and gene delivery to mucosal tissues. *Adv Drug Deliv Rev*. 2009;61:158-71.
58. Lai SK, Wang YY, Wirtz D, Hanes J. Micro- and macrorheology of mucus. *Adv Drug Deliv Rev*. 2009;61:86-100.
59. Lai SK, Wang YY, Hida K, Cone R, Hanes J, Langer R. Nanoparticles reveal that human cervicovaginal mucus is riddled with pores larger than viruses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(2):598-603.
60. Department of Health and Human Services, Public Health Service. *Sexually-transmitted diseased surveillance, 1994*. Atlanta: Center for Disease Control; 1995.
61. Moreno V, Bosch X, Munoz N, et al. Effect of oral contraceptives on risk cervical cancer in women with human papilloma virus infection: The LARC Multicentric Case-Control Study. *Lancet*. 2002;359:1085-92.
62. Hilgers TW. *The medical & surgical practice of naprotechnology*. 1st ed. Omaha, USA: Pope Paul VI Institute Press; 2004.
63. Bernard HU, et al. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*. 2010;401:70-9.
64. Markowitz LE, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report Recommendations and Reports*. 2007;56:1-24.
65. Center for Disease Control and Prevention. FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2, Cervarix) for use in females and updated HPV vaccination recommendations from the Prophylactic HPV vaccination: past, present, and future 463 Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2010;59:626-9.
66. Markowitz LE, et al. Vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano: Recomendaciones del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP): la morbilidad y mortalidad de informe semanal. *Recomendaciones e Informes*. 2007;56:1-24 .
67. Saslow D, Castle PE, Cox JT, Davey DD, Einstein MH, et al. American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin*. 2007;57:7-28.
68. Committee Opinion no. 641: Human Papillomavirus Vaccination. *Obstet Gynecol*. 2015;126(3):e38-e43.
69. Delere Y, Wichmann O, Klug S, van der Sande M, Terhardt M, Zepp F, et al. The efficacy and duration of vaccine protection against human papillomavirus. *Dtsch Arztehl Int*. 2014;111:584-91.
70. Konno R, Yoshikawa H, Okutani M, Quint W, Suryakiran PV, Lin L, et al. Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 ASO4-adjuvanted vaccine against cervical intraepithelial neoplasia and cervical infection in young Japanese women. *Hum Vaccine Immunother*. 2014;10(7):1781-94.
71. Cuzick J. Gardasil 9 joins the fight against cervix cancer. *Expert Rev Vaccines*. 2015;14(8):1047-9.

72. Trimble CL, Morrow MP, Kraynyak KA, Shen X, Dallas M, Tan J, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2078-88.
73. Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Junge J, Munk C, Kjaer SK. Incidence of cervical lesions in Danish women before and after implementation of a national HPV vaccination program. *Cancer Causes Control*. 2014;25:915-22.
74. Niccolai LM, Julian PJ, Meek JI, McBride V, Hadler JL, Sosa LE. Declining rates of high-grade cervical lesions in young women in Connecticut, 2008-2011. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(8):1446-50.
75. Puig-Tintoré LM, et al. La infección por papilomavirus. Documentos de Consenso. Madrid: SEGO; 2002.
76. Delere Y, Wichmann O, Klug S, van der Sande M, Terhardt M, Zepp F, et al. The efficacy and duration of vaccine protection against human papillomavirus. *Dtsch Arztehl Int*. 2014;111:584-91.
77. Petrosky E, Bocchini JA, Hariri S, Chesson H, Curtis CR, Sarría M, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR*. 2015;64(11):300-4.
78. Torné A, Alonso I, Puig-Tintoré LM, Pahisa J. Clinical role of cervical cancer vaccination: when and whom to vaccinate? *Gynecol Oncol*. 2008;Sep;110(3 Suppl 2):S15-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.06.015.
79. Murcia JM, Esparza ML. A propósito de un caso: ovulación y Diane 35, perspectivas actuales en detección y control de la fertilidad. *Revista Médica Universidad de Navarra*. 2006;50(2).
80. Alonso A, de Irala J. Strategies in HIV prevention: The A-B-C approach. *Lancet*. 2004;364(9439):1033.
81. Lerner R. "Can abstinence work? An analysis of the best friends program. *Adolescent Fam Health J*. 2005;3(4).
82. Contreras JM. Entre tú y yo: una relación inteligente. Madrid: Doce Calles; 1988.
83. American College of Pediatricians [internet]. 2016. Disponible en: <http://www.ACPeds.org>.
84. De Aysa M. Sexo: un motivo para amar. Madrid: Palabra; 2004.
85. Gotzon M. Saber amar con el cuerpo. 7ª ed. Madrid: Palabra; 2005.
86. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Aldea M, Serrano B, Valencia S, et al. Human papillomavirus and related diseases report 2015 [internet]. Barcelona: ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre); 2016. Disponible en: <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>
87. Suba EJ, Raab SS. HPV vaccination: waiting for evidence of effectiveness. *Lancet*. 2010;375:639-40.
88. Baldur-Felskov B, et al. Early impact of human papillomavirus vaccination on cervical neoplasia - nationwide follow-up of young Danish women. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106:djt460.
89. Gertig DM, et al. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med*. 2013;11:227.
90. Hariri S, et al. Reduction in HPV 16/18-associated high grade cervical lesions following HPV vaccine introduction in the United States-2008-2012. *Vaccine*. 2015;33:1608-11.
91. Vink MA, et al. Clinical progression of high-grade cervical intraepithelial neoplasia: estimating the time to preclinical cervical cancer from doubly censored national registry data. *Am J Epidemiol*. 2013;178:1161-9.
92. McCredie MR, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2008;9:425-34.
93. Cervical Cancer Inquiry. *New Zealand Nursing Forum*. 1988;16:5-6.
94. Schiffman M, Rodríguez AC. Heterogeneity in CIN3 diagnosis. *Lancet Oncol*. 2008;9:404-6.

95. Vink MA, et al. La progresión clínica de alto grado neoplasia intraepitelial cervical: la estimación del tiempo para el cáncer cervical preclínica a partir de datos del registro nacional doblemente censurados. *Am J Epidemiol*. 2013;178:1161-9.
96. Darragh TM, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *J Low Genit Tract Dis*. 2012;16:205-42.
97. Jemal A, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus(HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105:175-201.
98. Neuzil KM, et al. Immunogenicity and reactogenicity of alternative schedules of HPV vaccine in Vietnam: a cluster randomized noninferiority trial. *J Am Med Ass*. 2011;305:1424-31.
99. Rodríguez-Rieiro C, Aragonés N, Pollan M, López-Abente G, Pérez-Gómez B. Temporal trends of cervical cancer mortality rates among regions in Spain: 1975-2004. *Med Clin (Barc)*. 2009;Jun 13;133(2):41-6. doi: 10.1016/j.medcli.2008.11.034.
100. Martínez González MA. Sobre la vacuna del papiloma. *Diario de Navarra*. 2009; 26 de febrero.
101. Jena AB, Goldman DP, Sealbury SA. Incidence of sexually transmitted infections after human papillomavirus vaccination among adolescent females. *JAMA Intern Med*. 2015;175(4):617-23.
102. Bednarczyk RA, Davis R, Ault K, Orenstein W, Omer SB. Sexual activity-related outcomes after human papillomavirus vaccination of 11- to 12-year-olds. *Pediatrics*. 2012;130(5):798-805.
103. Mollers M, King AJ, Knol M, Scherpenisse M, Meijer CJ, van der Klis FR, et al. Effectiveness of human papillomavirus vaccine against incident and persistent infections among young girls: results from a longitudinal Dutch cohort study. *Vaccine*. 2015;33:2678-83.
104. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human papillomavirus and related cancers in world. Summary Report [internet]; 2010. Disponible en: <http://www.who.int/hpvcentre>
105. Gertig DM, et al. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med*. 2013;11:227.
106. Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A, Herrero R, Porras C, et al. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:1444-51.
107. Safaeian M, et al. Cross-protective vaccine efficacy of the bivalent HPV vaccine against HPV31 is associated with humoral immune responses: results from the Costa Rica Vaccine Trial. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9(7):1399-406.
108. Noronha AS, Markowitz LE, Dunne EF. Systematic review of human papillomavirus vaccine coadministration. *Vaccine*. 2014;32:2670-4.
109. Ferris D, et al. Long-term study of a quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Pediatrics*. 2014;134:e657-e665.
110. Naud PS, et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10:2147-62.
111. Rowhani-Rahbar A, et al. Longer term efficacy of a prophylactic monovalent human papillomavirus type 16 vaccine. *Vaccine*. 2009;27:5612-9.
112. Castle PE, et al. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis*. 2005;191:1808-16.
113. Franceschi S, et al. Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. *Int J Cancer*. 2006;119:2677-84.
114. Naud PS, Roteli-Martins CM, DeCarvalho NS, Teixeira JC, de Borja PC, Sanchez N, et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(8):2147-62.

115. Arnheim-Dahlstrom L, Pasternak B, Svanstrom H, Sparen P, Hviid A. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunization of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ*. 2013;347:f5906.
116. Scheller NM, Svanstrom H, Pasternak B, Arnheim-Dahlstrom L, Sundstrom K, Fink K, et al. Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. *JAMA*. 2015;313(1):54-61.
117. Little DT, Ward HRG. Adolescent premature ovarian insufficiency following human papillomavirus vaccination: a case series seen in general practice. *J Inv Med High Imp Case Rep*. 2014;1-12. doi: 10.1177/2324709614556129.
118. Colafrancesco S, Perricone C, Tomljenovic L, Shoenfeld Y. Human papilloma virus vaccine and primary ovarian failure: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *Am J Reprod Immunol*. 2013;70:309-16.
119. Grimaldi-Bensouda L, Guillemot D, Godeau B, Benichou J, Lebrun-Frenay C, Papeix C, et al. Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects. *J Int Med*. 2014;275:398-408.
120. Jena AB, Goldman DP, Sealbury SA. Incidence of sexually transmitted infections after human papillomavirus vaccination among adolescent females. *JAMA Intern Med*. 2015;175(4):617-23.
121. Bednarczyk RA, Davis R, Ault K, Orenstein W, Omer SB. Sexual activity-related outcomes after human papillomavirus vaccination of 11- to 12-year-olds. *Pediatrics*. 2012;130(5):798-805.
122. Little DT, Ward HRG. Adolescent premature ovarian insufficiency following human papillomavirus vaccination: a case series seen in general practice. *J Inv Med High Imp Case Rep*. 2014. doi:10.1177/2324709614556129.
123. Colafrancesco S, Perricone C, Tomljenovic L, Shoenfeld Y. Human papilloma virus vaccine and primary ovarian failure: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *Am J Reprod Immunol*. 2013;70:309-16.