



## Virus del papiloma humano y adolescencia

Selene Sam Soto,\* Alejandro Ortiz de la Peña y Carranza,\*\* Josefina Lira Plascencia\*\*\*

Nivel de evidencia: III

### RESUMEN

La infección causada por el virus del papiloma humano se ha incrementado de forma alarmante en los últimos años. Las tasas de mayor prevalencia son en adolescentes y mujeres jóvenes, lo que refleja cambios en el comportamiento sexual asociados con factores biológicos del desarrollo en la adolescente. Las adolescentes que se inician tempranamente en la actividad sexual tienen mayor riesgo de padecer lesiones precursoras y cáncer cérvico-uterino. Existen adolescentes con circunstancias especiales, donde no debe retrasarse la toma temprana de citología cervical y en quienes es importante iniciar consultas y revisiones periódicas con un enfoque preventivo. El cáncer del cuello uterino puede evitarse cuando el diagnóstico y el tratamiento de las lesiones precursoras se establece tempranamente. A pesar de los esfuerzos realizados en materia de educación sexual basada en el "sexo seguro", con el uso correcto del preservativo, no se ha logrado disminuir la incidencia de las infecciones por virus del papiloma humano en las adolescentes. Si bien es mejor que nada, el uso del preservativo no es 100% confiable. Los estudios realizados demuestran que su uso correcto y consistente ofrece una protección en contra del virus del papiloma humano sólo de 70%. En México se reporta una proporción global de uso efectivo del preservativo de 24.6%. Es claro que el médico que ofrece atención a las adolescentes desempeña un papel fundamental en su educación sexual. La clave en la prevención futura del cáncer cervical y sus lesiones precursoras pudiera ser la vacunación.

**Palabras clave:** virus del papiloma humano, VPH, adolescencia, prevención.

### ABSTRACT

Infection with human papillomavirus has increased dramatically in recent years. The highest prevalence rates are among adolescents and young women, reflecting changes in sexual behavior associated with biological factors in adolescent development. Adolescents who begin sexual activity early are at greater risk of precursor lesions and cervical cancer. There are adolescents with special circumstances, where no early decision should be delayed cervical cytology and in whom it is important to initiate consultations and periodic reviews with a preventive approach. Cervical cancer can be avoided when the diagnosis and treatment of precursor lesions is early. Despite efforts at sex education based on «safe sex» with the correct use of condoms has not been able to reduce the incidence of infections with human papillomavirus in adolescents. While better than nothing, condom use is not 100% reliable. Studies show that consistent and correct use provides protection against the human papillomavirus only 70%. In Mexico, reported an overall ratio of actual use of condoms from 24.6%. It is clear that the physician who provides care for adolescents plays a fundamental role in sex education. The key to future prevention of cervical cancer and its precursor lesions could be the vaccination.

**Key words:** human papillomavirus, HPV, adolescence, prevention.

### RÉSUMÉ

L'infection par le virus du papillome humain a augmenté de façon spectaculaire ces dernières années. Le plus haut taux de prévalence sont parmi les adolescents et les jeunes femmes, reflétant les changements dans les comportements sexuels associés à des facteurs biologiques dans le développement des adolescents. Les adolescents qui commencent une activité sexuelle précoce sont plus à risque de lésions précancéreuses et du cancer du col utérin. Il y a des adolescents avec des circonstances spéciales, où aucune décision anticipée devrait être retardée cytologie cervicale et dans lesquelles il est important d'engager des consultations et des examens périodiques avec une approche préventive. Cancer du col de l'utérus peut être évité lorsque le diagnostic et le traitement des lésions précancéreuses sont précoce. Malgré les efforts déployés à l'éducation sexuelle basée sur «safe sex» avec l'utilisation correcte du préservatif n'a pas été en mesure de réduire l'incidence des infections par le virus du papillome humain chez les adolescents. Bien mieux que rien, l'utilisation du préservatif n'est pas fiable à 100%. Des études montrent que l'utilisation correcte et régulière assure une protection contre le virus du papillome humain seulement 70%. Au Mexique, a rapporté un ratio global de l'utilisation effective des préservatifs, passant de 24,6%. Il est clair que le médecin qui fournit des soins pour les adolescents joue un rôle fondamental dans l'éducation sexuelle. La clé de la prévention future de cancer du col utérin et de ses lésions précurseurs pourrait être la vaccination.

**Mots-clés:** Virus du papillome humain, le VPH, l'adolescence, la prévention.

## RESUMO

A infecção com o vírus do papiloma humano tem aumentado dramaticamente nos últimos anos. As maiores taxas de prevalência são entre adolescentes e mulheres jovens, refletindo mudanças no comportamento sexual associada a fatores biológicos no desenvolvimento do adolescente. Adolescentes que iniciam a atividade sexual precoce têm um risco maior de lesões precursoras e do câncer cervical. Existem adolescentes com circunstâncias especiais, onde qualquer decisão antecipada deve ser adiada citologia cervical e em quem é importante para iniciar as consultas e exames periódicos com uma abordagem preventiva. Câncer de colo do útero pode ser evitado quando o diagnóstico e tratamento das lesões precursoras é cedo. Apesar dos esforços de educação sexual baseado em «sexo seguro» com o uso correto de preservativos não tem sido capaz de reduzir a incidência de infecções com o vírus do papiloma humano nos adolescentes. Embora melhor do que nada, o uso de preservativos não é 100% confiável. Estudos mostram que o uso consistente e correto fornece proteção contra o vírus do papiloma humano apenas 70%. No México, informou uma taxa global de utilização efetiva de preservativos de 24,6%. É claro que o médico que presta atendimento para adolescentes desempenha um papel fundamental na educação sexual. A chave para a prevenção futura de câncer cervical e suas lesões precursoras pode ser a vacinação.

**Palavras chave:** Papilomavírus humano, HPV, adolescência, prevenção.

**L**a epidemia de infecciones de transmisión sexual está proliferando en nuestro país y en todo el mundo, alcanzando en la actualidad una proporción sin precedentes. La infección causada por el virus del papiloma humano se ha incrementado de forma alarmante sólo en los últimos 20 años y las tasas de mayor prevalencia son en adolescentes y mujeres jóvenes, con incremento en los casos de lesiones intraepiteliales en este grupo, lo que pudiera reflejar cambios en el comportamiento de mayor riesgo asociados con los factores biológicos del desarrollo en la adolescente.

El comportamiento en la adolescencia puede tener repercusiones durante toda la vida, el exceso de información sexual, la mayor libertad y el desconocimiento de las consecuencias de una actividad sexual sin protección llevan a los adolescentes a incurrir en prácticas de riesgo para la salud. De ahí que la atención primaria de la salud de la adolescente nos exija a los médicos en contacto, mayor conocimiento de los aspectos epidemiológicos, clínicos,

terapéuticos y preventivos de los principales problemas del aparato genital inferior, incluida la infección del virus del papiloma humano y sus problemas, lo que constituye una parte fundamental en las políticas públicas en materia de salud sexual.

## GENERALIDADES

Mucho se ha avanzado en el estudio del virus del papiloma humano y su biología. En la actualidad está claro que desde el punto de vista biológico y epidemiológico, es causa del cáncer de cuello uterino, la mayor parte de los cánceres de vagina, ano y en menor proporción de vulva, pene y orofaringe; también se ha relacionado con el cáncer de conjuntiva y piel no melanoma.

Los virus del papiloma humano contienen ADN, son mucosotrópicos y cutaneotrópicos provistos de un genoma circular de aproximadamente 8,000 pares de bases y una cápside o cápsula viral icosáédrica compuesta por dos proteínas L1 y L2. Estos virus atacan a las células de la capa basal de la epidermis o la mucosa en donde se establece un reservorio viral y se multiplican en el núcleo de las células y algunas variedades se integran en el ADN del huésped, lo que puede ocasionar la transformación maligna de la célula. Se conocen más de 100 tipos virales diferentes, clasificados en: bajo, intermedio y alto riesgo de acuerdo con su capacidad de progresión oncogénica; de estos, 30 a 40 tipos infectan la región anogenital.<sup>1</sup>

Los tipos 16 y 18 son los responsables de 70% de los cánceres de cuello uterino, vagina y ano y de 30 a 40% de los cánceres de vulva; también se ha relacionado con el cáncer de pene y orofaringe (tumores de amigdala y del anillo de Waldeyer). Los tipos 6 y 11 son causantes de la

\* Médico adscrito a la Clínica de la Adolescencia, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

\*\* Presidente de la Asociación Mexicana de Colposcopia y Patología Cervical.

\*\*\* Coordinadora de la Clínica de la Adolescencia. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

Correspondencia: Dra. Selene Sam Soto. Clínica de la Adolescencia. Instituto Nacional de Perinatología. Montes Urales 800, México 11000, DF.

Recibido: 31 de agosto, 2010. Aceptado: febrero, 2011.

Este artículo debe citarse como: Sam-Soto S, Ortiz de la Peña-Carranza A, Lira-Plascencia J. Virus del papiloma humano y adolescencia. Ginecol Obstet Mex 2011;79(4):214-224.

papilomatosis laríngea recurrente, lesiones conjuntivales y de 90% de las verrugas genitales. Los órganos más susceptibles de infección con potencial de transformación maligna son el cuello uterino (zona de transformación) y la línea pectínea del canal anal, que es una región de transición epitelial parecida a la encontrada en el cuello uterino.<sup>2,3</sup>

Los determinantes conocidos de progresión a cáncer son: tipo viral oncogénico, persistencia de la infección y quizá la carga viral por unidad celular, factores genéticos, el sistema inmune del paciente, virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y otras enfermedades asociadas y medicamentos que causen inmunosupresión que favorecen su degeneración. Otros factores de riesgo y probables de progresión son el uso prolongado de anticonceptivos orales, la co-infección por *Chlamydia trachomatis*, el consumo de tabaco, alcohol, drogas y el déficit nutricional, frecuente en adolescentes (dietas deficientes en frutas y verduras).<sup>4</sup> Un estudio reportó que la infección por herpes tipo 2 es un predictor independiente de infección por virus del papiloma humano, probablemente por la inflamación asociada a la infección que contribuye al riesgo de adquirir el virus del papiloma humano; sin embargo, la sola infección por herpes puede reflejar actitudes de riesgo.<sup>5</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

En las adolescentes existen muchas dificultades para conocer con exactitud la prevalencia de las diferentes infecciones de transmisión sexual porque son menores de edad, no acuden al médico y si acuden, no se reporta ni se lleva un registro adecuado de su atención. Además, la edad dificulta la toma de muestras biológicas y en la mayoría de los casos los datos se obtienen de encuestas. De acuerdo con un estudio reciente del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) la infección por virus del papiloma humano es la más frecuente, con una prevalencia de 18%. Los grupos de adolescentes más afectados en este estudio fueron las afro-americanas (48%) seguido de las blancas (20%).<sup>6</sup> Otro estudio realizado por la National Health and Nutrition Examination Survey con 838 adolescentes entre 14 y 19 años, reportó una prevalencia de infecciones de transmisión sexual de 40% y la de virus del papiloma humano representó 13% de los casos, una de cada cinco mujeres tenía un tipo viral de alto riesgo. Otras infecciones de transmisión sexual

encontradas por orden de frecuencia fueron: *Chlamydia*, tricomonas y herpes genital.<sup>7</sup>

La dificultad en el registro de los casos de infección por virus del papiloma humano y cáncer cérvico-uterino en el grupo de 12 a 18 años limita conocer la epidemiología en este grupo; sin embargo, los bajos porcentajes de cáncer cervical invasor en adolescentes, aun en aquellas con lesiones de alto grado, demuestran que la progresión a cáncer es rara. La incidencia de cáncer cervical invasor empieza y se incrementa a partir de los 25 años de edad, lo que obliga a un enfoque más agresivo a partir de esta edad.<sup>8-10</sup>

Cuando se compara a México con diferentes países del mundo, se demuestra un patrón similar, considerándose a las adolescentes un grupo de riesgo. En México, la frecuencia de la infección por virus del papiloma humano es variable. Sánchez-Alemán, en una población de estudiantes universitarios, reporta una prevalencia en uno y otro sexo de 14.4% con predominio en mujeres. En sexoservidoras del estado de Morelos la prevalencia fue de 43%. En adolescentes sexualmente activas con infección subclínica detectada por PCR, la frecuencia encontrada es de 20%, con incremento del riesgo a 50-60% cuando tienen o han tenido varias parejas sexuales.<sup>8</sup> Muñoz y colaboradores examinaron la incidencia en mujeres que inicialmente tenían citología normal y virus del papiloma humano negativo; esta incidencia fue mayor en adolescentes entre los 15 y 19 años, con una incidencia acumulada de 17% al año y de 35.7% a los tres años.<sup>9</sup>

Lazcano, en el 2001, demostró un pico máximo de presentación en mujeres menores de 25 años, reportando una prevalencia de 16.7% de ADN-VPH en este grupo de edad. El estudio se realizó en 1,340 mujeres mexicanas con vida sexual activa por medio de la prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR). Esta prevalencia disminuyó rápidamente a 3.7% entre mujeres entre 35 y 44 años, con un nuevo incremento de 12.3% entre los 45 y 54 años y de 23% en mujeres de 65 años o más. La prevalencia en general de virus del papiloma humano fue 12.8% en mujeres menores de 35 años, 7.1% entre los 35 y 54 años y 19.3% en mujeres de 55 años o mayores. Los predictores de detección de virus del papiloma humano en este estudio fueron: el número de parejas sexuales, considerándose que dos parejas sexuales incrementan tres veces el riesgo de adquirir la infección, riesgo que no se incrementa con más parejas sexuales.<sup>10</sup>

## VULNERABILIDAD EN ADOLESCENTES

Además de los grandes cambios físicos, emocionales y psicosociales a los que se enfrenta la mujer adolescente existen también conductas de alto riesgo para la salud. Los altos porcentajes de virus del papiloma humano reportados en adolescentes estudiadas quizás se atribuyan al comportamiento sexual, vulnerabilidad biológica o ambas, con mayor riesgo durante los primeros tres años de vida sexual activa. La actividad sexual se incrementa con la edad, desde casi nula a los 12 años a 46% en mujeres de 19 años y 54% en hombres de la misma edad. La mujer adolescente puede adquirir la infección tempranamente, si inicia relaciones sexuales en los primeros 18 meses posteriores a la menarca.<sup>11</sup>

En México, en una encuesta realizada en 1999 para el programa Gente Joven, la edad promedio de la primera relación sexual fue de 15.2 años en hombres y 15.3 años en mujeres, en el grupo de 13 a 19 años de edad.<sup>12</sup> En el 2000, el Instituto Mexicano de la Juventud reportó que 60% de los hombres y 51% de las mujeres del grupo de 15 a 29 años de edad eran sexualmente activos.<sup>13</sup> En una encuesta realizada en Cuernavaca, Morelos, en el 2001 que incluyó jóvenes de 16 años o más (93% menores de 26 años de edad) se encontró que 69.9% de los hombres y 45.8% de las mujeres eran sexualmente activos, lo que incrementó el riesgo de infección fue el mayor número de compañeros sexuales, calculándose que cada nueva pareja sexual aumenta diez veces el riesgo. Tener un compañero sin circuncidado y el uso inconstante o inadecuado del preservativo aumentan el riesgo de transmisión.<sup>14</sup>

La mujer adolescente tiene, además, factores biológicos que predisponen a la infección, como: la inmadurez del sistema inmunológico, una gran evolución glandular en el cuello uterino (ectropión) con una metaplasia escamosa muy activa, la inadecuada producción de moco cervical favorecida por los ciclos anovulatorios, etc.

La transmisión viral es, en la mayoría de los casos, por actividad sexual aunque también existen otras formas de transmisión menos frecuentes, como la auto o heteroinoculación. En infecciones del cuello uterino se cree necesario el contacto sexual ya que se requiere el acceso del virus a través de microabrasiones en el epitelio mucoso o escamoso producidas durante éste. El virus del papiloma humano puede también transmitirse por contacto piel-piel, piel-mucosa, mucosa-mucosa e infectar otros sitios, como

los genitales externos. En niñas y en mujeres pre-púberes sin actividad sexual activa los informes sobre el mecanismo de transmisión son contradictorios, siempre debe indagarse la posibilidad de abuso sexual sin importar la edad; sin embargo, existe la posibilidad de otras formas de transmisión, como a través de las manos o de juguetes sexuales, por lo que los adolescentes que tienen otras prácticas sexuales aún sin tener penetración y a pesar del uso del preservativo pueden adquirir la infección en la piel no cubierta.<sup>15,16</sup> También se han detectado lesiones en genitales en mujeres que nunca han tenido coito, lo que apoya la existencia de otras formas de transmisión, como la auto y heteroinoculación o la vía perinatal durante el parto vaginal o, menos frecuente, durante la cesárea.<sup>15</sup>

Pese a ser considerada una alteración de gravedad menor con regresión espontánea hasta en 80% de los casos, las lesiones cervicales por virus del papiloma humano en mujeres adolescentes tienen una significación clínica relevante. No puede olvidarse que son mujeres con riesgo relativo aumentado a desarrollar lesiones intraepiteliales de alto grado, en comparación con la población normal. El riesgo de progresión observado en el caso de las lesiones de alto grado en adolescentes después de 2 a 4 años es de 15 a 25%. La neoplasia intraepitelial se ha incrementado en los últimos años entre adolescentes sexualmente activas de acuerdo con los resultados de Acladious (2000). Destacan las alteraciones de alto grado con tasas comparables a las observadas en la población adulta (13/1000, 12/1000);<sup>16</sup> sin embargo, la progresión de lesiones de alto grado en la adolescencia a cáncer es muy baja comparada con la mujer adulta. Simir y sus colaboradores (2002) observaron una prevalencia de alteraciones citológicas en adolescentes de 29% y mayor frecuencia de LEIBG y ASCUS con una clara tendencia al aumento continuo en adolescentes sexualmente activas.<sup>17</sup>

La adolescente con inmunosupresión corre un riesgo especial de adquirir el virus del papiloma humano. Sus efectos en el sistema inmunitario aceleran la infección en el huésped y las lesiones causadas en estas pacientes son frecuentemente más difíciles de tratar porque la persistencia y progresión son muy altas.<sup>18</sup> El riesgo de carcinoma vulvar y anal en las receptoras de un trasplante renal y en síndrome de inmunodeficiencia humana es mucho mayor que en las mujeres sanas. Se calcula que incluso 50% de las pacientes seropositivas tienen una lesión neoplásica cervical. La estrategia para detectar patología cervical

en la mujer infectada con VIH es controversial. El American College of Obstetrics and Gynecology recomienda citologías semestrales. El CDC recomienda citologías anuales cuando la muestra es adecuada.<sup>19</sup> Nosotros recomendamos realizar en toda adolescente con VIH positivo, citología cervical (considerar la citología anal de acuerdo con los antecedentes), colposcopia semestral y búsqueda intencional de otras infecciones de transmisión sexual porque con frecuencia la conducta en las adolescentes es más arriesgada, lo que justifica estudios más extensos y exhaustivos de detección.

## ABORDAJE DIAGNÓSTICO

En la mayoría de los casos, los condilomas acuminados son asintomáticos, pero pueden causar prurito, ardor o dispareunia. Cuando existe duda en el diagnóstico debe tomarse biopsia. Estudios controlados con placebo muestran la remisión de las lesiones sin tratamiento en un lapso de tres meses hasta en 40% de los casos, desafortunadamente algunas mujeres adolescentes son susceptibles de recurrencia y progresión de la enfermedad. En niñas y adolescentes los condilomas perianales se encuentran aún sin el antecedente de coito anal; sin embargo, es importante buscar de forma intencionada signos de abuso sexual y deben documentarse datos importantes, como el tiempo de evolución, tipo de resolución del parto, lesiones similares en familiares y contactos, etc.<sup>20</sup>

### a) *Citología cervical*

Ferguson, en 1961, fue el primero en demostrar la importancia de la obtención periódica de la citología en adolescentes sexualmente activas.<sup>21</sup> En su estudio, 5% de los resultados citológicos alterados eran de mujeres menores de 19 años, desde entonces se han publicado varios estudios que confirmaron la importancia del estudio de escrutinio en adolescentes. Estudios en adolescentes han demostrado que el índice de citologías cervicales anormales es variable y va de 3 a 17% según el criterio de inclusión. Tradicionalmente se ha recomendado iniciar la citología convencional un año después de haber iniciado relaciones sexuales y cada dos años si la citología es en base líquida; sin embargo, a pesar de la alta frecuencia de infecciones por virus del papiloma humano y del incremento de la neoplasia intraepitelial cervical en los últimos años en mujeres adolescentes sanas con sistema inmune

intacto, la infección por virus del papiloma humano y las lesiones de bajo grado tienen una tasa de resolución espontánea hasta de 80% de los casos, durante el primer o segundo año.<sup>22</sup>

El estudio de la historia natural del virus del papiloma humano con pruebas moleculares ha demostrado que el tiempo promedio requerido para la aparición de una lesión detectable clínicamente es de 13 meses. Los estudios longitudinales con pruebas moleculares negativas en adolescentes que adquirieron la infección han demostrado que se requieren, cuando menos, 36 meses para llegar a tener una lesión intraepitelial de alto grado. Aunado a lo anterior está el cáncer cervical en mujeres menores de 21 años, que es excepcional; por esto en la actualidad y de acuerdo con evidencias (ATLS Triage study ASCUS/ LSIL) y recomendaciones de la Sociedad Americana de Cáncer (American Cancer Society) se recomienda iniciar las pruebas de escrutinio tres años después de la primera relación sexual.<sup>23,24,25</sup>

Debido a la naturaleza de las lesiones cervicales detectadas en adolescentes no podríamos proponer una modificación del límite inferior de edad para las pruebas de escrutinio, aunque sí tendríamos que recordar que aunque el riesgo de cáncer de cuello uterino es bajo, las adolescentes que se inician tempranamente en la actividad sexual corren mayor riesgo de padecer, eventualmente, lesiones precursoras y cáncer en un intervalo relativamente corto en la edad adulta. Además, existen adolescentes con circunstancias especiales en donde no debe retrasarse la citología cervical temprana, como en la adolescente con antecedente de abuso sexual, enfermedades que afectan el sistema inmunológico (SIDA, diabetes juvenil, lupus eritematoso sistémico, desnutrición, etc.), pacientes en tratamiento inmunosupresor (trasplante renal, corticoides, etc.) o adolescentes con conductas de riesgo en quienes es importante iniciar consultas y revisiones periódicas con un enfoque preventivo. El cáncer de cuello uterino puede evitarse cuando el diagnóstico y el tratamiento de las lesiones precursoras se realiza en forma temprana.

El advenimiento de la citología de base líquida y las pruebas moleculares para la detección del virus del papiloma humano, han cambiado los lineamientos de tamizaje y abordaje de las pacientes con citología cervical anormal y se incluyen ciertas recomendaciones específicas en la adolescencia. Es importante que la comunidad médica en contacto con adolescentes incorpore a la práctica clínica

diaria, las siguientes recomendaciones, de acuerdo con la terminología de la clasificación de Bethesda (2001):<sup>23-25</sup>

- 1.** En el caso de una citología con ASCUS (células escamosas atípicas de significado no determinado) el método tradicional en la mujer adulta se aplica también a la adolescente; es decir, se recomienda repetir la citología cervical o prueba de ADN a los seis meses. Si persiste ASCUS la paciente se refiere a colposcopia.
- 2.** Las células glandulares atípicas representan un mínimo porcentaje de las citologías anormales en la adolescencia. Deben revisarse todas las citologías y biopsias realizadas antes de un procedimiento escisional. Tradicionalmente, en caso de una anormalidad endometrial por citología, se realiza biopsia endometrial. En la adolescente es muy improbable que se trate de un cáncer de endometrio y es importante tomar en cuenta que en adolescentes obesas o con enfermedades que produzcan estados de anovulación crónica, existe mayor riesgo de hiperplasia endometrial. Es frecuente encontrar células endometriales en la citología de adolescentes tratadas con anticonceptivos orales por sangrado uterino irregular. En caso de anormalidades endometriales en la adolescencia, la conducta terapéutica debe individualizarse y valorar el tratamiento hormonal como primera elección.
- 3.** En adolescentes con lesiones cervicales intraepiteliales de bajo grado por citología (LEIBG ó NIC 1), en la actualidad la colposcopia tiende a retrasarse. La conducta adecuada es repetir la citología a los seis meses o realizar una prueba de ADN a los 12 meses. Si la citología es normal en dos ocasiones, el seguimiento por citología será anual.
- 4.** En citologías con lesión escamosa intraepitelial cervical de alto grado (LEIAG ó NIC 2 y NIC 3) y biopsia dirigida negativa se recomienda repetir la citología a los seis meses. El grupo de adolescentes es el único en el que se aprueba sólo observación sin tratamiento en caso de NIC 2 confirmada por biopsia, porque la resolución espontánea es incluso de 50% de los casos y el riesgo de cáncer invasor es excepcional. Esta conducta solo debe reservarse para adolescentes confiables y con sistema inmunológico intacto. En NIC 3 confirmada por biopsia se da tratamiento de acuerdo con los lineamientos establecidos.

#### **b) Colposcopia-biopsia dirigida**

La colposcopia es un excelente método para especificar la localización, la extensión de la lesión y para la ori-

tación de la toma de biopsia dirigida para confirmar el grado de la lesión. Está indicada en adolescentes con lesiones cervicales intraepiteliales de alto grado por citología. En caso de lesiones de bajo grado, su realización es motivo de controversia, esto debido a que en caso de confirmarse una lesión de bajo grado debe preferirse el tratamiento conservador, con seguimiento periódico por citología. En la mayoría de los casos la lesión será eliminada por el sistema inmunológico, siempre y cuando éste se encuentre intacto. Nosotros consideramos conveniente individualizar el caso de acuerdo con los riesgos potenciales, valorar la confirmación de la lesión, su extensión y determinar los factores de riesgo de persistencia y progresión de las lesiones. En caso de lesiones confirmadas por virus del papiloma humano en adolescentes creemos importante ofrecer una extensa asesoría e instrucción acerca del tipo y extensión de la lesión, sobre la evolución natural de la enfermedad, la probabilidad de recurrencia, las opciones terapéuticas, su relación con otras infecciones de transmisión sexual, con ciertos cánceres y su potencial transmisible. Éste es el momento ideal de insistir en las medidas de protección y prevención, mejorar los hábitos de higiene, alimentación y asesorar acerca de cuáles son las conductas de riesgo.

#### **c) Biología molecular**

Puesto que la coexistencia del virus del papiloma humano no significa infección ni lesión y que especialmente en las mujeres jóvenes la mayor parte de las infecciones son transitorias y que es muy probable que la positividad de la prueba del ADN del virus del papiloma humano desaparezca con el tiempo, no está indicado realizar determinación de ADN de virus del papiloma humano en adolescentes. La estrategia de la Secretaría de Salud a través del Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva, es que en mujeres menores de 25 años se debe realizar sólo citología y ser conservador con los resultados y dejar como primer paso la detección de ADN-VPH en mujeres mayores de 30 años. Si es positiva a virus de alto riesgo se realizará citología cervical, de ser anormal se realizará colposcopia. La tipificación viral en los casos de abuso sexual permite precisar si la infección fue ocasionada por un tipo genital o cutáneo; sin embargo, el tipo viral específico no comprueba el modo de transmisión, no es indicador de abuso sexual y no sirve para identificar al agresor.

## CONDUCTA TERAPÉUTICA

Entre lo más prescrito para tratar a pacientes con condilomas acuminados está el imiquimod, con una tasa de éxito hasta de 80%, la crema de 5 fluorouracilo (5 FU) ha demostrado también buenos resultados, sobre todo en niñas más pequeñas, con una eficacia hasta de 90%. La podofilina tiene la ventaja de ser más barata; sin embargo, la eficacia es menor y varía de 50 a 80%. El ácido tricloroacético se prescribe menos por el riesgo de quemadura y la necesidad de que lo aplique el médico; sin embargo, es de gran utilidad en la adolescente embarazada, porque la podofilina y el 5 fluorouracilo son tóxicos durante el embarazo. Los tratamientos aplicados por la propia paciente solo deben prescribirse en adolescentes confiables y debe explicarse ampliamente la forma de aplicación. Cuando la lesión es persistente o avanza a pesar del tratamiento en un lapso de seis meses, debe realizarse una biopsia y descartar estados de inmunosupresión. Debe analizarse la posibilidad de un tratamiento quirúrgico, como el láser, ideal para adolescentes porque es un método más preciso, destruye menos tejido sano y puede dirigirse a sitios de difícil acceso; en nuestro medio, el costo es una desventaja. Otras alternativas son la electro-disección o la crioterapia.<sup>23</sup> En las adolescentes con lesiones perianales recurrentes está indicada la anoscopia y anoscopia de alta resolución. El seguimiento debe ser a largo plazo por el conocido riesgo de recurrencia y el desconocido riesgo de progresión a cáncer.

El tratamiento de las infecciones cervicales por virus del papiloma humano siempre dependerá de los resultados de la colposcopia y la biopsia cervical. Si ésta confirma la infección por virus del papiloma humano sin displasia, las opciones serán: observación o ablación. En las adolescentes, muchas veces es difícil justificar la observación porque con frecuencia el seguimiento es poco confiable o las parejas infectadas no reciben tratamiento. La ablación en casos leves tampoco se justifica. La tendencia actual del tratamiento de pacientes con lesiones por virus del papiloma humano sin displasia es más conservador y opta por la observación con citología cervical cada seis meses. Si la lesión persiste, entonces está indicado el tratamiento. El método de tratamiento a utilizar busca, sobre todo, la preservación del potencial reproductivo de la adolescente. En caso de lesiones intraepiteliales de alto grado confirmado por biopsia y con un curetaje endocervical negativo,

debe contemplarse el tratamiento escisional, logrado con asa diatérmica o cilindro con láser, para evitar realizar escisiones muy extensas que pudieran poner en riesgo el futuro reproductivo de la paciente.

El proceso de tratamiento de la adolescente incluye, necesariamente, que no repita las prácticas sexuales de riesgo que causaron la infección. En esta etapa de la vida de la mujer, y del hombre adolescentes, es de gran importancia la consejería que les advierta del riesgo de contagio, a pesar de no haber lesiones evidentes en la pareja. Debe fomentarse el uso obligado del preservativo, que la pareja acuda al médico cuando adviertan la existencia de lesiones visibles en el área genital, promover que los jóvenes se alejen del tabaquismo, las adicciones y, en general, de las conductas de riesgo. También son importantes la asesoría psicosocial desde el momento del diagnóstico y la educación para el aprendizaje de todo lo relacionado con la anticoncepción, autocuidado, sexualidad responsable y proyectos de vida.

## PREVENCIÓN PRIMARIA

### a) *Educación sexual*

A pesar de los esfuerzos realizados en materia de educación sexual, con base en la enseñanza de lo que significa el “sexo seguro” mediante el uso correcto del preservativo, no se ha logrado disminuir la incidencia de infecciones por virus del papiloma humano en las adolescentes. El condón sólo protege el área que exclusivamente cubre, de ahí que no sea 100% confiable. La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) reporta que 1 de cada 250 preservativos está defectuoso, bien sea porque no se almacenaron o despacharon a la temperatura recomendada, lo que debilita la integridad de la goma de látex que es lo que hace que se rasgue o rompa. Está calculado que 8% de los preservativos se rompen o se salen en 7% de las veces.<sup>24</sup>

La efectividad del preservativo para prevenir la infección por virus del papiloma humano se desconoce. Los datos disponibles son inconsistentes y resulta imposible, desde el punto de vista ético y logístico, efectuar estudios clínicos controlados. La única fuente de evidencia disponible son los estudios observacionales y éstos implican mayor grado de sesgo, debido a que los participantes actúan según sus propias decisiones. Con frecuencia, la infección se manifiesta en forma intermitente y la protec-

ción completa del área genital es imposible; entonces, el contagio puede ocurrir por contacto entre las superficies epiteliales no cubiertas o por fomites, lo que dificulta su estudio. Por lo tanto, no es posible asegurar que los preservativos realmente ofrezcan una protección completa y disminuyan la incidencia de virus del papiloma humano. En México se reporta una baja proporción del uso efectivo del preservativo. Hernández-Girón determinó las principales características de comportamiento sexual en los hombres de la Ciudad de México y señaló una proporción global del uso del preservativo de 24.6% durante la última relación sexual (18.8% los usaron con parejas regulares y 62.5% con múltiples parejas).<sup>25,26</sup>

En un metanálisis de 20 estudios, Manhart y Koutsy indicaron que el preservativo no es efectivo contra la infección del virus del papiloma humano y enfermedades relacionadas, como: verrugas, neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y cáncer cérvico-uterino (CaCu); sin embargo, ningún estudio se diseñó, específicamente, para evaluar el uso del condón y no se estableció la secuencia temporal, que fueron limitantes importantes del estudio.<sup>25</sup> Winer y sus colaboradores realizaron un estudio prospectivo en 82 mujeres de 18 a 22 años de edad (estudiantes universitarias, nubiles o con actividad sexual en las dos semanas previas al estudio) y encontraron que las parejas que usaron preservativo en 100% de los coitos vaginales tuvieron menos probabilidad de contagio del virus del papiloma humano (70%); sin embargo, no hubo una protección completa.<sup>26</sup> Hogewoning y su grupo reportaron regresión de NIC I y II y desaparición del virus del papiloma humano por colposcopia en mujeres cuyas parejas utilizaron consistentemente el preservativo.<sup>27</sup> El Boletín de la Organización Mundial de la Salud (2004) establece que el uso consistente del preservativo no protege contra la infección por virus del papiloma humano pero sí contra NIC II y NIC III. Con estos datos puede concluirse que si bien es cierto que los preservativos parecen no prevenir todas las infecciones causadas por el virus del papiloma humano sí pueden disminuir la cantidad del virus transmitido y su uso de forma consistente parece importante para prevenir la infección persistente y aumentar la regresión de la enfermedad asociada con la infección por el virus del papiloma humano.<sup>28</sup>

El tema del sexo debe formar parte de cualquier valoración médica de una adolescente. Está claro que el médico que ofrece atención ginecológica a las adolescentes no

sólo debe proponer el uso del preservativo, sino desempeñar un papel fundamental en la educación sexual de las adolescentes. Es importante proporcionar una orientación precautoria y alentar a reflexionar sobre las consecuencias de sus propias conductas sexuales.

### **b) Vacunación**

La clave en la prevención futura del cáncer cervical y sus lesiones precursoras pudiera ser la vacunación contra la infección del virus del papiloma humano durante la adolescencia. Los próximos años serán determinantes para evaluar los resultados a largo plazo en adolescentes vacunadas, lo que pudiera crear la necesidad de realizar modificaciones a los criterios y lineamientos actuales. Se ha encontrado una buena aceptación de la vacuna. Lazcano Ponce y colaboradores encontraron que 83.6% de las madres de adolescentes aceptarían vacunar a sus hijas después de recibir información acerca de la utilidad de la vacuna profiláctica. La información completa y detallada de su aplicación es decisiva para una vacunación temprana, con una repercusión negativa mínima en el comportamiento del inicio de la vida sexual.<sup>29</sup>

En términos generales, existen dos tipos de vacunas, las profilácticas que están en uso desde hace muchos años y que una gran parte de la población ha recibido y que tienen por objetivo prevenir la infección primaria, induciendo anticuerpos neutralizantes. La inmunogenicidad se basa en la presentación al sistema inmunológico de epitópes de las cápsides virales vacías del virus del papiloma humano compuestas por la proteína L1, llamadas *virus-like particles* (VLP) o partículas similares a virus que no contienen ADN, por lo que no son infectantes y tienen la capacidad de producir títulos elevados de anticuerpos. Las vacunas terapéuticas en desarrollo tienen diferentes mecanismos de acción, como: eliminar células que expresen las proteínas E6 y E7 a través de linfocitos T citotóxicos y tienen como objetivo prevenir la progresión de la infección por virus del papiloma humano o de la lesión displásica, ya sea de alto o bajo grado, inducir regresión de la lesión intraepitelial y erradicar el cáncer cervical residual.<sup>30</sup>

En la actualidad se dispone de dos vacunas estrictamente profilácticas para la prevención del cáncer de cuello uterino escamoso y glandular; ambas han demostrado ser seguras y eficaces y prometen inmunidad a largo plazo.<sup>31-33</sup>

La vacuna cuadrivalente (*Gardasil*) actúa contra los tipos de virus del papiloma humano 6, 11, 16 y 18. Se

indica de los 9 a los 45 años en mujeres, y en hombres hasta los 26 años de edad. Tiene como coadyuvante 225 µg de hidroxisfosfato de aluminio amorfo. Sus estudios clínicos (FUTURE) reportan eficacia del 100% para los tipos 6, 11 (causantes de 90% de las verrugas) y 16, 18 de virus del papiloma humano (causantes de 70% del cáncer cérvico-uterino). Inicialmente, esta vacuna estaba indicada en individuos no mayores de 26 años de edad; sin embargo, recientemente se amplió su indicación hasta los 45 años.<sup>31</sup>

En estudios que comparan Gardasil con placebo, la vacuna previno 91% de los casos de infección persistente, enfermedad y lesiones precancerosas cérvico-uterinas, lesiones de los genitales externos y enfermedades vaginales y vulvares causadas por el virus del papiloma humano de los tipos 6, 11, 16 y 18 en mujeres de 24 a 45 años de edad. La eficacia de 91% demostrada en mujeres de 24 a 45 años de edad es comparable con los resultados observados en mujeres más jóvenes. En un estudio fase II de mujeres entre 16 y 23 años de edad, con un punto final similar (el protocolo 007), la vacuna logró una reducción de 96% en la incidencia de infección persistente, NIC o lesiones de los genitales externos.<sup>32</sup>

A los cinco años de aplicación de Gardasil, las concentraciones de anticuerpos en sangre para virus del papiloma humano 18, disminuyen a casi valores normales, por lo que se realizan estudios con una dosis de refuerzo (llamado reto inmunológico) en donde se ha observado gran incremento en los títulos de anticuerpos, lo que pudiera ser una prueba evidente que aún con bajas concentraciones de anticuerpos séricos, existe memoria inmunológica suficiente para producir anticuerpos ante la nueva presencia del mismo antígeno, incluso sin la aplicación de una dosis de refuerzo. Existe protección cruzada para el virus del papiloma humano 31 y 45 con una eficacia de 45% y sumando los tipos 31, 33, 45, 52, 58 una eficacia de 28%. En cuanto a seguridad, estudios efectuados en 21,464 mujeres demostraron buena tolerancia, con síntomas locales similares a los de la aplicación de otras vacunas, como dolor local, hinchazón, edema, prurito. Gardasil se aplica a los 0, 2 y 6 meses.<sup>33,34</sup>

Gardasil (vacuna tetravalente) ha demostrado su eficacia en hombres hasta de 26 años de edad, como lo demuestra Palefsky en Eurogin 2008, en eficacia por tipos: 6=88%, 11=93.4%, 16=78.7%, 18=96%.<sup>33</sup>

La vacuna bivalente (*Cervarix*) con los tipos de virus del papiloma humano 16 y 18, está indicada en mujeres de

10 a 55 años de edad, tiene como adyuvante ASO4 (500 µg de hidróxido de aluminio, 50 µg de monofosforil lípido). Es un polisacárido no tóxico derivado de una bacteria gramnegativa, que estimula el sistema inmunológico y activa directamente mecanismos inmunitarios decisivos, que confiere un efecto intenso para la producción de títulos elevados, sostenidos y eficaces de anticuerpos. Tiene protección cruzada contra otros tipos de virus del papiloma humano, como el 31 y 45, con lo que se incrementa a 80% la protección en contra de los tipos de virus del papiloma humano que producen el cáncer cérvico-uterino. También previene lesiones precancerosas de alto grado y cáncer de cuello uterino, vagina, vulva, y región perianal. Cuenta con estudios clínicos (PATRICIA) de más de 19,000 mujeres con 100% de eficacia para lesiones ocasionadas por virus del papiloma humano 16 y 18. Los estudios actuales reflejan una potente y sostenida respuesta inmunitaria desde su inicio hasta 7.3 años, manteniendo anticuerpos elevados hasta once veces los niveles adquiridos en una infección natural.<sup>34</sup>

Para conservar una protección efectiva contra la infección del virus del papiloma humano es necesario mantener concentraciones elevadas, sostenidas y eficaces de anticuerpos séricos y en secreciones cérvico-vaginales.<sup>35,36</sup>

Los estudios demuestran, a 5.5 años, que existe evidencia sostenida de protección cruzada contra los tipo 45 (78%) y 31 (60%), que son los tipos de virus del papiloma humano más frecuentes en el mundo, después del virus del papiloma humano 16 y virus del papiloma humano 18. Sus efectos adversos son mínimos, comparables con los de otras vacunas y en grupos control. Existe una base amplia de datos de seguridad en 30,000 mujeres; incluso en algunas que se embarazaron o estuvieron amamantando. La aplicación intramuscular de Cervarix es a los 0, 1 mes y 6 meses para tener el esquema completo.<sup>37-40</sup>

La Secretaría de Salud de México tiene entre sus planes ampliar el esquema de aplicación de las tres dosis recomendadas. Los títulos de anticuerpos obtenidos en niñas menores de 12 años (9 a 11 años) son más altos que en adolescentes y otros grupos de mayor edad, y tomando en cuenta que en estos grupos de edad aún no se han iniciado relaciones sexuales se ha propuesto aplicar en las escuelas un esquema inicial con dos dosis (0 y 6 meses) a los 9 años y una tercera dosis extendida a los 60 meses que tendría ventajas en su administración. La tercera dosis se aplicaría a los 14 años, edad previa al inicio de la vida sexual en la

mayoría de las adolescentes. La Secretaría de Salud considera que esta estrategia se aplicaría antes de que terminen la secundaria y este esquema 0, 6 y 60 meses ampliaría la cobertura de vacunación en un tercio. También es probable que con el tiempo los costos de las vacunas sean más accesibles, lo que las hará más costo-efectivas. Como medida de seguridad se seguirán vigilando las concentraciones de anticuerpos, lo que mostrará, si es necesario, adelantar la tercera dosis, sin riesgo de exponerlas a la infección. En tres provincias de Canadá se está llevando este esquema para determinar su inmunogenicidad y eficacia.<sup>37</sup>

## CONCLUSIONES

La infección por virus del papiloma humano puede aparecer en cualquier época de la vida de la mujer. El contagio durante la adolescencia asume características especiales diferentes. Es importante el diagnóstico y seguimiento adecuados en esta etapa de la vida para evitar las consecuencias a largo plazo. La tendencia actual en el tratamiento de lesiones en el cuello uterino durante la adolescencia es conservador; sin embargo, existen circunstancias especiales en donde no debe retrasarse la citología cervical temprana. El cáncer de cuello uterino puede evitarse con el diagnóstico y tratamiento oportunos de las lesiones precursoras. En materia de educación sexual en México, lamentablemente se reporta una baja proporción del uso efectivo del preservativo. El médico que atiende pacientes adolescentes no sólo debe proponer el uso del preservativo, sino desempeñar un papel fundamental en su educación sexual. Es importante proporcionar una orientación precautoria y alentar a reflexionar sobre las consecuencias de sus propias conductas sexuales. La clave en la prevención futura del cáncer cervical y sus lesiones precursoras pudiera ser la vacunación. No se han descrito efectos secundarios graves con la aplicación de las vacunas disponibles y se ha establecido que la inmunogenicidad provocada por la vacuna se sitúa por encima de la producida por la infección natural; sin embargo, aún faltan estudios para establecer la necesidad de dosis de refuerzo. La recomendación práctica es iniciar medidas preventivas en niñas preadolescentes y adolescentes que incluyan una adecuada educación sexual, la aplicación de vacunas profilácticas antes de iniciar las relaciones sexuales, el uso adecuado y consistente del preservativo, la detección temprana y el tratamiento adecuado de las

lesiones cervicales producidas por la infección por el virus del papiloma humano que incluya una adecuada consejería dirigida a evitar las prácticas sexuales de riesgo que causaron la infección, así como mejorar los hábitos de higiene, alimentación y evitar las conductas de riesgo. Éste es el momento ideal para insistir en la necesidad de las medidas de protección y prevención.

## REFERENCIAS

1. Schiffman M, Castle PE. Human Papillomavirus: Epidemiology and Public Health. Arch Pathol Lab Med 2003;127:930-934
2. Emans S, Laufer M, Goldstein D, Pediatric and Adolescent Gynecology. México: McGraw-Hill Interamericana, 2002; 13:388-406
3. Tatti, S. Colposcopia y patologías del tracto genital en la era de la vacunación. Buenos Aires: Médica Panamericana, 2008;368
4. Dell D, Chen H, Ahmad F, Stewart D. Knowledge about human papillomavirus among adolescents. Obstet Gynecol 2000;96:653-656
5. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. JAMA 2001;285:2995.
6. Kristin M, Jessica A: Human Papillomavirus and Adolescents Girls. Current Women's Health 2002;2:468-475
7. Moscicki AB Human Papilloma virus infection in adolescents. Pediatr Clin North Am 1999;46:783-807
8. Sánchez-Alemán MA. Prevalencia y factores asociados a la infección por *Treponema pallidum*, virus del herpes simple tipo 2 y virus del papiloma humano en estudiantes universitarios (tesis de Maestría). Cuernavaca: Escuela de Salud Pública de México / Instituto Nacional de Salud Pública, 2001.
9. Muñoz N, Mendez F, Posso H. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. J Infect Dis 2004;190:2077
10. Lazcano-Ponce E.. Epidemiology of HPV infection among mexican women with normal cervical cytology. Int. J. Cancer: 2001;91:412-420
11. Gayet C, Juárez F, Pedrosa LA, Magis C. Uso del condón entre adolescentes mexicanos para la prevención de las infecciones de transmisión sexual. Salud Pública Méx. 2003;45 supl 5:S632-S640
12. Fundación Mexicana para la Planeación Familiar, AC. Encuesta para el programa Gente Joven 1999. México, D.F. Mexfam.
13. Instituto Mexicano de la Juventud. Encuesta Nacional de Juventud 2000 Resultados Básicos, México DF: IMJ/SEP 2002
14. Baseman JG, Koutsky JA, The Epidemiology of human papillomavirus infections. J Clin Virol;32S (2005):S16-S24
15. Syrjanen S, Puranen M. Human papillomavirus infection in children. The potential role of maternal transmission. Crit Rev Biol Med 2000;11:259-274
16. Accladian NN, Mandal C. Cervical cytology screening for sexually active teenagers. int J STD AIDS2000;11:648-50
17. Simsir A, Broocks S, Cochran L, Bourquin P, Loffe OB. Cervicovaginal Smear Abnormalities in Sexually Active Adolescent. Acta Cytol 2002;46:271-6

18. Moscicki AB, Ellenberg JH, Farhat S, Xu J. Persistence of human papillomavirus infection in HIV-infected and uninfected adolescent girls: risk factors and differences by phylogenetic type. *Infect Dis*. 2004;190:37-45.
19. Center for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment Guidelines MMWR 2002;51 (No. RR6)
20. Perlman S, Nakajima S, Hertweck S. Clinical Protocols in Pediatric and Adolescent Gynecology. Parthenon Publishing 2004;36-39.
21. Ferguson JH, Positive cancer smears in teenage girls, *JAMA* 1961;178:91-4.
22. Wright JD, Davila RM, Pinto KR. Cervical dysplasia in adolescents. *Obstet Gynecol* 2005;106:115-20.
23. Alan M: Direct medical cost for surgical and medical treatment of condylomata accuminata. *Arch Dermatol* 2001;137:337-341.
24. Gayón VE, Hernandez OH, Sam SS. Lombardo AE. Efectividad del preservativo para prevenir el contagio de las infecciones de transmisión sexual. *Ginecol Obstet Mex* 2008;76:88-96.
25. Manhart LE, Kourtsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. *Sex Trans Dis* 2002;29:725-35.
26. Winer RL, Hughes JP, Qinghua FO, Reilly S. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006;354:2645-54.
27. Hogewoning CJ, Bleeker MG, Van den Brule AJ, Voorhorst FJ. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: A randomized clinical trial. *Int J Cancer* 2003;107:811-6.
28. Holmes KK, Levine R, Weaver M. Effectiveness of condoms in preventing sexually transmitted infections. *Bull world Health Organ (online)* 2004;82:454-61.
29. Lazcano Ponce E, Rivera L, Arillo-Santillan E, Salmeron J, Hernández-Avila M, Muñoz N. Acceptability of a Human Papillomavirus (HPV) trial Vaccine Among Mothers of Adolescents in Cuernavaca México. *Arch Med Res* 2001;32:243-247.
30. Bosch FX, Cuzik J, Schiller JT, Garnett GP, Meheus A, Franco EL, Wright TC. Vacunas VPH y cribado en la prevención del Cáncer del cuello uterino. *Revista Oficial de la Sociedad Internacional de vacunología. Revista Oficial de la Sociedad Japonesa de Vacunología*. Vaccine 2006;24:53. Disponible en la pagina web:[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)
31. Brown D para el FUTURE Study Group Poster presentado en ICAAC, 17 al 20 septiembre de 2007. Chicago. EUA
32. Stanley M, Prophylactic HPV Vaccines: Underlying Mechanisms, *Vaccine* 24S3(2006);S3-106:S3-113.
33. Palefsky J, Giuliano A. On behalf of the male quadrivalent HPV vaccine efficacy trial study group. Efficacy of th Quadrivalent HPV vaccine againsti HPV 6/11/16/18-related genital infection in young men. *PS 1-3a EUROGIN 2008*.
34. Parr EL, Parr MB, Immunoglobulin G is the main protective antibody in mouse vaginal secretions after vaginal immunization with attenuated herpes simplex type 2. *J. Virol* 1997; 71:8109-8115.
35. Breitburd F, Kirnbaue R, Immunization with virus-like particles from cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. *J Virol* 1995;69:3959-3963.
36. Christensen ND, Reed CA, Immunization with virus-like particles induces long-term protection of rabbits against challenge cottontail rabbit papillomavirus. *J Virol* 1996;70:960-965.
37. Lazcano-Ponce E; Salmerón-Castro J; García-Carrancá A, Aranda-Flores C. Recomendaciones para la definición de la política de vacunación contra el virus del papiloma en México. *Salud Pública de México* 2009;51:336-341.