
Vacunación contra el virus del papiloma humano en Colombia

Introduction of Human Papilloma Virus vaccines in Colombia

Raúl Murillo¹

¹ Instituto Nacional de Cancerología, Subdirección de Investigaciones-

Resumen

El cáncer de cuello uterino es un problema de salud pública sin adecuado control en países en vías de desarrollo. Las vacunas profilácticas contra VPH son una importante contribución para el control de esta enfermedad. La eficacia de estas vacunas para prevenir lesiones cervicales preneoplásicas en condiciones experimentales es del 93% al 100%. La efectividad en condiciones rutinarias de los programas de salud pública es mucho menor y debe valorarse antes de su incorporación en los esquemas de vacunación. Su introducción requiere: la preparación de los programas de vacunación para cubrir la población de 9 a 14 años; la transición de los programas de tamización hacia la utilización de pruebas de ADN de VPH como base de la detección temprana; la implementación de sistemas de vigilancia de virus y biológicos, y estrategias adecuadas de educación. Vacunar grupos pequeños de mujeres por fuera de estudios piloto no brinda un beneficio representativo para la salud pública.

Palabras clave: Vacunas contra papilomavirus humano, Colombia, cáncer de cuello uterino, salud pública.

Abstract

The burden of cervical cancer has not got proper control in developing countries. Prophylactic HPV vaccines are an important contribution for cervical cancer control. The efficacy of HPV vaccines for prevention of preneoplastic cervical lesions is among 93% to 100% in clinical trials. Their effectiveness in ordinary public health programs is much lower and it must be assessed before introducing them within regular immunization schedules. Implementation of HPV vaccination strategies requires the preparedness of vaccination programs to reach people from 9 to 14 years, the transition of cervical cancer screening programs to HPV-DNA as the basic screening tests, the implementation of surveillance systems for HPV virus and vaccine, and the development of suitable educational strategies. Vaccination of small groups of women outside pilot evaluation of public health programs lacks proper rationale.

Key words: Papillomavirus vaccines, Colombia, uterine cervical neoplasms, public health.

Correspondencia

Raúl Murillo, Subdirección General de Investigaciones, Vigilancia Epidemiológica, Promoción y Prevención, Instituto Nacional de Cancerología. Avenida 1ª N° 9-85, Bogotá, D. C., Colombia. Teléfono: 334 1353. Correo electrónico: rmurillo@cancer.gov.co.

Introducción

Recientemente han sido sometidas a aprobación de las agencias reguladoras vacunas recombinantes (que no contienen microorganismos vivos) para evitar la infección por virus del papiloma humano (VPH) y, por ende, orientadas a la prevención de lesiones preneoplásicas y de cáncer de cuello uterino, así como de otras enfermedades relacionadas con este agente infeccioso.

Tal hecho es producto de la intensa actividad investigativa sobre el tema que se deriva del establecimiento, por primera vez, de un agente biológico como condición para el desarrollo de una enfermedad tumoral. Los productos en evaluación incluyen vacunas terapéuticas, dirigidas a eliminar las infecciones ya establecidas, y vacunas profilácticas, dirigidas a evitar que las mujeres se infecten. Las primeras siguen en investigación sin resultados conclusivos hasta el momento. En cuanto a las profilácticas, actualmente existen dos vacunas en estado adelantado de evaluación, y han mostrado resultados muy promisorios en su capacidad de evitar la infección persistente y las lesiones asociadas con los tipos virales cubiertos.

Las vacunas profilácticas no protegen a las mujeres que han adquirido la infección previamente a la vacunación; por ello, desde la perspectiva de salud pública, la inmunización debe realizarse antes de la exposición potencial al virus, lo que implica suministrarlas, idealmente, antes del inicio de las relaciones sexuales (9 a 14 años), al margen de lo que pueda consignarse en las licencias de aprobación.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que este es un avance fundamental en la lucha contra el cáncer de cuello uterino y ha previsto una ruta de trabajo por la cual sería posible que el Sistema de Naciones Unidas apoyara la introducción de la vacuna en los sistemas de salud alrededor del año 2010 (1).

Debido al avanzado estado de la evaluación y de los trámites de aprobación para su distribución comercial, el Instituto Nacional de Cancerología considera conveniente exponer algunos argumentos relativos a su introducción en el país, en particular como parte de los programas regulares de inmuniza-

ción o como estrategias de salud pública tendientes a adoptarse por parte de las autoridades sanitarias o por las instituciones a cargo de la salud de los habitantes del territorio nacional.

En el presente documento, se exponen aspectos sobre la problemática del cáncer de cuello uterino, sobre los resultados de investigación y sobre las implicaciones para la salud pública de nuestra población. Esperamos que sean un aporte para todos aquellos que en el futuro próximo se verán abocados a la toma de decisiones sobre el tema.

Cáncer de cuello uterino en Colombia

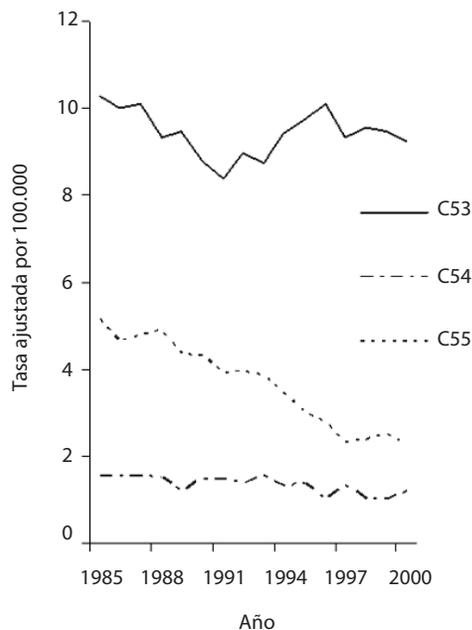
El cáncer de cuello uterino es el segundo cáncer más común del mundo en mujeres, después del cáncer de seno, con aproximadamente 490.000 casos nuevos y 270.000 muertes cada año, 85% de las cuales ocurren en países en vías de desarrollo (2). Las tasas de incidencia varían ampliamente desde 60 a 90 por 100.000 en Haití, África Oriental y algunos países de América Latina, hasta menos de 5 por 100.000 en el norte de Europa, en una clara relación del problema con la pobreza y las deficientes condiciones socioeconómicas.

Colombia tiene una incidencia ajustada de 36,8 por 100.000 y se ubica dentro de los países de alto riesgo para esta enfermedad (3). Con una tasa cruda de 14,1 por 100.000 (4), esta sigue siendo la principal causa de muerte por cáncer entre las mujeres colombianas, sin tendencia al descenso, a pesar de que existe un programa de detección precoz desde hace 15 años (Gráfica 1).

El Registro Poblacional de Cáncer de Cali reporta una reducción de la incidencia para esa ciudad (5), pero, a pesar del déficit de información en otras regiones, se puede decir que esta no es una situación generalizada. Igual que en la distribución mundial, el riesgo de cáncer de cuello uterino en Colombia es más alto en regiones de menor desarrollo social y económico, con excepción de la zona cafetera, donde coexisten alta incidencia y mortalidad con un buen desempeño de los servicios de salud (6).

La mayor mortalidad se presenta en áreas como las riveras de grandes ríos, las ciudades de frontera

y las zonas de puerto marítimo y fluvial, donde los patrones de salud sexual y reproductiva incrementan la probabilidad de adquirir la infección y desarrollar la enfermedad. A su vez, condiciones como la pobreza, la situación de conflicto y la alta migración dificultan la participación de las mujeres en los programas de detección temprana, lo que se suma a las deficiencias en la organización de los servicios que limitan el acceso al diagnóstico y tratamiento oportunos (7).



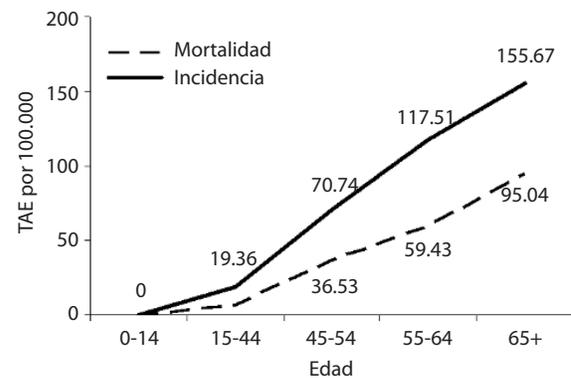
Gráfica 1. Mortalidad por cáncer de cuello uterino (C53), de cuerpo de útero (C54) y de útero sin especificar (C55). Colombia, 1985-2002

Fuente: Instituto Nacional de Cancerología (INC) con registros del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE).

Tanto la mortalidad como la incidencia representan un problema particular en la población mayor de 45 años, con tasas especialmente altas en las mujeres de 65 y más años (Gráfica 2) (3).

Sistema General de Seguridad Social en Salud y control del cáncer cervical

En los países desarrollados se ha observado de forma consistente una asociación entre la introducción de programas de tamización con citología cérvico-ute-



Gráfica 2. Incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino en Colombia

Fuente: Globocan, 2002 (3).

rina y la reducción de la mortalidad por cáncer de cuello uterino. La falta de efectividad de estos programas en las naciones en vías de desarrollo se atribuye principalmente a problemas relativos a la calidad y a las bajas tasas de participación en dichos programas. Estos problemas se originan, primordialmente, en la complejidad de los programas de detección temprana basados en la citología cérvico-uterina, ya que tales estrategias requieren múltiples visitas y gran organización para lograr el impacto esperado (8).

El Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) de Colombia ha sido descrito y analizado en diversas publicaciones (9,10). Sus características básicas incluyen el fundamento en el subsidio a la demanda y su funcionamiento a través de un sistema de seguros diferencial que en una modalidad cubre a las personas empleadas y a sus familias (en cuyo caso los gastos se comparten entre el trabajador y el empleador) o las personas con ingresos propios que les permiten costearse la totalidad del seguro, y en otra modalidad cubre, mediante subsidios, a quienes viven en extrema pobreza. Existe una franja importante de población (alrededor del 40%) que no cumple ninguna de las condiciones previas y que incluye personas en estado de pobreza a pesar de que ésta no sea extrema; este grupo no tiene cobertura de aseguramiento y debe, en caso de necesidad, acudir a las instituciones de la red pública o pagarse los gastos de atención.

Las acciones para la detección temprana del cáncer de cuello uterino dejaron de ser un programa vertical con dirección nacional desde la entrada en

vigencia del SGSSS. Ahora constituyen un conjunto de acciones descentralizadas a cargo de diferentes actores. Las aseguradoras de población trabajadora deben hacer, para sus usuarios, la citología cérvico-uterina, las pruebas diagnósticas complementarias y los tratamientos necesarios. Para la población pobre y asegurada, la citología es realizada por los gobiernos de los municipios o distritos, pero el diagnóstico definitivo y el tratamiento deben suministrarse por la entidad aseguradora. En el caso de la población sin aseguramiento, los municipios son los encargados de hacer la citología, y los departamentos (que corresponden en otros países a los estados) son los encargados de hacer diagnósticos y tratamientos.

Las condiciones descritas imponen una extraordinaria complejidad al desarrollo de las acciones, y condicionan la operación de la tamización de forma no organizada (tamización de oportunidad), ya que en un mismo territorio coexisten diversos regímenes de aseguramiento (o no aseguramiento) y una cantidad importante de empresas aseguradoras (incluidos como tal los municipios para el caso que les corresponde), cada una de ellas con estrategias diferenciales. El elemento de cohesión que exige el Ministerio de la Protección Social es el cumplimiento en la realización de un número de citologías programadas; estas metas no evalúan coberturas y son definidas para la población que tiene algún tipo de seguro.

En el escenario descrito, las dificultades propias de los programas de tamización con citología se suman a las exigencias del sistema para este y para otros programas de salud pública, por lo que es previsible que las alternativas de control de la enfermedad que no implican un cambio sustancial en los abordajes programáticos quizás alcancen poco impacto en la reducción de la mortalidad por cáncer de cuello uterino en Colombia.

Virus del papiloma humano y cáncer de cuello uterino

Cerca del 100% de los cánceres cervicales se asocian con infección por el virus del papiloma humano (VPH); por ello, la infección persistente por este virus se ha establecido como causa necesaria (pero no suficiente) para el desarrollo de la enfermedad (11).

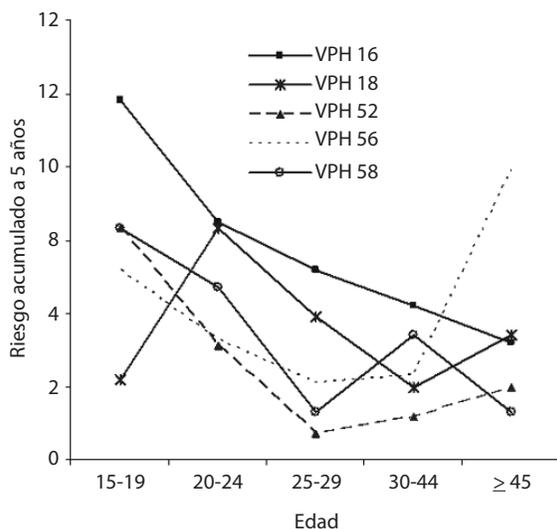
La definición de *persistencia* continúa siendo un elemento controversial. La mayoría de investigadores hablan de *persistencia* cuando un mismo tipo o grupo (de alto o bajo riesgo) de VPH es detectado en dos visitas consecutivas, pero la periodicidad de las visitas varía entre los estudios desde cuatro meses hasta cinco o siete años (12,13). La duración media de la infección es de alrededor de 8 meses para virus de alto riesgo y 4,8 meses para los de bajo riesgo; el tipo 16 tiende a persistir por más tiempo que otros tipos de alto riesgo (14-17). Algunos estudios de seguimiento muestran que entre el 15% y el 30% de mujeres con citologías normales y con infección por tipos virales de alto riesgo desarrollan neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC) de grado II o III dentro de los cuatro años siguientes (18-19); sin embargo, reportes recientes muestran que una mujer puede desarrollar lesiones de alto grado en un tiempo tan corto como seis meses desde el momento de la infección (20).

Además de las características anotadas, otras particularidades de la infección por VPH, como la prevalencia de tipos específicos y su comportamiento según la edad, tienen importantes connotaciones para la valoración del impacto potencial de una estrategia de prevención primaria mediante vacunación. Por regiones, la mayor prevalencia de infección en mujeres con citología normal se encuentra en África subsahariana (22,4%-28,8%), seguida por Suramérica (13,1%-15,5), Asia (7,9%-9,5%) y Europa (4,2%-6,2%). El tipo viral más frecuente en todas las regiones del mundo es el 16; los restantes no presentan un patrón de comportamiento fijo (21). En Colombia, igual que en América Latina, el segundo tipo en frecuencia es el 58 (22).

La prevalencia observada en mujeres sanas no es necesariamente correspondiente con la prevalencia por tipo viral en tumores invasores; esto, en razón a que se han observado capacidades diferentes en los tipos virales para inducir infección persistente y lesiones neoplásicas (23). Los análisis conjuntos sobre prevalencia por tipos virales en cáncer invasor muestran los tipos 16 y 18 como los más frecuentes alrededor del mundo, sin mayor variación en el análisis por regiones (24, 25). Los únicos datos aportados por Colombia para tales análisis provienen de un estudio de casos y controles que incluyó un número limitado de pacientes con cáncer y que usó técnicas

de PCR con baja sensibilidad para la tipificación viral (26), razón por la cual éstos fueron excluidos del análisis en una de las publicaciones (25).

En Colombia la incidencia de infección por VPH es mayor en mujeres jóvenes y disminuye con la edad, pero cada tipo viral muestra una tendencia disímil (Gráfica 3) (27). Otros cálculos sugieren que en las edades de mayor actividad sexual la prevalencia de infecciones subclínicas en la mujer puede llegar al 40% (28).



Gráfica 3. Riesgo acumulado de incidencia de infección por VPH según edad en una cohorte de mujeres bogotanas
Fuente: Muñoz N et al, 2004 (27).

De forma similar a nuestro país, lo observado en estudios de varias regiones del mundo varía en un rango desde el 68% en menores de 30 años, hasta el 6% en mayores de 60 años (29, 30); sin embargo, en Colombia y Costa Rica hay un segundo pico de infección entre 55 y 64 años (22,31), que para el caso de Colombia parece obedecer a infecciones incidentes (27) y puede tener importantes connotaciones en el comportamiento descrito de la enfermedad para estos grupos poblacionales.

Esta tendencia también es cambiante entre regiones del mundo, pero los patrones encontrados muestran que en países con tasas de incidencia muy altas, las infecciones posiblemente tienen más persistencia o elevados índices de reinfección, por lo que a mayor incidencia global, mayor permanencia de prevalencias altas en todos los grupos de edad (32).

Vacunas contra el virus del papiloma humano

A pesar de que la infección es autolimitada en la mayoría de los casos, por lo que sólo una pequeña proporción de las mujeres que se infectan llegan a tener cáncer invasor (15), el desarrollo de vacunas preventivas se visualiza como la intervención más costo-efectiva para el control del cáncer de cuello uterino (33).

Los ensayos que evalúan la eficacia de la vacuna han utilizado como medidas de desenlace una condición clínica: la incidencia de lesiones de alto grado, y dos condiciones determinadas por pruebas biológicas: incidencia de infección por VPH e incidencia de infecciones persistentes (34-38). En la actualidad, se han identificado al menos 17 tipos virales de VPH con capacidad carcinogénica, tanto filogenética como epidemiológicamente (39), pero los ensayos utilizaron vacunas sólo contra VLP-L1 de los tipos virales de alto riesgo 16 y 18 (34-38) y contra los tipos virales de bajo riesgo 6 y 11 (34); estos últimos, relacionados con las verrugas genitales.

Las vacunas en evaluación han mostrado una eficacia entre el 89% y el 92% en la reducción de infecciones incidentes de los tipos de VPH cubiertos por ellas, entre el 95% y el 100% en la reducción de infecciones persistentes asociadas con estos tipos virales y del 93% al 100% en la reducción de lesiones cervicales también asociadas con estos tipos virales (34-38).

Tales resultados son muy promisorios frente a la posibilidad de controlar la enfermedad y representan quizás el avance más importante en el desarrollo de tecnologías para el control del cáncer de cuello uterino; sin embargo, los hallazgos no son aplicables directamente en beneficios para la salud pública debido a las limitaciones de los experimentos clínicos para evaluar el impacto poblacional.

Aun cuando la protección cruzada contra diferentes tipos virales tiene plausibilidad teórica desde la perspectiva filogenética y por el comportamiento de las coinfecciones con múltiples tipos virales de VPH (40), hasta el momento este tipo de efecto sólo se ha visto en reacciones inmunológicas restringidas, sin que exista información disponible sobre su tra-

ducción en la prevención de infección persistente o de lesiones. Por esto, a la fecha se entiende que probablemente la protección generada a través de la vacunación es tipo-específica.

La evaluación del impacto potencial de la vacuna se ha realizado mediante metodologías de diversa índole que incluyen gran diversidad de factores: los aspectos relativos a la historia natural de la enfermedad; el entendimiento de la variación del riesgo en las poblaciones objetivo; todo lo concerniente a coberturas del programa, adherencia y seguimiento de esquemas, así como la factibilidad de implementar las estrategias, y, finalmente, la información sobre causas de enfermedad y muerte que compiten entre sí, referida al posible reemplazo de tipos virales cuando desaparezcan los que son objeto de vacunación (tema de controversia, ya que hay quienes plantean que el comportamiento de los tipos virales observado es independiente y, por lo tanto, no tiene por qué haber reemplazo en mujeres vacunadas; sin embargo, tal consideración es, en esencia, hipotética debido a que aún no hay estudios de seguimiento en mujeres vacunadas) (41).

Se han publicado varios modelos matemáticos que calculan el impacto potencial de la vacuna en una estrategia de salud pública; en ellos, el tratamiento o la inclusión de parámetros relativos a la historia natural de la enfermedad tiene variaciones, pero es, obviamente, considerado de forma sistemática.

Algunos modelos se centran en el cálculo de casos atribuibles a genotipos específicos, incluyendo el efecto potencial de programas de tamizaje con detección de ADN viral (25); otros son más complejos e involucran cálculos del efecto inicial de la vacuna en la incidencia y la prevalencia poblacional de la infección, así como el efecto de otras variables determinantes que incluyen las coberturas de vacunación alcanzables en condiciones rutinarias (42, 43).

En una descripción más detallada, ciertos modelos parten de la constitución de cohortes de mujeres no infectadas o incluyen el análisis de riesgo de infecciones incidentes; luego, basados en las probabilidades de desarrollo de lesiones por infecciones persistentes, calculan el impacto sobre la incidencia de cáncer tomando en cuenta el comportamiento de la infección en cada estado de la enfermedad (41-43). A pesar de

su similitud en el concepto teórico básico, los cálculos han tratado la infección en algunos casos diferenciando tipos virales específicos (41); en otros, diferenciando sólo entre alto y bajo riesgo (42) y, finalmente, otros han hecho análisis restringidos a los tipos de alto riesgo (43).

Definir cuáles son los factores realmente importantes para establecer el impacto potencial de la vacuna es una tarea difícil, debido a que aún existen múltiples interrogantes por resolver, entre los que se cuentan el posible efecto de rebaño, la duración de la protección, la protección cruzada, la edad óptima de vacunación y las ventajas o desventajas de orientar la vacunación a grupos de alto riesgo (33,44).

En desarrollo del tema, algunos autores consideran que la variación de tipos virales entre regiones del mundo no es muy alta y que, por lo tanto, una vacuna que incluya los 7 tipos de mayor prevalencia global tendría un impacto alto en todas las regiones del planeta (25). La factibilidad de desarrollar una vacuna polivalente con mayor cobertura de tipos virales carcinogénicos depende de parámetros técnicos y de los costos asociados a su producción (33); sin embargo, en razón a la misma variabilidad entre regiones y al impacto potencial de las campañas de vacunación adelantadas en escenarios reales, así como el de las estrategias de tamizaje, otros autores consideran que los análisis regionales de costo-utilidad serían la mejor base para la toma de decisiones en salud pública (45).

Consideraciones para la introducción de la vacuna contra el VPH en Colombia

La Organización Mundial de la Salud desarrolló un marco de acción para analizar y valorar la introducción de nuevas vacunas en los programas nacionales de inmunización (46). Las preguntas básicas o elementos críticos que se proponen en dicho marco son:

- La relevancia del problema por intervenir para la salud pública (*Is the disease a public problem?*).
- La idoneidad de la vacunación como estrategia de control de la enfermedad (*Is the immunization the best strategy for this disease?*).

- La viabilidad de implementación mediante los programas regulares de inmunización (*How well is the immunization program working?*).
- La valoración del impacto potencial de la vacuna (*What will be the net impact of the vaccine?*).
- El balance entre costo y efectividad (*Is the vaccine a good investment?*).
- Los mecanismos de financiación para las estrategias de vacunación (*How will the vaccine be funded?*).
- El mecanismo de introducción de la nueva vacuna (*How will the addition be implemented?*).

Lo expuesto acerca de la problemática del cáncer de cuello uterino en nuestro país (incluidas las dificultades de las estrategias de tamización), permite afirmar, sin lugar a dudas, que este es un problema de salud pública relevante y que no tiene el adecuado control en Colombia, de la misma forma como se presenta en otras naciones en vías de desarrollo.

A su vez, la breve descripción de algunos aspectos de la historia natural de la infección, que parten de su condición necesaria para el desarrollo de la enfermedad, y los resultados de los estudios de vacunas indican que la vacunación es quizás la acción más promisoría para su control.

En efecto, las modelaciones dinámicas realizadas hasta el momento muestran que la vacunación con las alternativas actuales puede tener un gran impacto en escenarios que no cuentan con programas de tamización efectivos y que puede ser igualmente costo-efectiva donde existen programas de tamización si éstos se modifican de forma adecuada (47).

La reducción en el riesgo de cáncer invasor asociado con los tipos cubiertos por las vacunas es mayor del 90%. Sin embargo, este efecto potencial decrece cuando el cálculo se basa en el riesgo global de desarrollar cáncer invasor —es decir, cáncer asociado a cualquier tipo viral— y no se restringe a los tipos cubiertos por las vacunas disponibles; en este último caso, la reducción se ha calculado en un rango que va desde el 30% (43) hasta el 51% (41), en tiempos que oscilan entre 20 y 50 años.

Los cálculos comparten múltiples asunciones y crean diversos escenarios que resultan relevantes para los análisis ligados a la toma de decisiones. Algunas de las categorías que con frecuencia se asumen de forma hipotética, y que tendrían gran relevancia para Colombia, incluyen la epidemiología del VPH, la duración de la protección y el desempeño de los programas de vacunación (coberturas).

El Instituto Nacional de Cancerología ha estudiado la historia natural de la infección por VPH en una cohorte de mujeres bogotanas. Este estudio ha arrojado información muy útil sobre las prevalencias poblacionales y el comportamiento por tipos virales, datos que brindarán mayor solidez y menor incertidumbre a los ejercicios de modelación que el país necesita (15,22,27,40).

Algunas limitaciones de la información pueden consistir en que se circunscribe a una región de riesgo bajo o medio para la enfermedad (por lo cual las prevalencias observadas pueden ser menores que las esperadas para el país en general) y se restringe a mujeres con citología normal, es decir, faltan datos sobre tipos virales en tumores invasores. A este último respecto, diversos autores plantean que no es esperable encontrar diferencias con lo ya publicado; sin embargo, cabe resaltar que los estudios realizados han utilizado técnicas de PCR que, en su momento, podrían haber limitado la identificación de tipos virales, como el 58, lo cual sería concordante con observaciones recientes en la cohorte del Instituto, donde, a diferencia de lo publicado, las lesiones de alto grado de los primeros cinco años de seguimiento no han mostrado relación en ningún caso con el tipo 18 (48).

Las hipótesis que se propongan acerca de la duración de la protección conferida por la vacuna revisten especial interés para las modelaciones de costo-efectividad en nuestro país. Como se comentó, en mujeres colombianas se ha observado un segundo pico de incidencia de infección por VPH de alto riesgo alrededor de los 50 años de edad, en cuyo caso una protección limitada (no de por vida) tendría un efecto negativo importante, no sólo por los costos de las dosis de refuerzo, sino también por la dificultad que conlleva una estrategia de vacunación para mantener coberturas útiles a lo largo de la vida de las mujeres. En tales circunstancias, es previsible

que el impacto en la reducción del riesgo sea menor para un grupo poblacional que es quizás el que más lo necesita (Gráfica 4). En esencia, se sugiere que los ejercicios de modelación que asumen una protección limitada en el tiempo consideren, para el caso colombiano, una reducción progresiva en las coberturas de las dosis de refuerzo.

Existe controversia sobre el desempeño de los programas de vacunación en Colombia. Algunos estudios indican que el SGSSS impone barreras a los programas de vacunación, igual que ocurre para otros programas de salud pública, al margen de las barreras poblacionales y culturales que tradicionalmente tienen este tipo de programas (49,50). Se han reportado reducciones en las coberturas de vacunación hasta valores alrededor del 65%; esto afecta particularmente a municipios con escaso desarrollo de los servicios (49), los cuales, por sus características, pueden ser coincidentes con los de riesgo incrementado para cáncer de cuello uterino.

El gobierno ha hecho esfuerzos importantes por recuperar las coberturas, pero por ser una intervención reciente no es posible saber aún cuál es la sostenibilidad de las estrategias. Esta situación se ha dado con un gran cúmulo de experiencia y con programas estructurados para los menores de cinco años. La vacunación contra VPH supone retos particulares porque está, hasta el momento, orientada a un grupo poblacional que no es objeto regular de los programas de vacunación existentes; luego, es difícil predecir cuáles podrían ser coberturas reales alcanzables en la población de base (9 a 14 años

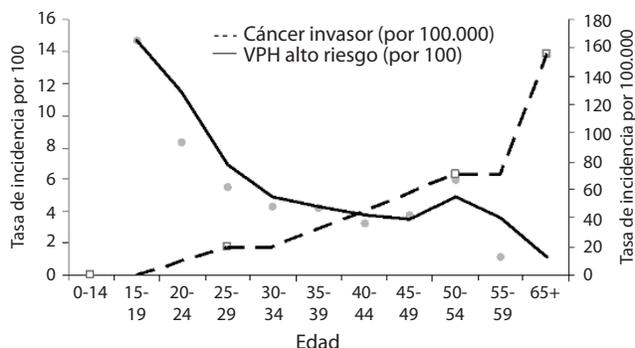
de edad), a lo que se suman las dificultades que se encontrarían si la vacuna no confiere protección de por vida.

Las consideraciones planteadas de ninguna forma niegan los beneficios potenciales de la introducción de la vacuna, algunos de los cuales han sido mencionados a lo largo de este documento; sin embargo, si ponen de manifiesto la incertidumbre actual frente a la medición de dichos beneficios y la necesidad de que el país o los entes territoriales hagan ejercicios juiciosos de valoración del impacto de la vacunación y de los costos asociados a ésta como elemento previo a la toma de decisiones, como lo sugiere el marco de acción propuesto por la OMS.

Por otra parte, aun cuando los elementos propuestos en el marco de la OMS constituyen un buen derrotero para la toma de decisiones al respecto, cabe resaltar que estos elementos se proponen en un contexto que no tiene en cuenta, para el caso del cáncer de cuello uterino, la preexistencia de una estrategia de control por fuera de los programas de inmunización. Debido a la cobertura parcial de tipos carcinogénicos, la tamización seguirá siendo indispensable para todas las mujeres, aunque estén vacunadas.

Franco et al. (51) proponen un doble efecto sobre los programas de tamización tras la introducción de la vacuna, efectos que en términos poblacionales tendrán una magnitud proporcional a la cobertura de vacunación, pero que serán observables siempre en las mujeres vacunadas. En el corto plazo es posible que haya una reducción significativa de ASCUS y de lesiones de bajo grado (LBG) por la alta relación de estos diagnósticos con la infección por VPH (cualquier VPH, 55%-60% en ASCUS y 90% en LBG; VPH 16 o 18 20%-30%) (21). Si esto se da, habría una reducción igualmente significativa de remisiones a colposcopia.

La ganancia neta en costo-efectividad que podrían tener los programas de tamización en el corto plazo, se ve opacada por los efectos en el largo plazo. Un resultado claro es la reducción del valor predictivo positivo de la citología como consecuencia de la menor prevalencia de lesiones cervicales, pero también es esperable que el bajo número de lesiones traiga consigo menor



Gráfica 4. Tendencia* de la incidencia de infección por VPH de alto riesgo y la incidencia de cáncer invasor en mujeres colombianas.

* Medias móviles.

Fuente: Muñoz et al (27) y Ferlay et al (3).

capacidad para realizar diagnósticos, por ser ésta una prueba dependiente del observador. Los autores citados plantean que en el primer caso, el efecto es un incremento en el número de falsos positivos que acarrearán colposcopias y procedimientos innecesarios, y en el segundo, el efecto es un incremento en el número de falsos negativos, lo cual conlleva una reducción en la sensibilidad (51).

Las predicciones sobre las consecuencias de la vacunación en los programas de tamización tienen un fundamento técnico claro, que genera consenso acerca de la necesidad de modificar los programas de tamización basados en citología por la utilización de pruebas de ADN de VPH como tamizaje primario en mujeres vacunadas. Como resultado de ello, es indispensable que las autoridades sanitarias que decidan incorporar la vacunación contra VPH prevean la necesidad de modificar los programas de tamización, reemplazando o complementando la citología, y que, por lo tanto, inicien los ejercicios de planificación necesarios para producir esta transición en el período que les permita la diferencia entre la edad de vacunación y la edad de inicio de la tamización.

Programas de vacunación contra el VPH

En los apartados precedentes se han consignado algunos de los elementos que deberían considerarse antes de la implementación o introducción de la vacuna. De forma complementaria, los organismos internacionales han desarrollado una serie de guías y recomendaciones que orientan a los países y autoridades en salud para los procesos de puesta en marcha de estrategias de vacunación contra el VPH (52).

El último de los componentes del marco propuesto por la OMS para valorar la introducción de nuevos esquemas de inmunización se refiere a la forma en que debe ser implementada la estrategia. De manera ideal, la vacunación debería ser parte del programa ampliado de inmunizaciones (PAI), ya que esto le brindaría todas las herramientas de trabajo que el programa posee para lograr las metas de cobertura y el posterior impacto en las enfermedades objeto de control.

Desafortunadamente, el rango de edad óptimo para vacunación no tiene estrategias definidas den-

tro del PAI, por lo que la introducción de la vacuna puede representar una adición importante en las cargas de trabajo actuales, posiblemente con impacto en la disponibilidad de recursos. En un documento publicado en 2006, la OMS ha propuesto la integración, a través de la vacunación contra VPH, de programas como los de salud sexual y reproductiva y los de tamización con los de inmunización (52). A pesar de que esta es una visión loable, es posible que su traducción a la práctica tenga más dificultades de lo esperado, particularmente en nuestro país, donde no existen programas de salud pública liderados por los entes gubernamentales.

Con seguridad, la experiencia recientemente ganada con las campañas de vacunación contra rubéola en adultos brinda elementos fundamentales para el desarrollo de un programa con las características requeridas por la vacuna contra el VPH. No obstante, debido al estado de la evidencia en el momento y a las necesidades de investigación adicionales (tiempo de protección, reemplazo de tipos virales, vacunación en otros grupos de edad —como los menores de cinco años—, vacunación en hombres, vacunación en inmunosuprimidos, vacunación en el embarazo, etc.) (33,53) se puede decir que la vía óptima de implementación en la actualidad es mediante experiencias piloto en grupos poblacionales restringidos, en las que se evalúen de forma cierta las necesidades que un futuro programa de vacunación tendría y los efectos de la estrategia sobre la tamización.

La financiación ha sido un punto discutido de forma amplia, y constituye uno de los elementos centrales en el marco de la OMS para la introducción de nuevas vacunas. En todos los casos y de forma lógica, los argumentos se proponen alrededor de los mecanismos que los gobiernos y las agencias internacionales pueden adoptar para asegurar los recursos económicos orientados a la vacunación contra el VPH en la perspectiva de los sistemas de salud (51).

No es propósito de este documento trasladar la información que se consigna al respecto de forma amplia y detallada en múltiples publicaciones; sin embargo, tomando en cuenta que en Colombia los entes territoriales, como municipios y departamentos, al igual que las empresas aseguradoras, tienen cierta discrecionalidad que les permitiría comenzar a

implementar la vacunación, es pertinente mencionar que para este propósito debe preverse la posibilidad de que se necesiten recursos adicionales para dosis de refuerzo si la protección conferida no se sostiene de por vida.

Al margen de la introducción a través de una experiencia piloto o de forma extendida, aspectos como la educación, la habilitación de laboratorios para la vigilancia epidemiológica del virus y la definición de mecanismos para el aseguramiento de la calidad de los biológicos deben abordarse de forma prioritaria.

Colombia no tiene información acerca del grado de conocimiento de los profesionales de la salud sobre el VPH y sus mecanismos de control, pero la experiencia del Instituto Nacional de Cancerología sugiere que hay un alto desconocimiento sobre el tema aun entre los médicos especialistas. Por esta razón, el desarrollo de acciones educativas hacia la comunidad científica es fundamental y urgente para el país, con el fin de que las casas farmacéuticas no se constituyan en únicas proveedoras de conocimiento sobre el tema.

De forma paralela, es esperable que la información que la población general tiene sobre el virus sea aún menor, y por ello es necesario que simultáneamente se inicien acciones educativas hacia la comunidad. En estas acciones resulta fundamental el trabajo con adolescentes y con padres sobre componentes como el trato adecuado a la condición de transmisión sexual de la infección, la condición parcial de la cobertura conferida por las vacunas disponibles actualmente, y la necesidad de continuar con la tamización en todas las mujeres (vacunadas y no vacunadas).

Implementar la vacunación sin incorporarla en el PAI del país puede generar inconvenientes en los procesos de garantía de calidad, debido principalmente a la falta de experiencia específica sobre el VPH. Si bien, se puede asumir que los mecanismos de vigilancia que hoy existen en el país sobre la distribución de vacunas son aplicables al VPH como lo son para otras vacunas no incluidas en el PAI, el control de calidad de los biológicos —en términos de la capacidad de generar respuesta inmune y evitar la infección por los tipos virales objetivo— carece aún de estándares

y requiere laboratorios experimentados que hoy son deficientes en Colombia, por lo cual la implementación debería acompañarse de instituciones con experiencia en el análisis del virus.

Tabla 1. Implementación de la vacunación contra VPH por fuera del programa regular de inmunizaciones

Condiciones mínimas de implementación
Educación a proveedores
Educación a la comunidad
Control en los puntos de distribución *
Vigilancia de eventos adversos
Rediseño de programas de tamización
Condiciones óptimas de implementación
Experiencia piloto controlada
Educación a proveedores
Educación a la comunidad
Control en los puntos de distribución *
Vigilancia de eventos adversos
Rediseño de programas de tamización
Control de calidad de serología y detección viral
Registro de cáncer de cuello uterino y lesiones pre-neoplásicas

* Particularmente, si se incluyen puntos que no forman parte de las estrategias regulares de vacunación, como los consultorios de ginecología.

A manera de cierre

El Instituto Nacional de Cancerología, con base en la evidencia disponible y el análisis de las condiciones particulares del país, considera que el desarrollo de vacunas contra VPH de alto riesgo constituye el avance más importante de la ciencia médica para el control del cáncer de cuello uterino. Por tal razón, es pertinente tomar las medidas necesarias para que este trascendental descubrimiento se ponga en el menor tiempo posible al alcance de la población más necesitada: las mujeres de bajos recursos y las residentes en zonas de alto riesgo.

Para que estos propósitos sean una realidad en las dimensiones requeridas, es necesario el desarrollo de vacunas de segunda generación con mayor cobertura de tipos virales y menores costos de producción. Sin embargo, es evidente también que los avances tecnoló-

gicos con los que hoy se cuenta, pueden aliviar de forma significativa la carga que esta enfermedad impone a países de bajos recursos, como el nuestro. En consecuencia, la introducción de las vacunas hoy disponibles es una opción que debe considerarse sin retraso y a la luz de un análisis juicioso sobre los costos y el impacto potencial dentro de las características particulares de nuestra población y nuestro sistema de salud, no sólo en términos biológicos sobre la infección y la enfermedad, sino también en términos organizacionales sobre las estrategias de inmunización y las estrategias para el control del cáncer de cuello uterino existentes.

Si bien es cierto que las investigaciones actuales no resuelven todos los interrogantes sobre este avance científico ya que de hecho muchos de ellos requieren de una o dos décadas desde su aplicación para obtener respuestas satisfactorias, los beneficios potenciales dados por la alta eficacia demostrada y por el bajo porcentaje de efectos adversos sugieren que, debido a la posibilidad de estar privando a las mujeres colombianas de una alternativa real de prevención, no resulta conveniente esperar por resultados de este tipo para evaluar y planear su introducción en los sistemas de salud bajo las condiciones previamente anotadas. Tal afirmación no niega la necesidad de cumplir los pasos que el proceso requiere (análisis de costo-efectividad, preparación de los programas de vacunación, adecuación de los programas de tamización, establecimiento de mecanismos de vigilancia, etc.), y de asumir los tiempos necesarios para que las decisiones sean tomadas en rigor de las consideraciones técnicas y sociales mencionadas.

De forma idónea, los esfuerzos deberían ser el producto de una iniciativa de orden nacional liderada por el Ministerio de la Protección Social, de manera que se aseguren mecanismos de financiación que hagan sostenible su introducción en los programas de inmunización con que hoy cuenta el SGSSS, y que se pueda definir la reglamentación indispensable para el control de calidad y la vigilancia epidemiológica de los eventos relacionados. La vacunación de grupos pequeños de mujeres sin conferir coberturas útiles sólo tiene sentido en el marco de experiencias piloto que evalúen las exigencias futuras para los programas de vacunación y para los de control del cáncer de cuello uterino. De cualquier forma, las autoridades sanitarias o las instituciones que decidan involucrarse en el proceso deben cumplir condiciones mínimas que garanticen las necesidades que se derivan o que se pueden derivar

para las mujeres vacunadas, como lo son las condiciones óptimas de tamización y el derecho a dosis de refuerzo si la protección conferida no fuera de por vida.

Como se anotó en el documento, la introducción masiva de la vacuna al sistema de salud, así como los beneficios potenciales, sólo serán una realidad tras periodos prolongados; por ello, al margen de la introducción de las nuevas vacunas y como estrategia fundamental, es indispensable que Colombia fortalezca los programas de tamización.

Agradecimientos

Este documento fue preparado por la Subdirección General de Investigaciones, Vigilancia Epidemiológica, Promoción y Prevención, del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. Merece especial reconocimiento la participación de Mónica Molano, Marion Piñeros (quien aportó la Gráfica 1), Joaquín Luna, Natascha Ortiz y Carolina Wiesner.

Referencias

1. World Health Organization. Initiative for vaccine research: 2004-2005 strategic plan. Geneva: WHO; 2004.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(2):74-108.
3. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, Version 2.0. IARC Cancer Base No. 5. Lyon, IARC Press, 2004.
4. Piñeros M, Ferlay J, Murillo R. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia: 1995-1999. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá; 2005
5. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006;24(S3):S3/11-S3/25.
6. Piñeros M, Ferlay J, Murillo R. Cancer incidence estimates at a national and district level in Colombia. *Salud Pública Mex.* 2006;48(6):455-465.
7. Murillo R, Piñeros M, Hernández G. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. Instituto Nacional de Cancerología-Instituto Geográfico Agustín Codazzi. Bogotá; 2004.
8. Sankaranarayanan R, Madhukar-Budukh A, Rajkumar R. Effective screening programmes for cervical cancer in low- and middle-income developing countries. *Bull World Health Organ.* 2001;79(10):954-62.

9. República de Colombia. Ley 100 de 1993: Sistema General de Seguridad Social. Bogotá; diciembre de 1993.
10. República de Colombia. Ley 1122 de 2007: Por la cual se hacen algunas modificaciones en el Sistema General de Seguridad Social en Salud y se dictan otras disposiciones. Bogotá; enero de 2007.
11. Walboomers JMM, 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.
12. Schiffman M, Kjaer SK.. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monographs* 2003;31:14-9.
13. Castle PE, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Rodriguez AC, Bratti MC, Sherman ME, Wacholder S, Tarone R, Burk RD. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis*. 2005;191(11):1808-16.
14. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Desy M, et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis*. 1999;180(5):1415-23.
15. Molano M, van den Brule AJ, Plummer M, Weiderpass E, Posso H, Arslan A, et al. Determinants of Clearance of HPV Infections in Women with normal Cytology from Colombia: A population-based five-year follow up study. *Am J Epidemiol*. 2003;158(5):486-494.
16. Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, Yates M, Rollason TP, Young LS. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2001;357(9271):1831-6.
17. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 1998;338(7):423-28.
18. Rozendaal L, Walboomers JM, van der Linden JC, Voorhorst FJ, Kenemans P, Helmerhorst TJ, et al. PCR-based high-risk HPV test in cervical cancer screening gives objective risk assessment of women with cytologically normal cervical smears. *Int J Cancer*. 1996;68(6):766-9.
19. Rozendaal L, Westerga J, van der Linden JC, Walboomers JM, Voorhorst FJ, Risse EK, et al. PCR based high risk HPV testing is superior to neural network based screening for predicting incident CIN III in women with normal cytology and borderline changes. *J Clin Pathol*. 2000;53(8):606-11.
20. Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, Adam DE, Lee SK, Kuypers JM, et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis*. 2005;191(5):731-8.
21. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJ, Vaccarella S, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet*. 2005;366(9490):991-8.
22. Molano M, Posso H, Weiderpass E, van den Brule AJ, Ronderos M, Franceschi S, et al. Prevalence and determinants of HPV infection among Colombian women with normal cytology. *Br J Cancer*. 2002; 29; 87(3):324-33.
23. Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2003;89(1):101-5.
24. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2003;88(1):63-73.
25. Muñoz N, Bosch X, Castellsagué X, Díaz M, de san José S, Hammouda D, et al. Against which human papilloma virus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer*. 2004;111(2):278-85
26. Muñoz N, Bosch FX, de San José S, Tafur L, Izarzugaza I, Pili M, et al. The causal link between human papilloma virus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Colombia and Spain. *Int J Cancer*. 1992;52:743-49.
27. Muñoz N, Méndez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJ, Ronderos M, et al. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis*. 2004;190(12):2077-87.
28. Kitchener HC, Almonte M, Wheeler P, Desai M, Gilham C, Bailey A, et al. HPV testing in routine cervical screening: cross sectional data from the ARTISTIC trial. *Br J Cancer* 2006;95(1):56-61.
29. Hibbitts S, Rieck GC, Hart K, Powell NG, Beukenholdt R, Dallimore N, et al. Human papillomavirus infection: an anonymous prevalence study in South Wales, UK. *Br J Cancer*. 2006;95(2):226-32.
30. Ronco G, Ghisetti V, Segnan N, Snijders PJ, Gillio-Tos A, Meijer CJ, et al. Prevalence of human papilloma-

- virus infection in women in Turin, Italy. *Eur J Cancer* 2005;41(2):297-305.
31. Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, Hutchinson M, Morales J, et al. Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(6):464-74.
 32. IARC. Cervix cancer screening. IARC handbooks on cancer prevention Vol. 10. Lyon: IARC press; 2005.
 33. Lowy DR, Frazer IH. Chapter 16: Prophylactic human papillomavirus vaccines. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003;(31):111-6.
 34. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol*. 2005;6(5):271-8.
 35. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9447):1757-65.
 36. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Álvarez FB, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002;347(21):1645-51.
 37. Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Willey DJ, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;107(1):18-27
 38. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet*. 2006;367(9518):1247-55.
 39. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(6):518-27.
 40. Méndez F, Muñoz N, Posso H, Molano M, Moreno V, van den Brule AJ, et al. Cervical coinfection with human papillomavirus (HPV) types and possible implications for the prevention of cervical cancer by HPV vaccines. *J Infect Dis*. 2005 Oct 1;192(7):1158-65.
 41. Goldie SJ, Grima D, Coolí M, Wright TC, Weinstein M, Franco E. A comprehensive natural history model of HPV infection and cervical cancer to estimate the clinical impact of a prophylactic HPV-16/18 vaccine. *Int J Cancer*. 2003;106:896-904.
 42. Kulasingam SL, Myers ER. Potential health and economic impact of adding a Human Papilloma Virus vaccine to screening programs. *JAMA*. 2003;290(6):781-89.
 43. Hughes J, Garnett G, Koutsky L. The theoretical population-level impact of a prophylactic human papillomavirus vaccine. *Epidemiology*. 2002;13(6):631-39.
 44. Garnett G. Role of herd immunity in determining the effect of vaccines against sexually transmitted disease. *JID*. 2005;191(Suppl 1):S97-S106.
 45. Khan MJ, Herrero R, Schiffman M. Re: Muñoz, et al., "Against Against which human papilloma virus types shall we vaccinate and screen? The international perspective." *Int J cancer* 2004;111:278-85. In *J Cancer*. 2005;115(4):670.
 46. World Health Organization. Assessing new vaccines for national immunization programs: A framework to assist decision makers. Manila: WHO Regional Office for Western Pacific;2000
 47. Garnett GP, Kim JJ, French K, Goldie SJ. Chapter 21: Modelling the impact of HPV vaccines on cervical cancer and screening programmes. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S178-86.
 48. Muñoz N et al. Persistence of HPV infection and risk of developing high-grade cervical intraepithelial neoplasia in a cohort of Colombian women. In press.
 49. Acosta-Ramírez N, Durán-Arenas LG, Eslava-Rincón JI, Campuzano-Rincón JC. Determinants of vaccination after the Colombian health system reform. *Rev Saude Publica* 2005;39(3):421-9.
 50. Acosta-Ramírez N, Rodríguez-García J. Inequity in infant vaccination coverage in Colombia 2000 and 2003. *Rev Salud Publica (Bogota)* 2006;8 Suppl 1:102-15.
 51. Franco EL, Cuzick J, Hildesheim A, de Sanjose S. Chapter 20: Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S171-7.
 52. World Health Organization. Preparing for the introduction of HPV vaccines: policy and program guidance for countries. Geneva: WHO; 2006
 53. Hildesheim A, Markowitz L, Ávila MH, Franceschi S. Chapter 27: Research needs following initial licensure of virus-like particle HPV vaccines. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S227-32.