

Eficacia y seguridad de la vacuna contra el virus de papiloma humano para la prevención del cáncer de cuello uterino: revisión sistemática y metaanálisis

Efficacy and safety of human papilloma virus vaccine in cervical cancer prevention: systematic review and meta-analysis

Dra. Lucila Rey-Ares^a, Dr. Agustín Ciapponi^{a,b} y Prof. Dr. Andrés Pichon-Riviere^{a,c}

RESUMEN

Introducción. El cáncer de cuello uterino es el tercer tipo de cáncer en frecuencia en el mundo. El virus de papiloma humano (HPV, por su sigla en inglés) se ha identificado como causa de éste y otros cánceres anogenitales. El objetivo del presente trabajo es evaluar, mediante una revisión sistemática y metaanálisis, la eficacia y seguridad de las vacunas contra HPV para la prevención de neoplasias intraepiteliales (CIN) de grados 2, 3 y adenocarcinoma *in situ* (CIN2+) y el cáncer de cuello uterino.

Materiales y métodos. Se realizó una búsqueda sistemática en las principales bases de datos durante julio de 2011 sin restricciones temporales o idiomáticas. Se incluyeron ensayos clínicos controlados aleatorizados que evaluaran la eficacia de la vacuna contra el desarrollo de CIN2+ y cáncer de cuello uterino.

Resultados. Se confeccionó un metaanálisis con 4 de las 168 publicaciones halladas. Mediante el análisis por intención de tratar se observó, para mujeres vacunadas, un riesgo relativo (RR) de contraer lesiones CIN2+ asociadas a HPV 16 de 0,45 (IC 95% 0,38-0,54); a HPV 18 de 0,14 (0,08-0,25) y por serotipos oncogénicos 31/33/45/52/58 no incluidos en la vacuna de 0,79 (0,68-0,93). Todos los estudios mostraron perfiles de seguridad aceptables.

Conclusiones. Las vacunas disponibles actualmente mostraron ser eficaces y seguras para la prevención de lesiones CIN2+; sin embargo, resta probar su eficacia a largo plazo.

Palabras clave: vacunas contra el virus del papiloma humano, cáncer de cuello uterino, mujeres, revisión sistemática y metaanálisis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2012.483>

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino constituye un problema de salud para todas las mujeres del mundo y es el tercer tipo de cáncer en frecuencia. Según la base internacional de registro del cáncer GLOBOCAN,¹ en 2008, 68 220 de los 530 000 casos diagnosticados en el mundo ocurrieron en Latinoamérica y el Caribe. Más del 85% de la carga de

enfermedad mundial le pertenece a países en desarrollo, donde el cáncer de cuello uterino representa el 13% de las neoplasias femeninas. Latinoamérica y el Caribe son una región de alto riesgo, con una incidencia (tasa estandarizada por edad) de 23,5/100 000 habitantes y una mortalidad de 10,8/100 000.

La asociación entre el virus del papiloma humano (HPV) y el cáncer de cuello uterino fue sugerida en la década de 1970,² luego de lo cual numerosos estudios epidemiológicos y moleculares proveyeron evidencia irrefutable sobre el papel del HPV como agente etiológico del cáncer de cuello uterino y otros cánceres anogenitales que comparten características epidemiológicas con las enfermedades de transmisión sexual.^{3,4} Menos frecuentemente, el HPV se ha asociado con cánceres de la orofaringe y papilomatosis respiratoria.

Más de 35 tipos de HPV infectan el tracto genital, y los más comunes son el 6, 11, 16 y 18. Los dos primeros se consideran de bajo riesgo, porque raramente se los encuentra asociados con cáncer de cuello uterino invasivo, a diferencia de los serotipos 16 y 18, clasificados como de alto riesgo.^{3,4}

La infección persistente por HPV puede ocasionar lesiones preneoplásicas; neoplasias intraepiteliales cervicales –CIN (del inglés *Cervical Intraepithelial Neoplasia*)–, categorizadas de 1 a 3 según criterios histopatológicos; adenocarcinoma *in situ* (AIS); o cáncer de cuello uterino invasivo. CIN 1 indica la presencia de infección por HPV activa, CIN 2 y 3 son consideradas lesiones premalignas y, por tanto,

- a. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS). Buenos Aires.
- b. División de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires.
- c. Escuela de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dra. Lucila Rey-Ares:
lreyares@iecs.org.ar

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 20-3-2012
Aceptado: 4-6-2012

tienen indicación de tratamiento al igual que el AIS y el cáncer de cuello uterino.

Un metaanálisis recientemente publicado⁵ muestra que en Latinoamérica y el Caribe el 82,5% de las lesiones CIN 2 y 3, y el 89% de los cánceres de cuello uterino fueron positivos para HPV, con una proporción atribuible a HPV 16/18 similar a la comunicada mundialmente.

Dentro de las medidas implementadas para la prevención del cáncer de cuello uterino, la detección de lesiones cervicales premalignas mediante Papanicolau (PAP test) y colposcopia han demostrado ser intervenciones muy exitosas que lograron disminuir la incidencia y mortalidad en el mundo entero.

Con el objetivo de reducir la carga de enfermedad relacionada con el HPV se han desarrollado vacunas no infecciosas, adyuvadas, compuestas por partículas similares al virus (VLPs, del inglés *Virus-Like Particles*) de HPV 16, 18, 6 y 11 (tetravalente) y de HPV 18 y 16 (bivalente).

Su aparición generó un enorme entusiasmo en la comunidad médica y el público en general. En los últimos años se han incorporado en los calendarios oficiales de vacunación de numerosos países,⁶ entre los que se encuentra la Argentina.

Debido a que los casos de cáncer de cuello uterino son infrecuentes, los estudios que evaluaron la eficacia de la vacuna utilizaron como puntos finales subrogantes del cáncer de cuello uterino: la infección persistente por HPV, las lesiones CIN 1, 2, 3 y el AIS, siendo este último uno de los aspectos que más controversias ha generado^{7,8} al momento de interpretar los resultados de eficacia. Tanto la Organización Mundial de la Salud como la FDA (*Food and Drug Administration*)⁹⁻¹¹ consideran como puntos finales subrogantes válidos para evaluar la efectividad de las vacunas contra el HPV a las lesiones CIN 2+ (CIN2, CIN3 y AIS).

La vacunación contra el HPV es una intervención importante en salud pública que afecta a un gran porcentaje de la población, su implementación impacta en el presupuesto de los países y genera importantes consecuencias sanitarias a largo plazo, por lo que se vuelve fundamental contar con información sólida para tomar decisiones, sobre todo en países de medianos y bajos ingresos como los de Latinoamérica y el Caribe.

El objetivo del estudio fue evaluar mediante una revisión sistemática y metaanálisis la evidencia disponible acerca de la eficacia y seguridad de la vacuna contra el HPV para la prevención del cáncer de cuello uterino.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las bases de datos bibliográficas MEDLINE, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CCTR), DARE, NHS EED. Se efectuó además una segunda búsqueda, orientada específicamente a hallar evaluaciones económicas de la vacuna contra el HPV realizadas en países de Latinoamérica y el Caribe en MEDLINE, LILACS, EMBASE y DARE. La búsqueda se complementó en buscadores genéricos de Internet y agencias de evaluación de tecnologías sanitarias con empleo de los términos: *Papillomavirus Vaccines*, *HPV vaccine*, *Cervarix*[®] y *Gardasil*[®].

Se consideraron criterios de inclusión que los estudios fueran ensayos clínicos controlados y aleatorizados, que evaluaran la eficacia de las vacunas bivalentes y tetravalentes. Para la realización de esta revisión sistemática y metaanálisis se tomaron sólo los puntos finales correspondientes a las lesiones CIN2+ o cáncer de cuello uterino, según análisis por intención de tratar.

Dos de los autores (AC, LRA) seleccionaron los estudios en forma independiente y evaluaron su calidad metodológica, las discrepancias se resolvieron por consenso de todo el equipo (AC, APR, LRA). Se empleó el programa Review Manager 5.1 (RevMan). Se utilizó el método de efectos aleatorios para dar cuenta de la posible heterogeneidad clínica o metodológica y, al mismo tiempo, arrojar estimaciones más conservadoras (intervalos de confianza más amplios).

RESULTADOS

Se identificaron en total 168 artículos, de los cuales se seleccionaron para ser evaluados por texto completo 91 estudios; finalmente, se incluyeron para confeccionar el metaanálisis de eficacia de la vacuna cuatro publicaciones de tres ensayos clínicos controlados y aleatorizados¹²⁻¹⁵ y, para la evaluación de la costo-eficacia de la vacunación en la región, diez evaluaciones económicas (*Figura 1*).

Los estudios incluidos fueron ensayos clínicos controlados y aleatorizados en fase III, multicéntricos, dos de ellos realizados en América, Asia y Europa, mientras que el restante se realizó sólo en el continente Americano (EE.UU., Canadá y Brasil). Los tres estudios, de alta calidad metodológica, incluyeron en total 190 534 mujeres de entre 15 y 25 años sin antecedentes de lesiones genitales o infección por HPV; las asignadas a la rama vacuna recibieron 3 dosis de vacuna bivalente o tetravalente, mientras que las participantes de la rama control recibieron placebo o vacuna contra hepatitis A. La media de seguimiento de todos los

estudios en conjunto fue de 42,8 meses y se llevaron a cabo entre los años 2003 y 2005 (Tabla 1).

CIN2+ asociados a HPV 16: El riesgo relativo (RR) combinado obtenido del metaanálisis de los 3 ensayos clínicos controlados y aleatorizados que en conjunto sumaron 31 955 pacientes en total, fue de 0,45 (IC 95% 0,38-0,54) en el análisis por intención de tratar, que se corresponde con una reducción del riesgo relativo (RRR) de un 55% para las mujeres vacunadas. Aunque la heterogeneidad para este metaanálisis es muy importante (I^2 91%), el 80% del peso está dado por el estudio mayor RR (FUTURE I y II) por lo que la estimación central del metaanálisis es la más conservadora, poco influenciada por el resto de los estudios (Figura 2).

CIN2+ asociados a HPV 18: El análisis por intención de tratar sobre un total de 33 046 mujeres mostró un beneficio significativo para el grupo vacunado con un riesgo relativo agrupado de 0,14 (IC

95% 0,08-0,25), que se corresponde con una reducción del riesgo relativo (RRR) de sufrir lesiones CIN2+ de un 86% en las mujeres vacunadas. En este caso la heterogeneidad fue nula (I^2 0%) (Figura 3).

CIN2+ asociados a HPV 31/33/45/52/58: Con respecto a las lesiones ocasionadas por los tipos de HPV oncogénicos no incluidos en la vacuna se determinó mediante el metaanálisis una RRR estadísticamente significativa ($p= 0,004$) del 21% (RR 0,79; IC 95% 0,68-0,93) en el grupo de mujeres vacunadas sobre un total de 34 383 participantes. Se observó heterogeneidad significativa con un I^2 de 71%. Se estima entonces que existe alrededor de un 20% de protección cruzada contra los serotipos oncogénicos no incluidos en la vacuna (Figura 4).

Con respecto a la seguridad de las vacunas, todos los estudios mostraron perfiles de seguridad aceptables. En el estudio PATRICIA¹² no se hallaron diferencias entre el grupo vacunado y

FIGURA 1. Diagrama de flujo

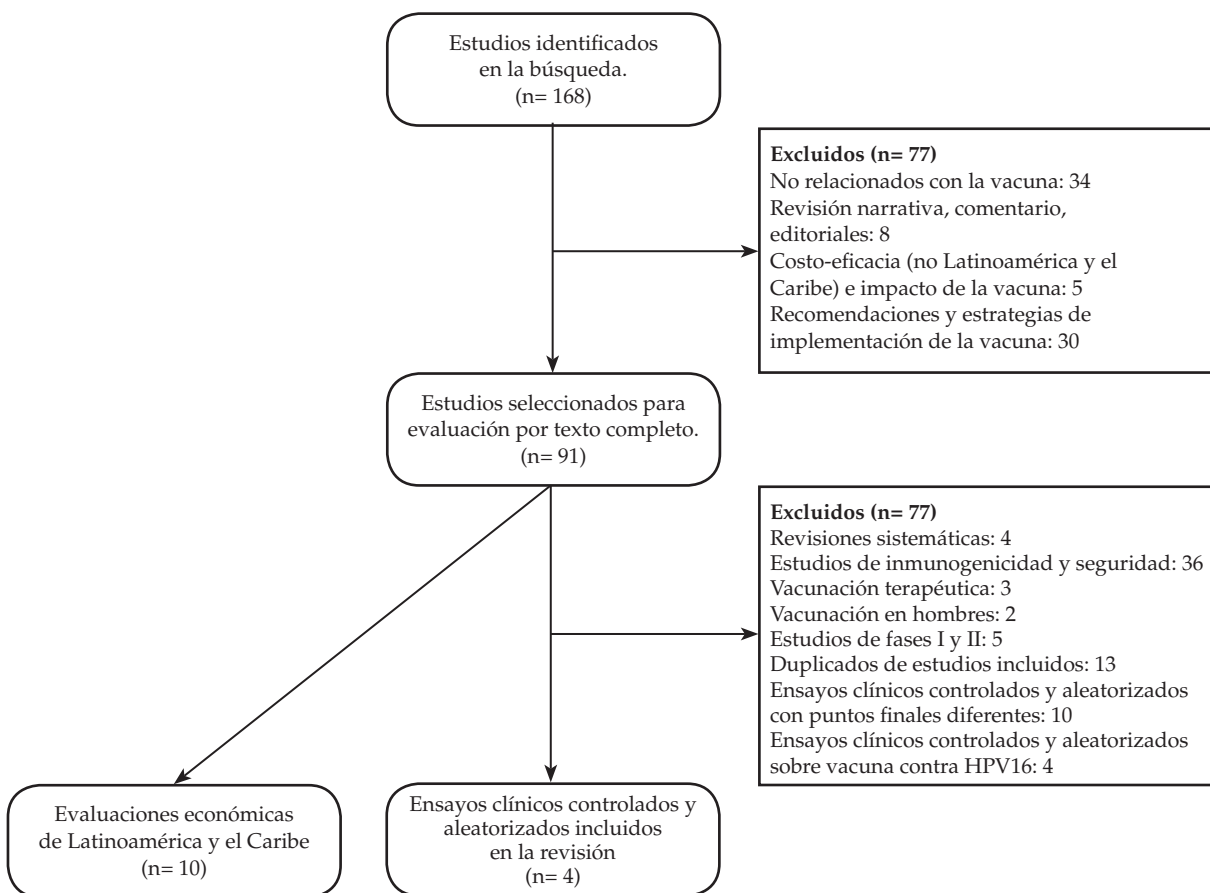


TABLA 1. Características de los estudios incluidos en el metaanálisis

	Harper 2006	FUTURE I & II	PATRICIA
Publicaciones utilizadas	Harper 2006	Wheeler 2009 y Muñoz 2010	Paavonen 2009
Fase	III	III	III
Cantidad de centros	28	62/90	135
Cantidad de países	3	16/13	14
Fecha de enrolamiento	11/2003 - 7/2004	1/2002 - 5/2003	5/2004 - 6/2005
Financiación	GlaxoSmithKline	Merck	GlaxoSmithKline
Criterios de inclusión			
Edad (años)	16-25	15-26	15-25
Nº de parejas sexuales	≤ 5	≤ 4	≤ 6
Criterios de exclusión	Embarazo o historia de PAP anormal	Infecciones previas por HPV, historia de PAP test anormales o de verrugas genitales	Historia de colposcopia embarazo, lactancia, enfermedades crónicas o autoinmunitarias
Intervención y comparador			
Componentes de la vacuna	HPV 16, 18 VLPs	HPV 6, 11, 16, 18 VLPs	HPV 16, 18 VLPs
Comparador	Placebo	Placebo	Vacuna contra hepatitis A
Esquema de administración	0, 1 y 6 meses	0, 2 y 6 meses	0, 1 y 6 meses
Protocolo de seguimiento			
Búsqueda de ADN viral	cada 6 meses	cada 6 meses	cada 6 meses
PAP	cada 6 meses	cada 6/12 meses	cada 12 meses
Tiempo de seguimiento (meses)	Estudio inicial 27 y estudio de seguimiento 53	36 (media)	39,4 (media)
Puntos finales de resultado			
Primarios	Incidencia de infección por HPV 16 y/o 18.	Incidencia de verrugas genitales, CIN 1-3, VIN 1-3; AIS, cáncer vulvar, vaginal o cervical asociados a HPV 6, 11, 16 o 18	Lesiones CIN2+ asociadas a HPV 16 y/o 18
Secundarios	Infección persistente por HPV 16 y/o 18. LSIL, HSIL, CIN 1-3 y cáncer de cuello uterino asociado a HPV 16 y/o 18	Infección persistente, CIN 1-3 y AIS asociados a HPV 31, 33, 45, 52, 58. Incidencia combinada de CIN 1-3, AIS y cáncer por HPV 6, 11, 16 y/o 18.	Infección persistente por HPV 16, 18 u otros tipos oncogénicos, lesiones CIN asociadas a HPV 16, 18, otros tipos oncogénicos o sin aislamiento de ADN viral. Reducción la realización de colposcopia y procedimientos escisionales.
Población para análisis de eficacia			
Análisis por protocolo	Todas las participantes que recibieron 3 dosis de vacuna o placebo, con prueba de ADN para HPV negativa el día 1 y seronegativas para HPV 16 y/o 18. Sin violaciones al protocolo.	Todas las participantes que recibieron 3 dosis de vacuna o placebo en el lapso de 1 año, seronegativas, con prueba de ADN negativa para HPV 6, 11, 16 o 18 en el día 1 y que mantuvieron la prueba de ADN negativa durante los primeros 7 meses de seguimiento. Sin violaciones al protocolo.	Todas las participantes que recibieron 3 dosis de vacuna o placebo, con prueba de ADN para HPV negativa, seronegativas para HPV 16 y/o 18 y con citología normal o de bajo grado el día 1. Sin violaciones al protocolo.
Análisis por intención de tratar	Todas las participantes que recibieron al menos 1 dosis de vacuna o placebo, con prueba de ADN para HPV negativa. Con datos disponibles para evaluar eficacia	Todas las participantes aleatorizadas sin importar los antecedentes de lesiones anogenitales o de infección por HPV.	Todas las mujeres que recibieron al menos una dosis de vacuna o placebo con citología normal o de bajo grado al día uno y con datos disponibles para evaluar eficacia.
Calidad metodológica			
Aleatorización	Adecuada	Adecuada	Adecuada
Enmascaramiento	Adecuado	Adecuado	Adecuado
Informe de pérdidas de seguimiento	Sí	Sí	Sí
Eficacia esperada (1-RR)	0,7	0,80 - 0,90	0,85
Cálculo de tamaño muestral	Sí	Sí	Sí

PAP test: Papanicolaou; LSIL: lesión escamosa intraepitelial de bajo grado; HSIL: lesión escamosa intraepitelial de alto grado; CIN: neoplasia intraepitelial cervical; CCU: cáncer de cuello uterino; AIS: adenocarcinoma in situ, VIN: neoplasia intraepitelial vulvar.

el control en ninguno de los puntos finales considerados. En los dos estudios restantes^{14,16,17} se observó un mayor informe de episodios adversos no graves en el grupo vacunado, siendo los más frecuentes los efectos adversos locales (enrojecimiento, prurito, dolor e hinchazón del sitio de inyección). Ninguno de los estudios halló diferencias entre los grupos en lo que respecta a los episodios adversos graves y episodios adversos relacionados con el embarazo (abortos, malformaciones congénitas, prematuridad, etc.).

DISCUSIÓN

Los programas de prevención primaria orientados a evitar las enfermedades de transmisión sexual y de pesquisa mediante Papanicolau continúan siendo una medida eficaz para la prevención, detección y tratamiento temprano del cáncer de cuello uterino.

El hecho de contar con una vacuna eficaz y segura capaz de prevenir lesiones CIN2+ asociadas a los serotipos 16 y 18 de HPV es prometedor, aunque aún no existe evidencia suficiente que res-

FIGURA 2. CIN2+ asociados a HPV 16

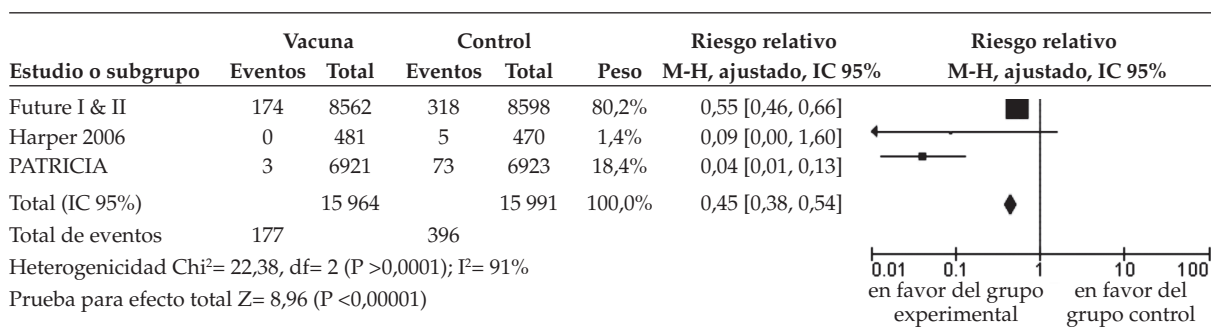


FIGURA 3. CIN2+ asociados a HPV 18

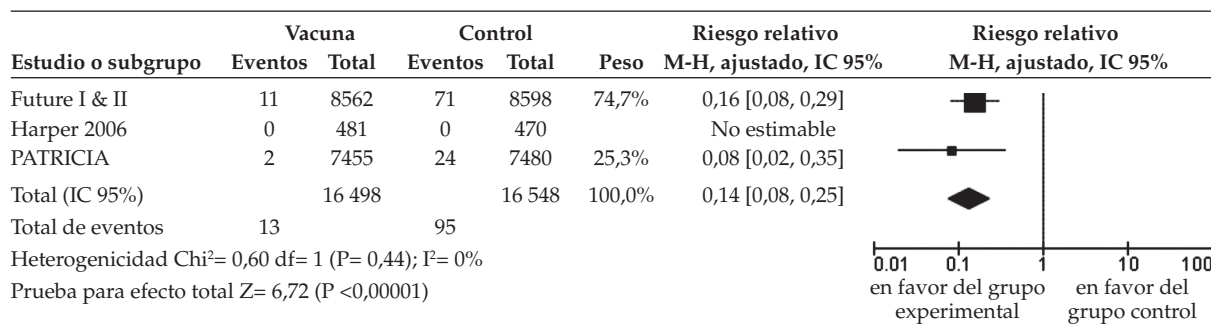
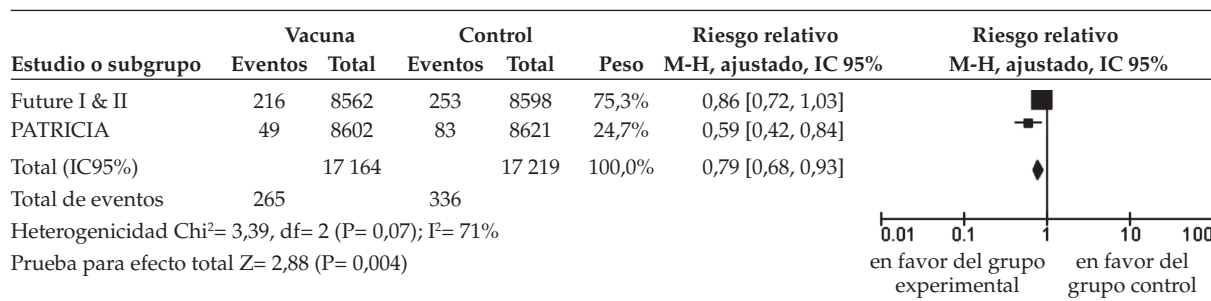


FIGURA 4. CIN2+ asociados a HPV 31/33/45/52/58



palde el reemplazo de las técnicas de pesquisa de rutina por la vacuna. Debido a que su eficacia a largo plazo para prevenir la aparición de cáncer de cuello uterino aún no ha sido completamente probada, sólo el seguimiento a largo plazo de las cohortes de pacientes vacunadas mostrarán en un futuro la eficacia real en su prevención.

Se plantea a la vacunación en la preadolescencia, en conjunto con la pesquisa mediante el PAP y la prevención de enfermedades de transmisión sexual, como la estrategia más completa y válida para la prevención del cáncer de cuello uterino. Estrategia que ya ha sido adoptada por muchos países.

La posible incorporación de la vacuna como medida de prevención primaria ha despertado gran interés en el mundo y especialmente en la región, con realización de numerosas evaluaciones económicas¹⁸⁻²⁷ destinadas a evaluar la costo-eficacia de dicha intervención en diferentes países de medianos o bajos ingresos, como la Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México y Perú. Si bien las metodologías y escenarios utilizados son dispares, en todos los estudios los resultados de costo-eficacia fueron muy dependientes del costo de la vacuna.

Los beneficios de la vacunación serían potencialmente mayores en países con baja adherencia a la pesquisa, pero dicha estrategia podría ser inasequible en países de medianos y bajos ingresos debido a los valores actuales de la vacuna.

CONCLUSIÓN

Las vacunas disponibles actualmente han demostrado ser eficaces y seguras para la prevención de lesiones CIN2+ asociadas a los serotipos 16 y 18 de HPV y conferir protección cruzada contra los serotipos 31, 33, 45, 52 y 58 no incluidos en la vacuna. Sin embargo, su eficacia a largo plazo para prevenir el cáncer de cuello uterino no ha sido completamente probada.

La costo-eficacia de la incorporación de la vacuna en Latinoamérica y el Caribe es muy dependiente del costo de la vacuna en cada país.

Financiación: Este metaanálisis fue elaborado como parte de un documento de evaluación de tecnologías sanitarias que se realizan gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales, obras sociales y seguros privados de salud para el desarrollo de documentos del área de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria.

Agradecimientos

A todos los integrantes del área de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias del Instituto de

Efectividad Clínica y Sanitaria, especialmente al Bibliotecario Daniel Comandé. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. GLOBOCAN. Lyon, France: World Health Organization; 2008 [Acceso: 10 de junio de 2011]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/>.
2. zur Hausen H. Condylomata acuminata and human genital cancer. *Cancer Res* 1976;36(2 pt 2):794.
3. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997;102(5A):3-8.
4. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(11):796-802.
5. Ciapponi A, Bardach A, Glujovsky D, Gibbons L, Picconi MA. Type-specific HPV prevalence in cervical cancer and high-grade lesions in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2011;6(10):e25493.
6. UNICEF. Immunization Summary, A statistical reference containing data through 2009. New York, USA: World Health Organization; 2011. [Acceso: 7 de julio de 2012]. Disponible en: http://www.childinfo.org/files/32775_UNICEF.pdf.
7. Sawaya GF, Smith-McCune K. HPV vaccination--more answers, more questions. *N Engl J Med* 2007;356(19):1991-3.
8. Miller NB, Raychaudhuri G, Toerner JG. Human papillomavirus vaccine. *N Engl J Med* 2007;357(11):1154-5; author reply 5-6.
9. ASCUS-LSIL, Traige, Study, (ALTS), Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(6):1383-92.
10. Pagliusi SR, Teresa Aguado M. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine* 2004;23(5):569-78.
11. Wright TC, Jr., Cox JT, Massad LS, Carlson J, et al. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(1):295-304.
12. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009;374(9686):301-14.
13. Wheeler CM, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in sexually active women aged 16-26 years. *J Infect Dis* 2009;199(7):936-44.
14. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, 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.
15. Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(5):325-39.
16. Garland SM, Hernández-Avila M, Wheeler CM, Pérez G, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356(19):1928-43.

17. Future, II, Study, Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356(19):1915-27.
18. Goldie SJ, O'Shea M, Diaz M, Kim SY. Benefits, cost requirements and cost-effectiveness of the HPV16,18 vaccine for cervical cancer prevention in developing countries: policy implications. *Reproduct Health Matters* 2008;16(32):86-96.
19. Goldie SJ, Kim JJ, Kobus K, Goldhaber-Fiebert JD, et al. Cost-effectiveness of HPV 16, 18 vaccination in Brazil. *Vaccine* 2007;25(33):6257-70.
20. Goldie SJ, Díaz M, Constenla D, Alvis N, et al. Mathematical Models of Cervical Cancer Prevention in Latin America and the Caribbean. *Vaccine* 2008;26(Suppl. 11):L59-L72.
21. Colantonio L, Gómez JA, Demarteau N, Standaert B, et al. Cost-effectiveness analysis of a cervical cancer vaccine in five Latin American countries. *Vaccine* 2009;27(40):5519-29.
22. Gutiérrez-Delgado C, Báez-Mendoza C, González-Pier E, de la Rosa AP, Witlen R. Relación costo-efectividad de las intervenciones preventivas contra el cáncer cervical en mujeres mexicanas: resultados de un modelo markoviano desde la perspectiva del sector público. *Sal Publ Mex* 2008;50(2):107-18.
23. Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH, Puig A, Reynales-Shigematsu LM. Cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccination in Mexico: A transmission dynamic model-based evaluation. *Vaccine* 2007;26(1):128-39.
24. Reynales-Shigematsu LM, Rodrigues ER, Lazcano-Ponce E. Cost-effectiveness analysis of a quadrivalent human papilloma virus vaccine in Mexico. *Arch Med Res* 2009;40(6):503-13.
25. Kim JJ, Andres-Beck B, Goldie SJ. The value of including boys in an HPV vaccination programme: A cost-effectiveness analysis in a low-resource setting. *Br J Cancer* 2007;97(9):1322-8.
26. De La Hoz F, Alvis N, Narvez J, Gamboa O, Chocont A. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccine in Colombia in 2007. *Value Health* 2009;12 (3):A42.
27. Demarteau N, Suárez E, Gómez J, Standaert B. Modelling the impact of different vaccine profiles on the cost-effectiveness of HPV vaccination in the Chilean setting. *Int J Gyn Obst* 2009;107:S673-S4.

*Sólo quienes sean capaces de encarnar la utopía, serán aptos para el combate decisivo,
el de recuperar cuanto de humanidad hayamos perdido.*

ERNESTO SÁBATO