



# Boletín de Vigilancia Tecnológica

MARZO 2016

Vol 2. No. 1

ISSN: 2463-2244



Instituto Nacional  
de Cancerología-ESE  
Colombia  
Por el control del cáncer

# Boletín de Vigilancia Tecnológica Sistema de Gestión de Tecnología

Marzo 2016  
Vol. 2 No. 1

Ministerio de Salud y Protección Social  
Instituto Nacional de Cancerología ESE  
Grupo de evaluación y Seguimiento de Servicios Oncológicos

**Carolina Wiesner Ceballos**  
Directora General (E)

**Esther De Vries**  
Subdirectora de Investigaciones, Vigilancia Epidemiológica,  
Promoción y Prevención

---

**Jairo Aguilera López**  
Coordinador Grupo de evaluación y Seguimiento de Servicios Oncológicos  
Revisión de contenidos

**Maria Fernanda Ariza Palacios**  
Grupo de evaluación y Seguimiento de Servicios Oncológicos  
Autora  
mariza@cancer.gov.co

**Julie Liliana Orjuela Vargas**  
Grupo de evaluación y Seguimiento de Servicios Oncológicos  
Autora  
jorjuela@cancer.gov.co

---

## Oficina de Comunicaciones

**Diana Carolina Daza Franco**  
Asesora de Comunicaciones INC  
Coordinación Editorial  
comunicaciones@cancer.gov.co

**César Mario Araque Bello**  
Diseño y Diagramación

Bogotá, D.C. Colombia



# Contenido

---

1. Prólogo
2. Presentación
3. Metodología
4. Virus del Papiloma Humano (VPH)
5. Países líderes
6. Identificación del VPH en Colombia
7. Análisis de patentes
8. Campo de aplicación de las invenciones
9. Países líderes
10. Principales inventores
11. Principales solicitantes

# Prólogo

---

El Instituto Nacional de Cancerología ESE a través del Grupo de Evaluación y Seguimiento de Servicios Oncológicos, en el Marco del Sistema de Gestión de Tecnología cuenta con una unidad de vigilancia tecnológica e inteligencia competitiva la cual de forma periódica realiza la publicación del BOLETÍN DE VIGILANCIA TECNOLÓGICA.

Este contiene información relevante respecto a políticas, avances científicos, patentes, publicaciones de los proyectos de investigación, entre otros, en los diferentes ámbitos de la salud, permitiendo para esta edición, ampliar la perspectiva frente a la evolución en la detección del Virus del Papiloma Humano (VPH) a nivel internacional y nacional.

Una de las fases de la vigilancia tecnológica e inteligencia competitiva es la difusión de la información, que permite identificar las tendencias del desarrollo tecnológico mundial; proceso que favorece la toma de decisiones de las innovaciones frente a nuevas oportunidades de desarrollo a nivel institucional, local y nacional; la difusión motiva la innovación, alcanza un valor agregado en el mercado, incrementa la eficiencia en el diagnóstico, mejora la calidad del análisis de las muestras, aumentando la competitividad y sostenibilidad de las empresas.

El objetivo de este boletín es proporcionar información específica y estructurada sobre las tendencias en publicaciones científicas relacionadas con VPH, los avances de las pruebas de detección del VPH en Colombia y las patentes relevantes a nivel mundial.

Si desea consultar otros boletines de vigilancia tecnológica puede acceder a la página web del INC en el siguiente link:

<http://www.cancer.gov.co/publicaciones?idpadre=32>



# Presentación

---

El Plan Decenal para el Control del Cáncer 2012-2021 tiene en su línea estratégica 2 de “Detección temprana de la enfermedad”, las actividades que conducen a reducir el estado clínico en el momento del diagnóstico.<sup>1</sup>

Como estrategia para aumentar la detección temprana y la reducción de la mortalidad en cáncer de cuello uterino, es importante identificar un método de diagnóstico de VPH, que permita realizar un diagnóstico confiable del virus y su tipificación.

En el Plan de Desarrollo Institucional 2015-2018<sup>2</sup> en el marco del Sistema de Gestión de Tecnología, la unidad de vigilancia tecnológica e inteligencia competitiva brinda una orientación estratégica en la incorporación de tecnologías biomédicas como apoyo a la línea de prevención en la reducción de la prevalencia de VPH de alto riesgo en el país.

El VPH es causa necesaria del cáncer de cuello uterino que tiene una tasa de mortalidad ajustada de 6,8 muertes por 100.000 habitantes en el mundo, de 3.3 en países más desarrollados y 8.3 en las menos desarrolladas<sup>3</sup>. Colombia se estima en 8 por 100.000 habitantes. El cáncer de cuello está asociado con el VPH tipos 16 y 18 en un 70 %<sup>4</sup>. Se han identificado virus de alto y de bajo riesgo en relación al cáncer de cuello uterino. Las investigaciones se han enfocado principalmente a nivel de cuello uterino pero no hay que olvidar que este tipo de virus también se encuentra en otras áreas del cuerpo, como lo son: vagina, vulva, pene, ano y orofaringe, entre otras<sup>4</sup>. Desde la identificación de la existencia del virus del papiloma humano se han diseñado diversas pruebas para su detección. La técnica de diagnóstico más exacta de infección por VPH consiste en la detección del ADN viral.<sup>5</sup>

Se ha identificado diferentes técnicas de muestreo y detección de DNA del VPH, cada una con diferente sensibilidad y especificidad, lo cual hace que el impacto sea significativo en las tasas de detección<sup>6</sup> de cáncer de cuello uterino. Se ha podido determinar el virus en diferentes tipos de muestras y el método más usado se basa en el uso de las sondas marcadas con sustratos quimioluminiscentes las cuales se utilizan para la unión específica del DNA-HPV intracelular.<sup>4</sup>

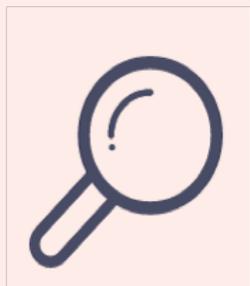
Existe una amplia variedad de métodos para la extracción de ADN. La elección depende del origen y calidad del material clínico probado y la prueba de diagnóstico utilizado, el cual tiene que estar validado por el laboratorio específico y validado clínicamente.

Las pruebas a nivel mundial para la detección de VPH son enfocadas en la detección de muestras citológicas; la mayoría están validadas por el Invima (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos en Colombia), avalado por IVD ( In vitro diagnostic products) y aprobado por la FDA ( Food and Drug Administration U.S). Fue necesario realizar una búsqueda en donde se pudiera identificar las pruebas disponibles en Colombia utilizadas actualmente para el diagnóstico clínico, además era importante establecer cuáles son las técnicas que más se han investigado con respecto al tiempo a nivel mundial.

En Colombia se pueden encontrar diferentes técnicas que detectan VPH pero son específicas para citología; en cambio, solo se ha encontrado una prueba validada por el Invima (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos en Colombia), avalado por IVD ( In vitro diagnostic products) y aprobado por la FDA ( Food and Drug Administration U.S) para uso diagnóstico en donde se puede determinar la presencia del VPH tanto de alto como de bajo riesgo en muestras como tejido embebido en parafina, tejido congelado, entre otros, lo cual pone en desventaja a las otras técnicas de detección de VPH que solo están validadas para citologías.

# Metodología

Se realizó un análisis de identificación de patentes e investigaciones con respectivas publicaciones en VPH, los países y los autores que más realizan investigación a nivel mundial. Además una exploración de las pruebas validadas en Colombia.



**FASE DE COORDINACIÓN:** Inicialmente se identificaron las necesidades de información, lo cual nos llevó a tener una línea prioritaria a vigilar y definir los factores críticos de vigilancia.

**FASE DE BÚSQUEDA:** Se obtuvo información sobre los países, patentes, autores y años de publicación en VPH, con una estrategia de búsqueda definida. Los datos fueron analizados con el Software Vantage Point®, la exploración aborda información estructurada y no estructurada. Se emplean motores de búsqueda como Pubmed, gopubmed, Scielo, Redalyc, BVS, Lilacs y meta buscadores como Ixquick entre otros. Para llevar a cabo la búsqueda, se tuvo en cuenta el periodo comprendido entre 1984 y 2015. La base de datos escogida fue NCBI pubmed con 5792 registros, la estrategia de búsqueda fue:

((("dna probes, hpv"[MeSH Terms] AND paraffin[Title/Abstract]) AND Detection[Title/Abstract]) OR Typing[Title/Abstract]) OR "dna probes, hpv"[MeSH Terms] AND ("loattrfull text"[sb] AND "2010/10/28"[PDat] : "2015/10/26"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])

En la exploración de las patentes se inclinó la búsqueda hacia las pruebas de VPH de alto riesgo. Los términos o palabras clave fueron: *High risk hpv dna test detection and identification of Human Papilloma virus* incluyendo aquellas con la clasificación internacional de patentes. También se realizó una búsqueda específica en 2(HC2) ensayo de hibridación de ácidos nucleicos. Al revisar la clasificación internacional se encontraron los siguientes con mayor afinidad C12Q1/68; C12Q1/70 G06F

La consulta se realizó en las bases de datos de patentes: Espacennet, Justia Patents, Patent lens, USPTO y Patentscope. La estrategia de búsqueda seleccionada fue la realizada en la base de datos Patentscope con fecha de corte de enero de 2016 con 53 resultados la cual se describe a continuación: *ALL:(method for detection and identification and vph) AND ICF:c12q7*

**FASE DE TRATAMIENTO Y ANALISIS DE LA INFORMACIÓN:** El procesamiento de la información se realizó con el **Software Vantage Point®** de la compañía Search Technology, con fecha de corte a enero 2016. Se definieron indicadores de actividad y el análisis fue complementado con el apoyo de expertos técnicos.

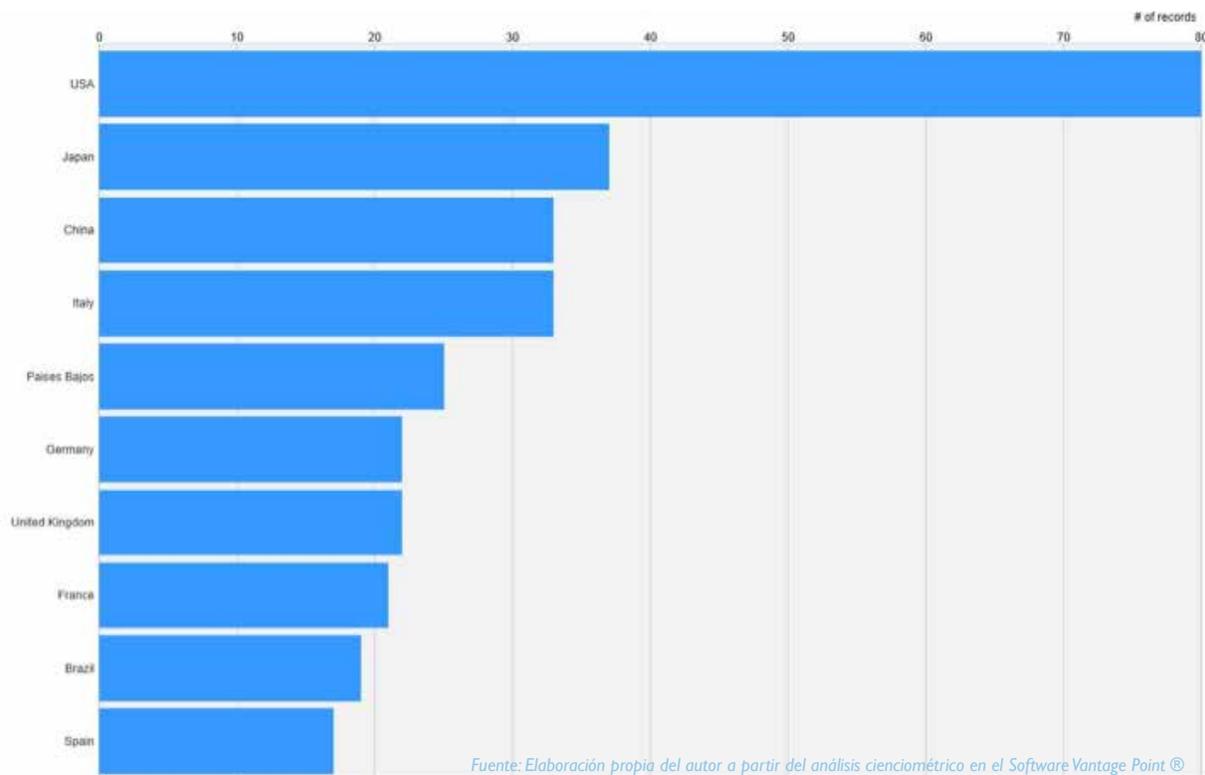
# Virus Del Papiloma Humano (Vph)

Este virus cuenta con una familia de más de 100 subtipos, los cuales 15 son de alto riesgo para desarrollar cáncer de cuello uterino, también se han identificado patologías benignas causadas con el VPH, por otro lado en lesiones neoplásicas se ha identificado que el 100 % del cáncer cervical está estrechamente relacionado con VPH de alto riesgo, asimismo se identifica este mismo virus en el 90 % de las neoplasias anales y un 40 % en cánceres de vagina y vulva, también se ha identificado la presencia en un 10 % aproximadamente en las neoplasias de orofaringe, entre otros<sup>5</sup>.

## Países Líderes

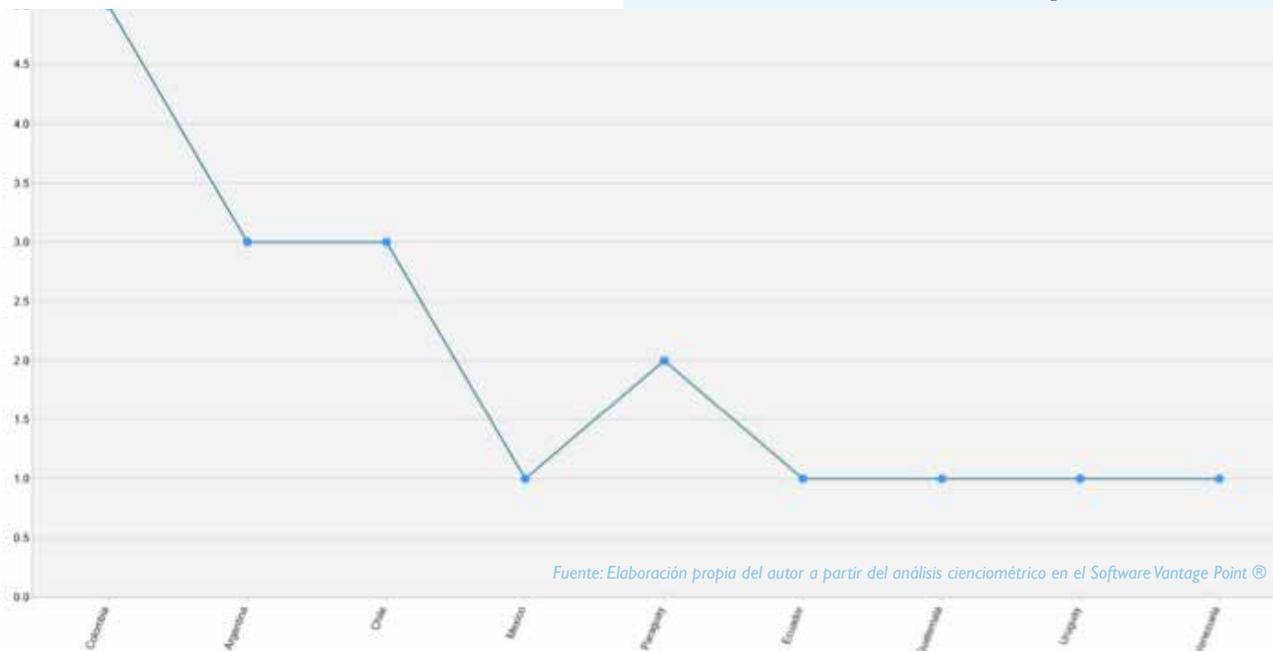
Dentro de la búsqueda de artículos con los factores críticos establecidos se encuentra un top 10 de países que lidera las publicaciones a nivel mundial, entre estos se encuentran Irán, Austria, Australia, España, Brasil, Francia, Reino Unido, Alemania, Países Bajos, adicionalmente es Estados Unidos el que lidera divulgaciones con 80 artículos, le sigue Italia y china cada uno con 33 publicaciones, se realiza un análisis a nivel latinoamericano identificamos que Colombia lidera la lista con un total de 5 publicaciones, además se encuentra que Argentina y Chile lo siguen con 3 publicaciones cada uno.

Grafica 1. Top 10 de publicaciones mundiales en VPH



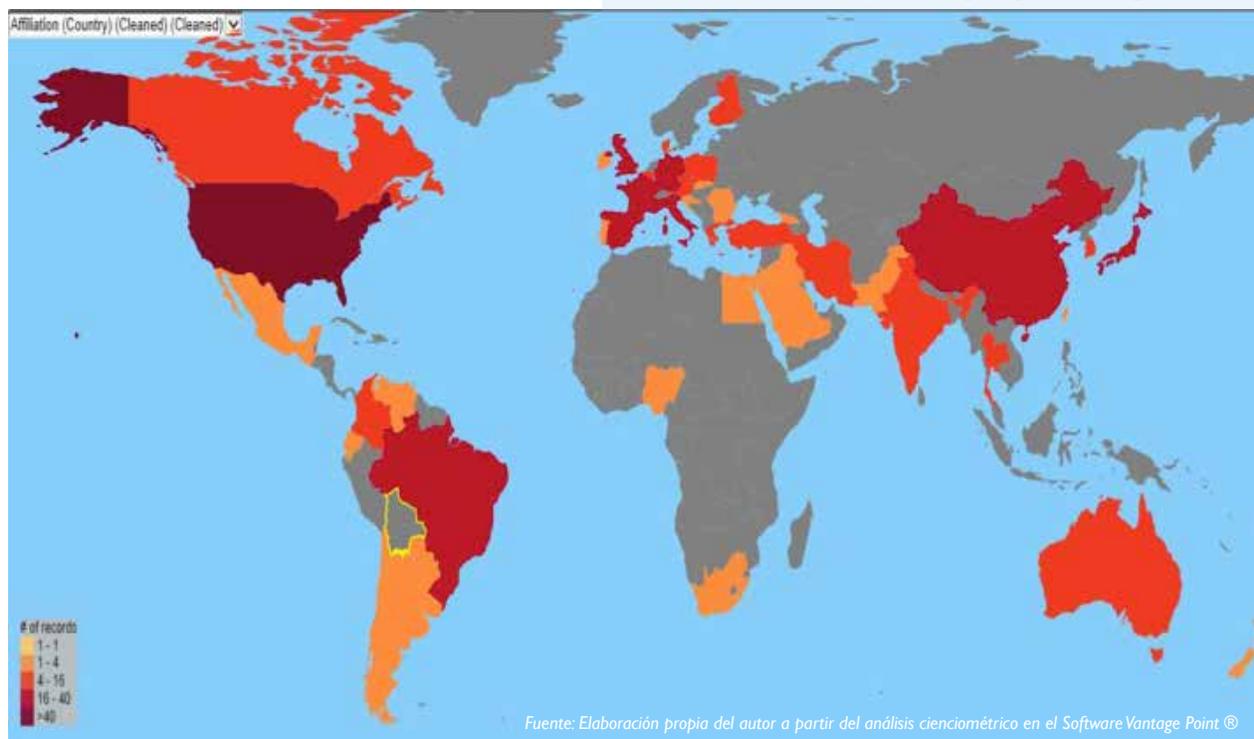
Estados Unidos el que lidera divulgaciones con 80 artículos, le sigue Italia y china cada uno con 33 publicaciones, se realiza un análisis a nivel latinoamericano donde Colombia lidera la lista con un total de 5 publicaciones, además se encuentra que Argentina y Chile lo siguen con 3 publicaciones cada uno.

Grafica 2. Publicaciones de países latinoamericanos



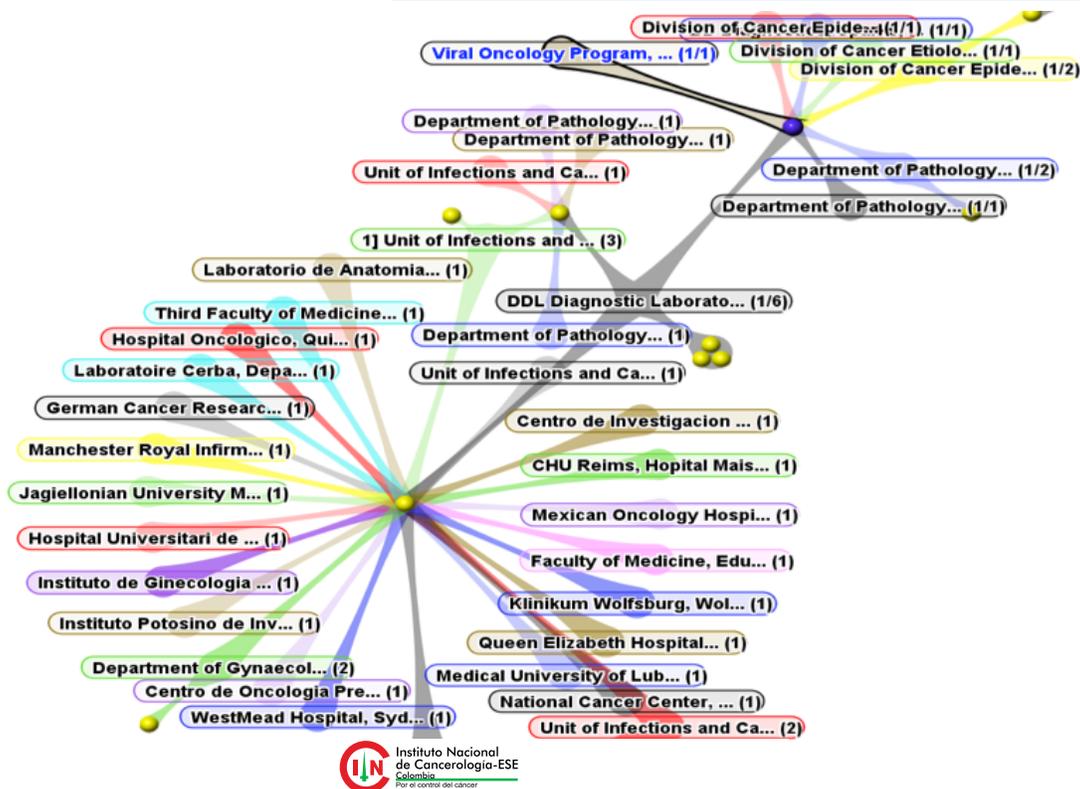
Realizando un análisis geoespacial a nivel mundial con respecto a las publicaciones realizadas, tendríamos una imagen como la siguiente:

Grafica 3. Análisis geoespacial de las publicaciones



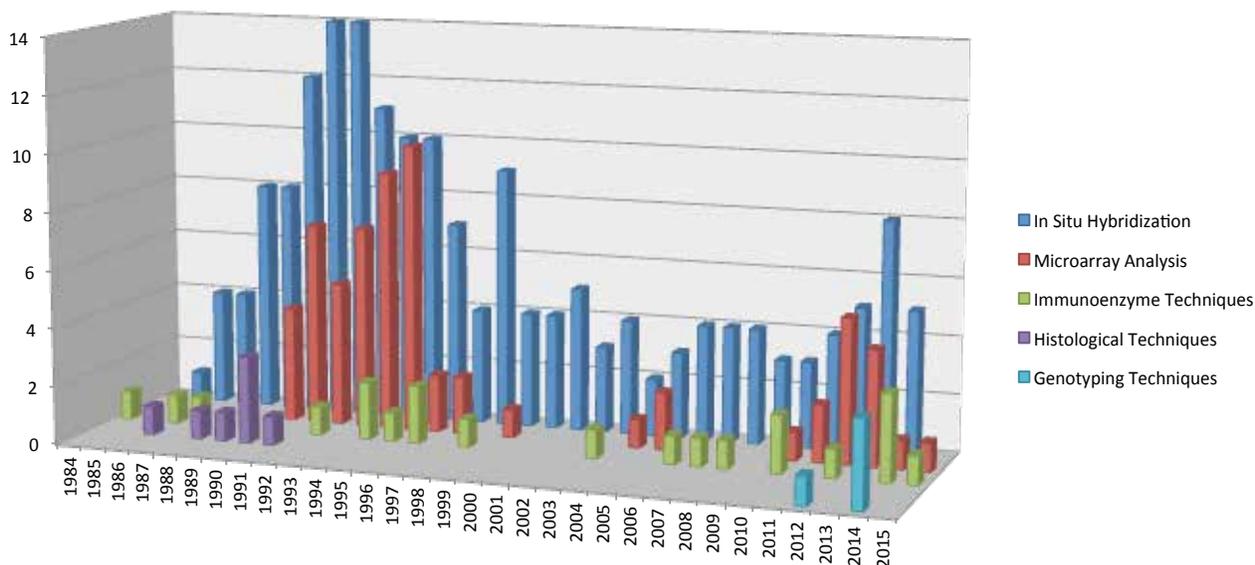
Una vez revisadas las publicaciones tanto a nivel mundial como latinoamericanas, se realizó la visualización de la red más firme de investigadores encontrando la siguiente grafica en donde se puede observar un fuerte vínculo que existe entre el Instituto Nacional de Cancerología y los investigadores más importantes a nivel mundial.

Grafica 4. Red de colaboración de Instituciones e Investigaciones



Fuente: Elaboración propia del autor a partir del análisis cuantitativo en el Software Vantage Point ©

La dinámica de evolución de las técnicas de detección del VPH a nivel mundial con respecto al tiempo, se enfatiza en las 5 primeras técnicas más usadas por los investigadores.



Fuente: Elaboración propia del autor a partir del análisis cuantitativo en el Software Vantage Point ©

# Identificación del VPH en Colombia

En Colombia existe un manejo importante de estos test aprobados, pero hay unos más usados que otros, posteriormente a una búsqueda general, el método más usado para la identificación del virus del papiloma humano se fundamenta en la técnica del ensayo de hibridación de ácidos nucleicos mediante la amplificación de la señal y uso de quimioluminiscencia en microplaca en donde se realiza una detección cualitativa de 13 tipos de alto riesgo de ADN del VPH es utilizado específicamente para muestras cervicouterinas.



Esta prueba detecta los tipos de alto riesgo 16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/68 los cuales tiene una alta relación causal con la aparición del cáncer de cuello uterino. Este tipo de ensayos cuenta con validación clínica la cual es el resultado de un análisis de 8 estudios clínicos independientes, esta fue realizada por varias instituciones médicas, académicas y gubernamentales asimismo son reconocidas en Estados Unidos y otros países.

Además cuenta con los cálculos de sensibilidad y especificidad, comparado con

otro tipo de exámenes.

Otra de las pruebas más utilizadas en Colombia se fundamenta en el uso para la amplificación y detección de secuencias de ácidos nucleicos mediante el proceso de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) este está compuesto por un termociclador, un software para realizar la PCR- tiempo real con primers de la región LI del VPH, el sistema además contiene un control interno de  $\beta$ -globina en cada muestra. Esta técnica utiliza muestras cervicales, detecta 14 tipos de alto riesgo como lo son (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68).

Solo se ha podido comprobar un ensayo clínico que identifica al virus del papiloma humano en muestras cervicouterinas y otras, esta prueba se basa en la PCR en tiempo real sobre el ADN extraído de muestras humanas como lo son: muestras citológicas, muestras histológicas, muestras histológicas frescas o congeladas, muestras histológicas con un pre-tratamiento en parafina fijado en formol. Esta prueba identifica (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68), y además contiene un control interno positivo de  $\beta$ -globina. Este kit ha sido validado en extracción de ADN en muestras como: cuello uterino, vagina, uretra, hisopos bucales y anales; tejido de biopsias como lo son prepucio, secreción vaginal y muestras histológicas, entre otras. El diagnóstico de la especificidad de la prueba es de un 99.1 %, con una sensibilidad de un 99.5 %. Lo cual lo coloca dentro de una de las mejores



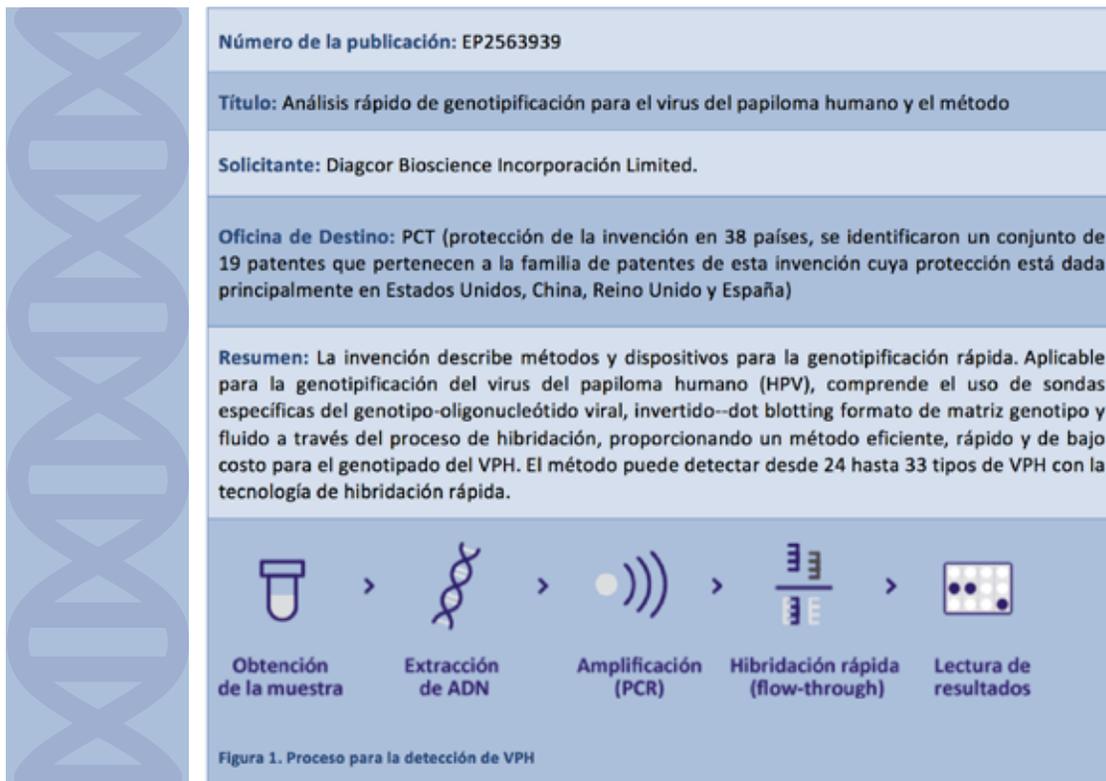
pruebas del mercado.

Otra de las pruebas emergentes en el manejo de la detección del VPH es la prueba para la amplificación de ácido nucleico in vitro para la determinación cuantitativa del E6/E7 ARN mensajero viral. Este ensayo de HPV representa la siguiente generación en la detección del cáncer cervical, esta prueba puede ser usada antes o después de la citología.

Otro de los kit aprobado por la FDA es una prueba de diagnóstico in vitro que detecta 14 tipos de alto riesgo (VPH) (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68) en muestras cervicales esta prueba tiene dos reacciones isotérmicas, la primera reacción se produce en la secuencia del ADN específico y la segunda reacción se produce cuando hay una señal fluorescente, esta prueba es muy usada en pacientes con ASCUS indeterminado, en citologías de cuello uterino en donde se quiere evidencia al existencia o no de VPH de alto riesgo.

# ANÁLISIS DE PATENTES

La vanguardia de las patentes a nivel mundial está centrada hacia la identificación de varios genotipos del VPH, pruebas o Kits diagnósticos para la identificación y detección de ácidos nucleicos, desarrollo de nuevas sondas, microarray de ADN (chip de ADN) cebadores o primers de regiones específicas del genoma de ADN del VPH, por PCR en tiempo real. La determinación del genoma se realiza principalmente para muestras cervicales. Algunas de las patentes destacadas son:



Número de publicación: WO2010058357 (A1)

Título: Secuencias de nucleótidos, métodos y kits para la detección de VPH

Solicitante: Diagcor Bioscience Incorporación Limited.

Oficina de Destino: PCT (se identificaron un conjunto de 3 patentes que pertenecen a la familia de patentes de esta invención cuya protección está dada principalmente en Estados Unidos, China, España)

Resumen: la invención describe varias secuencias como sondas de detección para el VPH, en la que cada una de estas secuencias con capaces de detectar múltiples subtipos de VPH, se proporcionan chips y kits de detección de VPH. Es posible detectar 38 subtipos de VPH, incluyendo los de alto riesgo, con diversas combinaciones de las secuencias.<sup>8</sup>

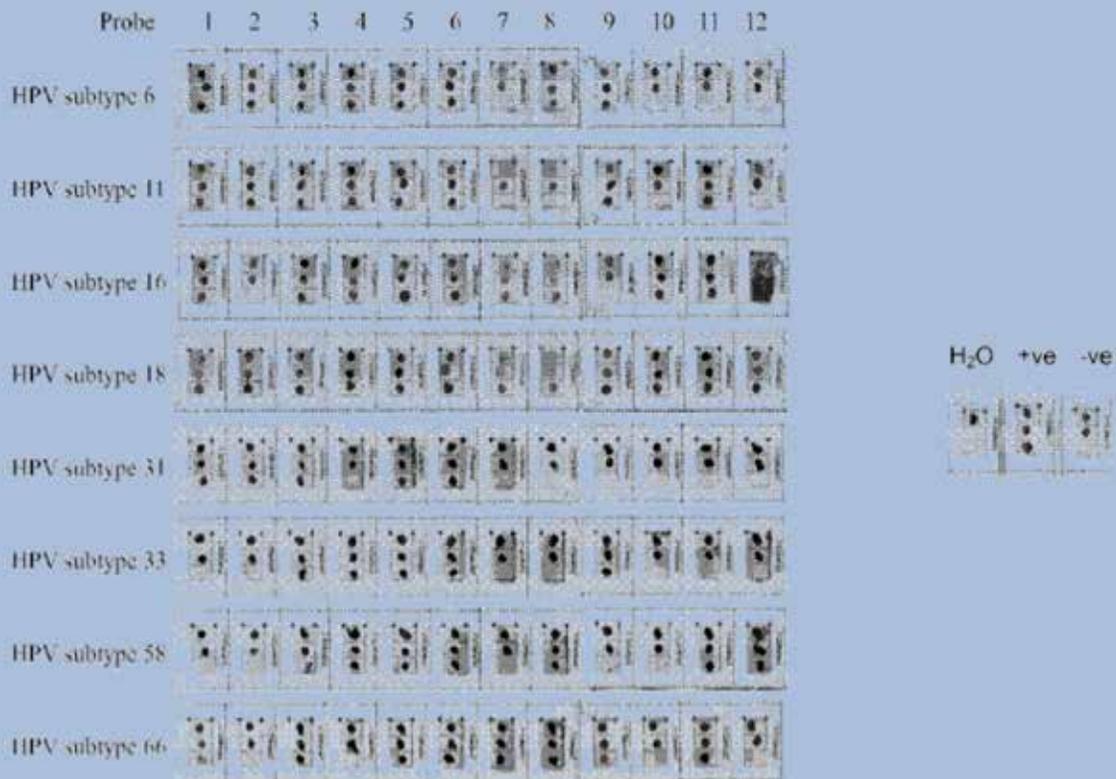


Figura 2. Imágenes de la detección de varios subtipos de VPH por secuencias de nucleótidos

# Países líderes



Figura 3. Jurisdicciones individuales de 8 documentos en 5 países, con solicitudes de patentes relacionadas con: Genetic Marker For Detection Of Human Papillomavirus. Fuente: Patents lens

La gran mayoría de las solicitudes de patente tienen dominio internacional bajo el PCT (tratado de cooperación de patentes) con 23 registros en varios países con protección especial en Asia, África y Estados Unidos. Los países que presentan una mayor actividad inventiva en esta materia son Estados Unidos, Japón seguido de China, España, Canadá y Australia.

Opciones  Mesa  Gráfico  Opciones  bar  pastel  Línea

Los países		Principal IPC		Inventor Principal		Principal Solicitante		Fecha Pub	
Nombre	No	Nombre	No	Nombre	No	Nombre	No	Fecha	No
PCT	23	C12Q	53	CERRETTI, DOUGLAS PAT	2	Fry Laboratories, LLC	2	2015	4
Oficina Europea de Patentes	11	C12N	19	Jeremy Ellis	2	Immunex Corporation	2	2014	5
Estados Unidos	9	G01N	17	Fry Stephen E.	2	AMOCO CORP	1	2013	2
Canadá	8	C07H	10	HENDRICKS DAVID A	2	ARIZONA Junta de Regentes EN NOMBRE DEL NORTE DE ARIZONA UNIVERSIDAD	1	2011	2
España	1	C12P	7	CARRIL DAVID J	2	Abdela Woubit Salah	1	2010	1
Japón	1	C07K	6	NAKAGAWA HIROSHI	2	BRIZUELA, Leo	1	2009	1
		A61K	4	Parodos Kyriaki	2	BROCCOLO, Francesco	1	2008	6
		A01K	2	RIGBY SUSAN	2	BROKER, Thomas, R.	1	2007	3
		C12M	2	YAMAMOTO SATOSHI	2	BUCK, Jochen	1	2006	4
		G06F	2	ANDERSSON SONIA	1	Bentwich Isaac	1		

Figura 4. Principales indicadores de actividad: países, IPC, inventores, solicitantes, fecha de publicación. Fuente: Patentscop

# Principal inventor

---

**Cerreti Douglas:** científico de investigación biofarmacéutica con experiencia en el desarrollo de fármacos a través de diferentes áreas terapéuticas. De 1984 a 2002 se desempeñó con Immunex y después de la adquisición Immunex en 2002, con Amgen en posiciones que van desde personal científico hasta director científico, luego se retiró de Amgen en 2007. Es autor y co-autor de más de 100 publicaciones científicas y tiene más de 40 patentes de Estados Unidos emitidas a su nombre.

# Principales Solicitantes

---



Uno de los principales solicitantes es el laboratorio de diagnóstico y de investigación clínica independiente de origen estadounidense. Su principal campo de acción es la Biotecnología.<sup>9</sup>



Immunex Corporation (ahora Amgen) presenta dos patentes referentes al tema y es una empresa de biotecnología líder a nivel mundial en manufactura y desarrollo de medicamentos para el tratamiento del cáncer entre otras enfermedades<sup>10</sup>.

# Glosario

---

**CIP:** Sigla de Clasificación Internacional de Patentes, en donde se disponen los sistemas jerárquicos el cual lo divide en sectores tecnológicos en varias secciones, clases, subclases y grupos.

**Concesión:** Derechos exclusivo de propiedad industrial que la oficina otorga al solicitante de las patentes.

**Competitividad:** Es la capacidad que tiene una empresa para obtener rentabilidad de un producto con respecto al mercado en relación con sus competidores.

**Fecha de solicitud de patente:** Es el día en el cual se presenta la solicitud de patente en una oficina determinada.

**Fecha de publicación:** Fecha en la cual la oficina de propiedad industrial divulga la solicitud de la patente.

**Innovación:** Se refiere específicamente a nuevas propuestas e inventos, lo cual se puede desencadenar en los nuevos servicios, productos o procedimientos que tengan un beneficio público y particular.

**País de origen:** Es el lugar en donde reside el inventor o solicitante de la patente.

**País de destino:** Es el lugar en donde se desea proteger la invención.

**Patente:** Es el derecho de exclusividad concedido por la ley a los inventores o solicitantes de las patentes durante un periodo determinado (aproximadamente 20 años).

**PCR:** Por sus siglas en inglés (polymerase chain reaction) que significa reacción en cadena de la polimerasa, la cual es una técnica de biología molecular desarrollada en 1986 por Kary Mullis, el objetivo de la técnica es obtener un gran número de copias del fragmento de ADN particular, y sirve para amplificar un fragmento de ADN.

**PCR en tiempo real:** Es una reacción de PCR cuya principal característica es que se puede cuantificar la cantidad de ADN y ARN presente en una muestra, además puede identificar la muestra con una alta probabilidad.

**Solicitante:** Son las personas o empresas que solicitan adquirir los derechos de las patentes o una marca en específico.

**Sostenibilidad:** En este caso podemos definirlo como el futuro y la competitividad de una empresa, depende de la capacidad que tiene la empresa para mantenerse a través del tiempo, utilizando los recursos que tiene para su actividad productiva.

**Tejido embebido en parafina:** Son tejidos de las biopsias, piezas quirúrgicas o autopsias, que son seleccionadas por cortes muy delgados, estos cortes pasan por un proceso en donde el objetivo es sustituir el agua del tejido por parafina líquida caliente (58°C) que al enfriarse adquiere una consistencia adecuada para el corte.

**Vigilancia:** Según Palop y Vicente (1999), es un esfuerzo sistemático y organizado, el cual se ha generado por una empresa que realice observación, filtración, análisis, transmisión precisa y recuperación de la información sobre los hechos del entorno económico, tecnológico, social o comercial, relevantes para la misma, lo cual puede ser desembocado en una oportunidad o una amenaza para sí misma.

**Vigilancia tecnológica:** Es la actividad en donde se puede identificar los avances y novedades en el área de la tecnología, tanto en proceso como en producto, con el fin de determinar las oportunidades y amenazas, siendo un instrumento de inteligencia en la organización.

**Virus del papiloma:** Este virus forma parte de la familia papillomaviridae. Mide 55nm y tiene una estructura icosaédrica compuesta de 72 proteínas capsoméricas que encierran el genoma viral.

# Agradecimiento

El Grupo de evaluación y Seguimiento de Servicios Oncológicos agradece el acompañamiento durante el desarrollo del ejercicio de vigilancia tecnológica al grupo de expertos técnicos conformado por Natalia Olaya PhD en especialidades cancerígenas y Alba Lucia Combata PhD en ciencias de la salud (virología Molecular).

# Fuentes de Información

1. Ministerio de Salud y Protección Social. Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. Plan decenal para el control del cáncer en Colombia 2012-2021. ISBN 978-958-57632-2-7.
2. Ministerio de Salud y Protección Social Instituto Nacional de Cancerología Empresa Social del Estado. Acuerdo número 006 de 2015 “Por el cual se aprueba el plan de desarrollo del Instituto Nacional de Cancerología Empresa Social del Estado vigencia 2015-2018”.
3. Globocan IARC. Mortalidad por cáncer de cuello uterino (tasas ajustadas por edad) 2012. Disponible en: [http://globocan.iarc.fr/old/summary\\_table\\_site.html.asp?selection=4162&title=Cervix+uteri&sex=2&type=1&window=1&africa=1&america=2&asia=3&europe=4&oceania=5&build=6&sort=0&submit=%C2%A0Execute](http://globocan.iarc.fr/old/summary_table_site.html.asp?selection=4162&title=Cervix+uteri&sex=2&type=1&window=1&africa=1&america=2&asia=3&europe=4&oceania=5&build=6&sort=0&submit=%C2%A0Execute).
4. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) LI virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16-26 years. *J Infect Dis* 2009 Apr 1;199(7):926-35.
5. A. Molijn et al. Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections / *Journal of Clinical Virology* 32S (2005) S43–S51
6. Human papillomavirus laboratory manual. First edition, (WHO/IVB/10.12), 2009.
7. WIPO Colecciones nacionales e internacionales de patentes. Consultado en febrero de 2016 en <https://patentscope.wipo.int/search/en/result.jsf>
8. ESPACE NET. Patent research. Consultado en febrero de 2016 en [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&N-R=2010058357A1&KC=A1&FT=D&ND=4&date=20100527&DB=EPODOC&locale=en\\_EP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&N-R=2010058357A1&KC=A1&FT=D&ND=4&date=20100527&DB=EPODOC&locale=en_EP)
9. Fry Laboratories, LLC. Consultado en febrero de 2016 en <http://frylabs.com/>
10. AMGEN Biotechnology. Consultado en febrero de 2016 en <http://www.amgen.com/>



Si desea recibir este boletín directamente en su correo electrónico, o si tiene cualquier inquietud por favor póngase en contacto con:

**Grupo de Evaluación y seguimiento de Servicios Oncológicos**  
4320160 ext 4602

[mariza@cancer.gov.co](mailto:mariza@cancer.gov.co)

Este boletín fue publicado por el Instituto Nacional de Cancerología  
en el mes de marzo 2016  
Bogotá D.C. Colombia



**Instituto Nacional  
de Cancerología-ESE**  
Colombia  
Por el control del cáncer

Calle 1 N° 9 -85 piso 2 Bogotá D.C. Colombia