

Vacuna profiláctica contra virus de papiloma humano: una estrategia efectiva para disminuir el cáncer de cuello uterino*

Drs. Jorge Sánchez Lander¹, Paula Cortiñas de Sánchez²

e-mail: paulacorti@hotmail.com

El virus de papiloma humano (VPH) es la enfermedad viral de transmisión sexual más frecuente, con una incidencia creciente en las últimas décadas. La infección por VPH se asocia con una gama de afecciones genitales y extragenitales; sin embargo, la patología neoplásica más frecuentemente asociada a este tipo de virus es el cáncer de cuello uterino y las lesiones premalignas que lo anteceden. Aunque no toda mujer con infección por VPH va a desarrollar cáncer de cuello uterino, aquellas que llegan a desarrollarlo tienen una infección por VPH generalmente asociado a los genotipos de alto riesgo: 16 (el más frecuente), 18, 31, 33 y 45, entre otros. El 99,7 % de los casos de cáncer de cuello uterino está asociado a infección por VPH (1), por lo que la infección por este virus es una causa necesaria, aunque no suficiente, para la producción de esta neoplasia maligna.

El riesgo de contraer VPH en una persona sexualmente activa durante su vida es de aproximadamente el 50 %. Si bien, la mayoría de las infecciones cervicales remiten espontáneamente, existe un pequeño grupo de pacientes (alrededor del 10 %) donde la infección progresa y produce cambios a nivel del epitelio escamoso cervical, dando

lugar a atipias que pueden ocupar el tercio basal del epitelio (neoplasia intraepitelial grado 1-NIC 1), los dos tercios basales (NIC 2) o todo el espesor del epitelio (NIC 3). La tasa de remisión espontánea de la lesión va disminuyendo a medida que avanza, hasta que se produce la lesión invasora, que sobrepasa la membrana basal, momento en el cual la regresión ya no es posible. Estos cambios displásicos, son mediados por dos proteínas producidas por el virus denominadas E6 y E7, las cuales impiden la acción de la p53 y pRB, proteínas producidas por genes supresores de tumores a nivel de la célula humana, las cuales son las encargadas del control celular e impiden la proliferación de células atípicas. Cuando E6 y E7 son producidas por el VPH impiden que p53 y pRB actúen y se produce la inmortalización de las células y su proliferación incontrolada. Este es el mecanismo principal a través del cual el VPH induce la transformación maligna de las células del epitelio del cuello uterino.

Teóricamente, al evitar la infección por VPH se evitaría el cáncer de cuello uterino; sin embargo, como se explicó anteriormente, existen hasta 30 genotipos del virus que producen lesiones genitales, de estos 15 genotipos son considerados de alto riesgo oncogénico (2). Actualmente, los genotipos 16 y 18 son responsables de hasta un 70 % del cáncer de cuello uterino a nivel mundial. En base a esos datos de incidencia, en las últimas décadas, el desarrollo de vacunas contra el VPH se ha enfocado en los genotipos de alto riesgo asociados a cáncer de cuello uterino y a otros tipos de neoplasias malignas ano-genitales, aunque en una menor proporción (3). (Cuadro 1).

¹ Servicio de Ginecología Oncológica, Instituto de Oncología Dr. Luis Razetti.

² Ginecólogo. Centro de Especialidades, Salud Chacao.

*Presentación en la Academia Nacional de Medicina Caracas, 28 de mayo de 2009.

Recibido: 02/06/10

Aprobado: 15/08/10

Cuadro 1

Cáncer	% asociado con ciertos tipos de VPH
Cervical ¹	>99 %
Vaginal ²	~50 %
Vulvar ²	~50 %
Pene ²	~50 %
Anal ²	~85%
Orofaringeo ^{2,3}	~20 %
Laringe, vías aéreas y tubo digestivo	~10 %

¹Walboomers 1999

²World Health Organization 1999

³Herrero 2003

El cáncer de cuello uterino afecta a 1,4 millones de mujeres en el mundo, con una incidencia de 500 000 casos anuales, con una mortalidad anual de casi 300 000 mujeres, constituyendo en segundo tipo de cáncer más frecuente en mujeres en el mundo. En Venezuela, para 2006 había 3 671 nuevos casos y 1 606 muertes por este tipo de cáncer (4), lo cual lo posiciona como la primera causa de muerte por cáncer en mujeres en nuestro país.

Hasta el momento, se dispone de dos vacunas profilácticas contra VPH: la vacuna tetravalente (Merck Sharp Dohme), que incluye los genotipos 6, 11 (asociados con verrugas genitales), 16 y 18; Y la vacuna bivalente (Glaxo Smith Kline), que incluye los genotipos 16 y 18.

Ambas vacunas han resultado ser inmunogénicas, efectivas y seguras para prevenir infección por VPH de los genotipos para los cuales fueron diseñadas.

Diseño de las vacunas profilácticas

Las vacunas profilácticas son elaboradas a partir de la proteína mayor de la cápside (L1) de los tipos de VPH 16 Y 18 (vacuna bivalente) y 6, 11, 16 y 18 (vacuna tetravalente). A través de la sobreexpresión de la proteína L1 en levaduras o células de insecto, esta se autoensambla y produce las partículas parecidas a virus (VLP: virus-like particles). Estas VLP no tienen el genoma viral en su interior, por lo que no tienen capacidad de infectar. La inyección parenteral de estas partículas parecidas a virus da lugar a altos títulos de anticuerpos neutralizantes séricos 58 veces mayor que la infección natural (5), produciendo una seroconversión de las personas vacunadas en

un 99,7 % (6). La vacuna bivalente contiene como adyuvante ASO4 (sal de aluminio con monofosforil lípido A) y la tetravalente tiene sulfato hidrofosfato de aluminio (6). Las dosis de la vacuna bivalente se colocan a los 0,1 y 6 meses y la tetravalente a los 0, 2 y 6 meses.

Efectividad de las vacunas

Vacuna tetravalente

En un estudio realizado en 5 455 pacientes entre 16 y 26 años, el estudio FUTURE I (7) la vacuna demostró una efectividad del 100 % para evitar infecciones anogenitales por VPH 6, 11, 16 y 18 en pacientes que no presentaban la infección al inicio de la investigación y durante el período de vacunación; la efectividad se redujo en pacientes que tenían previamente la infección con alguno de estos tipos de virus y en pacientes que no realizaron el esquema de vacunación completo. En otro estudio realizado en 20 583 pacientes, FUTURE II, la efectividad de la vacuna fue del 99 % para lesiones cervicales asociadas a VPH 16 y 18, en pacientes sin infección por estos tipo virales al inicio y durante el esquema de vacunación (8). De igual manera, la efectividad se reduce en pacientes con infección previa o que no cumplen el esquema de vacunación. En conclusión, la vacuna es efectiva en prevenir infección por VPH 6, 11, 16 y 18. Y las lesiones asociadas, en pacientes que no presentan la infección por estos tipos de VPH al inicio y durante el período de vacunación. La vacuna fue bien tolerada. La vacuna tetravalente ha demostrado protección cruzada con tipos de virus relacionados filogenéticamente con los tipos vacunales: se produjo una reducción de un 40,3 % de las infecciones y lesiones asociadas a los tipos 31 y 45 en pacientes que no presentaron infección previa con VPH en el momento de iniciarse el esquema de vacunación (9), así como disminución del 25 % de las infecciones y lesiones asociadas a 31/3/45/52/58. Sin embargo, esta evidencia debe ser consolidada en un seguimiento más extenso.

Vacuna bivalente

En un estudio realizado en 1 113 pacientes entre 15 y 25 años de edad, la vacuna bivalente mostró una eficacia del 91,6 % en infección incidente y de un 100 % en infección persistente (10,11) en pacientes sin infección por VPH 16 y 18 al inicio y durante el esquema de vacunación, que completaron de forma adecuada el protocolo. La efectividad también

disminuye en el grupo de pacientes previamente infectadas con poco apego al protocolo de vacunación. La vacuna fue bien tolerada. Posteriormente se evaluaron 7 788 pacientes con una efectividad de la vacuna del 90 % contra lesiones NIC2 producidas por VPH16 y 18 (12). Se realizó una evaluación de seguimiento de estas pacientes y persistieron los efectos de la vacuna en cuanto a seguridad y efectividad después de 4,5 años (11); también se mostró eficacia en la prevención de infección incidente por VPH 45 y 31, eficacia de 59,9 % y 36,1 % (13), lo cual pudiera considerarse, de mantenerse dicha tendencia en el seguimiento ulterior, como una evidencia temprana de una posible inmunidad cruzada. Esta evidencia también debe ser consolidada estadísticamente.

Población susceptible de vacunación

En principio, al ser estas vacunas profilácticas, se beneficiarían las pacientes que no hayan estado en contacto con los genotipos de virus que las componen. Las investigaciones realizadas con las vacunas en una población de niñas entre 10 y 15 años, mostraron una mayor producción de anticuerpos contra los tipos de VPH asociados a la vacuna que el grupo entre 16 y 26 años (14). En base a estos resultados, se recomienda la utilización de las vacunas a partir de los 10 años de edad, ya que no han estado en contacto con el virus y tienen una mayor reacción inmunológica al contacto con el antígeno de la vacuna. Los estudios se han realizado en poblaciones hasta 26 años, por lo que es la edad tope recomendada en los actuales momentos; sin embargo, existen en curso estudios que han evaluado la eficacia de la vacuna en mujeres de mayor edad y los resultados fueron similares a los obtenidos en pacientes más jóvenes; en los estudios en grupos de población mayores de 26 años, se han obtenido resultados similares: la vacuna tetravalente tuvo una efectividad de 91 % en la población total y del 100 % en pacientes sin evidencia de infección (15) y la vacuna bivalente indujo seropositividad en el 100 % de las pacientes de este grupo etario (16).

Si la paciente ha estado en contacto con uno de los virus incluidos en la vacuna, no va a obtener ningún tipo de protección con respecto a ese tipo, sin embargo, como es poco probable que se haya contagiado con todos los virus disponibles en las vacunas, se beneficiaría de la protección sobre los tipos vacunales con los cuales no haya estado en contacto. La evaluación de la efectividad de la vacuna tetravalente en pacientes con infección con alguno de los tipos vacunales, mostró que se mantenía la

eficacia en los otros tipos de VPH (he FUTURE II Study Group, 2007); pero es necesario aclararle a la paciente, que la protección brindada por la vacuna, va a ser inferior a la observada en pacientes que no hayan tenido contacto con estos tipos de virus. No se recomienda realizar tipificación para verificar con que virus ha sido infectada, por la relación costo-beneficio; sin embargo, la paciente debe ser informada sobre la disminución de la protección en su caso (17).

Vacunación en hombres

El estudio que evaluó la respuesta inmunológica en varones entre 10 y 15 años para la vacuna tetravalente con VPH (14) mostró que los niveles de anticuerpos anti-VPH fueron similares a los observados en niñas del mismo grupo etario, con una seroconversión del 99 % para los cuatro tipos de virus. Aunque la morbilidad y mortalidad por lesiones asociadas a VPH en hombres no es tan frecuente como en mujeres, son un vector importante de la infección. Se ha calculado que vacunando solo a mujeres la prevención será de 35 % a un 40 % menos eficiente que si se vacuna a los hombres también (14). Se está evaluando la vacunación en hombres específicamente y los resultados de los estudios darán lugar a cambios en la política sanitaria con respecto a la población susceptible de vacunar.

Vacuna e inmunosupresión

Las vacunas son menos eficientes en pacientes con inmunosupresión de cualquier causa (embarazo, infección por HIV, tratamiento con esteroides o quimioterapia, etc.), aunque alguna protección pueden obtener de la vacunación como ha sido demostrado con otras vacunas suministradas a estos pacientes (18). Probablemente, sea necesaria la aplicación de un refuerzo. Es pertinente, en consecuencia, realizar estudios con estos grupos de pacientes para establecer el esquema de vacunación que se puede instaurar, ya que el beneficio con estas vacunas es importante para pacientes inmunosuprimidos, pues la incidencia de lesiones asociadas a infección por VPH es mayor que en la población general.

Seguridad de la vacuna

Vacuna y embarazo

Durante los ensayos clínicos, se vacunaron algunas pacientes que desconocían que estaban embarazadas o que se embarazaron durante el período de vacunación. Durante la evaluación del progreso del embarazo y

del producto de la gestación, se observó que no había un mayor número de complicaciones obstétricas ni de malformaciones congénitas con respecto a placebo y a la población general. Por lo que se concluye que la vacuna no afecta el embarazo; sin embargo, no se recomienda la vacunación en mujeres embarazadas porque la respuesta inmune, debido a la gestación, esta disminuida, por lo que se recomienda suspender la vacunación y reiniciar el esquema completo de la vacunación al concluir la gestación.

Efectos adversos

El efecto adverso más frecuente fue dolor en el sitio de la inyección, síncope posvacunación, mareos, náuseas, fiebre y malestar general. La incidencia de efectos secundarios graves fue similar que en la población control (19). Según el Centro para el Control de Enfermedades de Atlanta (CDC) se han aplicado en Estados Unidos más de 23 millones de dosis de la vacuna tetravalente con un reporte de eventos adversos de 11 916 casos de los cuales, 94 % fueron eventos leves y 6 % serios, de los cuales no se ha podido establecer relación causal con la vacuna en ninguno de ellos (<http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaers/gardasil.htm>).

Pesquisa de cáncer de cuello uterino en la era posvacuna

La pesquisa de cáncer de cuello uterino y de las lesiones premalignas, debe continuar independientemente de la aplicación de la vacuna profiláctica por varias razones. En primer lugar, la vacuna está diseñada para evitar la infección por ciertos tipos de VPH, pero no todos los involucrados en la etiología del cáncer de cuello uterino; existen otros tipos como 31, 33 y 45 asociados en menor frecuencia a lesiones malignas genitales, por lo que la pesquisa debe continuar aunque el número de casos sea sustancialmente menor. En segundo lugar, la vacuna no va a ser aplicada a toda la población, por lo que una importante proporción de la misma quedará desprotegida y, por ende, susceptible de padecer la infección por VPH y el cáncer de cuello uterino. Es importante que la aproximación a la pesquisa de cáncer de cuello uterino posterior a la aplicación de las vacunas profilácticas, hace necesaria una revisión de los métodos a utilizar, ya que, teóricamente, la cantidad de casos va a ser menor y la pesquisa será más difícil. Se debe mantener a la citología como método de pesquisa mejorando

su sensibilidad, optimizando la toma y traslado de la muestra, información del resultado de forma oportuna y utilizando métodos como citología en base líquida y/o realización de tipificación de VPH en la primera citología para determinar infección por los tipos de VPH no cubiertos por la vacuna. También se debe evaluar la incorporación de otros métodos diagnósticos para mejorar la pesquisa, como la colposcopia de rutina en la primera evaluación ginecológica y la utilización de nuevos biomarcadores como p16 para la determinación de displasia cervical en la muestra de citología (20).

La modificación de la pesquisa se irá determinando en el tiempo mientras existe el solapamiento de las pacientes vacunadas desde los 10 años, las pacientes vacunadas ya infectadas con algún tipo de virus de los que conforman las vacunas y las pacientes no vacunadas. De cualquier manera, la reflexión debe realizarse sobre la base de ampliar la cobertura, tanto de la vacunación como de la pesquisa, hacia las pacientes que no tengan acceso a ninguna de las dos y realizar una campaña informativa para motivar a las pacientes a acudir a los centros de salud para la revisión ginecológica. Solo el tiempo dirá cuales serán los cambios que deben realizarse con respecto a la prevención del cáncer de cuello uterino y demás patologías asociadas al VPH.

Conclusiones

Con mucha seguridad las vacunas profilácticas disminuirán la incidencia de cáncer de cuello uterino y otras lesiones anogenitales asociadas a infección por VPH en el curso de los próximos años, ya que han demostrado ser efectivas y seguras en los grupos de población estudiados. Se hace necesario diseñar políticas efectivas para vacunar a toda la población susceptible, incluyendo la vacunación en hombres. La pesquisa de cáncer de cuello uterino y sus lesiones premalignas debe continuar para el diagnóstico de las lesiones, asociadas a los tipos de VPH no incorporados en las vacunas profilácticas.

Se inicia una era importante en las diferentes áreas de la medicina involucradas en el tratamiento del VPH y las lesiones asociadas, especialmente el cáncer de cuello uterino. El cáncer de cuello uterino afecta a una población ubicada entre los 40 y 60 años de edad, por lo que socialmente, la enfermedad ataca una población que constituye el eje de la familia. Cabría esperar que la incidencia de infección por VPH y de cáncer de cuello uterino muestren una clara tendencia a la disminución, no solo por la aplicación de las vacunas

profilácticas, si no por medidas tales como la citología de nueva generación, la determinación de la infección viral subclínica y otras en un futuro mediano, como las vacunas profilácticas multivalentes y las vacunas curativas. De ser así, en pocas décadas, el cáncer de cuello uterino no será un problema de salud pública, especialmente en los países en vías de desarrollo, donde la enfermedad tiene una prevalencia mayor. Sin embargo, se debe seguir haciendo el esfuerzo encaminado a la disminución significativa de esta enfermedad que afecta a la mujer en pleno desarrollo personal y familiar. Depende de todos los involucrados en los servicios de salud comprometidos de forma efectiva, para que todas las medidas disponibles se lleven a cabo, de manera planificada y sustentable, y así, acabar con esta enfermedad.

REFERENCIAS

- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosh FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189:12-19.
- Schiffman M, Castle PE. Human papillomavirus. *Epidemiology and public health. Arch Pathol Lab Med.* 2003;127:930-934.
- Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, Guillison ML, Koch WM, Capone RB, et al. Human papillomavirus and oral cancer: The International Agency for Research on Cancer Multicenter Study. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1772-1783.
- Ministerio del Poder Popular para la Salud. Registro Central de Cáncer, 2006.
- Ling M, Kanayama M, Roden R, Wu TC. Preventive and therapeutic vaccines for human papillomavirus-associated cervical cancers. *J Biomed Sci.* 2000;7:341-356.
- Tjalma WAA, Arbyn M, Paavonen J, Van Waes TR, Bogers JJ. Prophylactic human papillomavirus vaccines: The beginning of the end of cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2004;14:751-761.
- Gardland SM, Hernández-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper D, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med.* 2007;356(19):1928-1943.
- The FUTURE II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. *JID.* 2007;196:1438.
- Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernández-Avila M, Wheeler C, 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 non vaccine HPV types in generally HPV naive women aged 16-26 years. *JID.* 2009;199(7):926-935.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuid 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 randomized controlled trial. *Lancet.* 2004;364(13):1757-1765.
- Harper OM, Franco EL, Wheeler C, 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 y 18: Follow-up from a randomized control trial. *Lancet.* 2006;367(15):1247-1255.
- Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 y 18 in young women: An interim analysis of a phase III double blind, randomized controlled trial. *Lancet.* 2007;369:2161-2170.
- Jenkins D. A review of cross-protection against oncogenic HPV by an HPV-V 16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: Importance of virological and clinical end-points and implications for mass vaccination in cervical cancer prevention. *Gynecol Oncol.* 2008;110(Suppl):18-25.
- Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giocoletti KED, Marchant CD, et al, for the Protocol 016 Study Group. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics.* 2006;118(5):2135-2145.
- Luna J, Saah AJ, Hood S, Bautista OM, Barr E, Palesfsky JM, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of quadrivalent HPV vaccine in women aged 24-45. En: Poster presented at the 24th International Papillomavirus Congress 2007. Beijing, China. November 3-9.
- Schwarz TF Spaczynski M, Schneider A, Wysocki J, Galaf A, Perona P, et al. Immunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. *Vaccine.* 2009;27:581.
- The FUTURE II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: A combined analysis of four randomized trials. *Lancet.* 2007;369:1861-1868.

18. Frazer I. HVP Vaccines. *Int J Gynecol Obstet.* 2006;94(Suppl 1):81-88.
19. Schiller JT, Castellsagué X, Villa LL, Hindelsheim A. An update of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine clinical trial results.

Vaccine. 2008;26S:K53.

20. Murphy N, Ring M, Heffron CCBB, King B, Killalea AG, Hughes C, et al. P16INK4A, CDC6, and MCM5: Predictive biomarkers in cervical preinvasive neoplasia and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2005;58:525-534.

TRABAJOS ORIGINALES

Gac Méd Caracas 2011;119(2):132-139

Identificación de procesos peligrosos en una universidad venezolana

Drs. Guido A. Squillante G.^(1,2), Carlos A. Espinosa R.^(2,2), David E. Seijas S.^(3,2), Doris M. Nóbrega de H.^(4,2)

Email: gsquillante@uc.edu.ve

RESUMEN

Los trabajadores universitarios en su mayoría laboran en ambientes donde están expuestos a diversos factores de riesgo, particularmente en el ámbito de los laboratorios, debido al microclima laboral de los mismos, lo que se conoce como procesos peligrosos. El objetivo fue identificar los procesos peligrosos presentes en una universidad venezolana, con la finalidad de elaborar el panorama de factores de riesgo de las áreas evaluadas. La investigación fue descriptiva, de corte transversal, de carácter exploratorio. La población laboral constó de 81 trabajadores (personal docente, administrativo y obrero), distribuidos en 26 áreas, consideradas de mayor riesgo, de las cuales fueron evaluadas 15 (65,38 %). Los riesgos químicos (30,6 %), seguidos de los mecánicos (28,4 %) y los físicos (19,8 %), fueron los más relevantes. Mediante el panorama de factores de riesgo se pudieron identificar como las áreas de mayor peligrosidad a: mantenimiento, laboratorio de suelos, laboratorio de química II las cuales

representan el 20 % de los sectores evaluados, y son a su vez las que cuentan con mayor número de trabajadores y por ende, el grado de peligrosidad para la población total es mayor, tomando como criterio el producto dado por el número de trabajadores, el número de horas laboradas y el promedio ponderado del factor de riesgo. Las condiciones de trabajo en general de la universidad evaluada, son inadecuadas, debido a la presencia de un porcentaje importante de procesos peligrosos en las diferentes áreas de trabajo.

Palabras clave: Procesos peligrosos. Factores de riesgo. Universidades. Condiciones de exposición.

SUMMARY

The university workers in their majority toil in atmospheres where they are exposed to diverse factors of risks, particularly in the scope of the laboratories, had to the labor microclimate of such, which he knows himself like dangerous processes. The objective was to identify dangerous processes the present ones in a Venezuelan University, with the purpose of elaborating the panorama of factors of risk of the evaluated areas. The investigation was descriptive, of cross section, exploratory character.

¹ Médico, Magister en Salud Ocupacional

² Ingeniero en Sistema

³ Magister en Economía

⁴ Bioanalista, Magister en Toxicología Analítica

Recibido: 12/12/10

Aprobado: 26/01/11