

## Vacunación frente al virus del papiloma humano Las dudas más frecuentes en la práctica clínica

J. Cortés Bordoy

### Introducción

Hay un notable cuerpo de evidencia que sostiene de forma rotunda la eficacia y la seguridad de las dos vacunas frente al virus del papiloma humano (VPH) ya disponibles: Bivalente 16 – 18, Cervarix®, GSK; Tetravalente 6 – 11 – 16 – 18, Gardasil®, SPMSD. Sus respectivas fichas técnicas (FT)<sup>1,2</sup> contienen esta información, también recogida en la versión 2008 del Consenso Español sobre Vacuna frente al VPH, de reciente publicación<sup>3</sup>.

Cervarix® está indicada en mujeres entre 10 y 25 años para la prevención de lesiones cervicales precancerosas y cáncer cervical relacionados causalmente con los tipos 16 y 18 del VPH.

Gardasil® está indicada en mujeres entre 9 y 26 años contra las lesiones genitales precancerosas (cervicales, vulvares y vaginales), cáncer cervical y verrugas genitales externas (condiloma acuminata) relacionados causalmente con los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH

Las dos compañías que producen las vacunas están ya trabajando para incorporar a las respectivas FT los últimos datos de eficacia aportados por los más recientes análisis del seguimiento de los ensayos en curso<sup>4-8</sup>. La seguridad ha sido reafirmada muy recientemente de forma categórica por las importantes agencias reguladoras que controlan el proceso: la Organización Mundial de la Salud, el Center for Disease Control en Estados Unidos y la Agencia Europea del Medicamento en Europa<sup>9-11</sup>. También la eficiencia (coste/beneficio) de la aplicación en Salud Pública de la vacuna tetravalente cuenta ya en España con referencias que demuestran de forma clara la bondad de su aplicación<sup>12,13</sup>. El impacto reductor de la patología VPH dependiente provocado en España por la aplicación de ambas vacunas ha sido también publicado<sup>14,15</sup>.

Esta información básica (eficacia, seguridad, eficiencia), en constante evolución, muy rica en matices

y de un gran impacto en la práctica clínica, genera sin embargo algunos interrogantes, unos relacionados con aspectos específicos de los datos fundamentales disponibles que quizá necesiten aclaraciones adicionales; otros, con lo que podríamos llamar temas abiertos o en curso, aspectos secundarios o derivados de la aplicación vacunal, pero muy interesantes y que sin duda tienen un gran impacto en el quehacer asistencial diario.

Hemos publicado recientemente un manual sobre las cien preguntas más frecuentes relacionadas con el virus del papiloma humano<sup>16</sup>. Tal como se dice en su prólogo, están recogidas de las formuladas por los asistentes a los numerosos cursos, seminarios y reuniones que hemos impartido en los últimos años en relación a este virus, su descripción, epidemiología, patología asociada y prevención primaria (vacuna) y secundaria (diagnóstico precoz).

Recogemos a continuación las que son formuladas con mayor frecuencia.

### ***1. ¿Por qué vacunar? El cáncer de cuello de útero (CCU) no es un problema de Salud Pública.***

En España se diagnostican al año unos 2000 nuevos casos de CCU que provocan unas 700 muertes, cifras estables para el conjunto de la población, pero en incremento sostenido en los últimos años para mujeres jóvenes, por debajo de los 40 años<sup>17</sup>.

Esta es una situación que compartimos con nuestros vecinos europeos, con una salvedad: la incidencia y la mortalidad que el CCU presenta en los 10 Estados nuevos miembros de la Unión Europea dobla las que presentan los 15 Estados antiguos miembros<sup>18</sup>. Estamos recibiendo inmigración de estos países. Además, los nuevos hábitos sexuales de las jóvenes generaciones, puestos en evidencia en España en el estudio Afrodita<sup>19</sup> favorecen un mayor y más precoz contacto con el VPH. Ambas circunstancias inducen a pensar que vamos a asistir a un incremento global de la tasa de CCU, puesto ya en evidencia por estimaciones predictivas de tendencia, que lo cifran en un aumento del 11% para el año 2020<sup>20</sup>.

## 2. *¿No puede el cribado de CCU solucionar el problema?*

El principal problema relacionado con la eficacia del cribado es la inasistencia de las mujeres. En efecto, en España 8 de cada 10 CCU se diagnostican en mujeres con historia deficiente de cribado <sup>21</sup>. Este es un dato compartido con el resto de países europeos. Además, los esfuerzos realizados en los últimos diez años para captar a estas mujeres desprotegidas han resultado ineficaces <sup>22</sup>. En España, una de cada cuatro mujeres permanece fuera de los programas preventivos de CCU <sup>19</sup>.

El fomento de la equidad, aplicando una medida que garantice la protección de todas las mujeres parece prioritario: las vacunas que en España están introducidas en los calendarios vacunales alcanzan coberturas cercanas al 100% <sup>23</sup>

## 3. *¿Por qué vacunar a edades tan precoces?*

Ambas vacunas han demostrado que la inmunogenicidad es mayor en el segmento de edad 9 – 14 años <sup>1, 2</sup>. Aunque desconocemos que nivel exacto de anticuerpos es el necesario para conferir protección a la mujer <sup>24</sup>, los modelos de proyección estiman que la prevención del CIN 2/3, variable subrogada de eficacia de la vacuna aprobada por la OMS <sup>25</sup>, es tanto más alta cuanto antes se vacune <sup>26</sup>. Además, en ambas vacunas hay evidencia de que el máximo efecto protector de la vacuna se genera al administrarla a mujeres que no hayan contactado con el VPH, un virus de transmisión sexual <sup>27</sup>. En España, la edad media de inicio de las relaciones sexuales (RS) es de 17 años; menos de un 1% de niñas de 14 años mantienen RS <sup>19</sup>.

## 4. *¿Hasta que edad puede una mujer ser vacunada?*

La autorización de comercialización de la vacuna bivalente está fijada hasta 25 años; la de la vacuna tetravalente, hasta 26 años <sup>1, 2</sup>. Ambos límites fueron los fijados en el diseño de los respectivos ensayos clínicos.

Debe precisarse que no hay contraindicación para la vacunación a mujeres de más edad. La vacuna bivalente está autorizada en Australia hasta los 45 años, pero no por la Agencia Europea del Medicamento (EMA). La vacuna tetravalente, dados los excelentes indicios de protección comunicados para mujeres hasta 45 años <sup>28</sup>, tiene en trámite

ante la EMA la ampliación hasta esta edad de la autorización.

La vacunación a mujeres por encima de 26 años, hasta que las respectivas FT sean modificadas, debe ser fruto de un acuerdo médico / paciente después de que se haya debatido toda la información disponible.

## 5. *Tener relaciones sexuales ¿es un impedimento para la vacunación?*

En absoluto. Una mujer con RS puede no haber contactado con el VPH. Sabemos <sup>29</sup> que aproximadamente el 0.4% de las mujeres con RS son positivas para los cuatro tipos de la vacuna tetravalente y del orden del 2% para los tipos 16 y 18, por lo que en la inmensa mayoría de los casos existe un amplio espacio remanente de protección.

Además, la vacuna tetravalente ha demostrado altos niveles de protección contra las lesiones producidas por los tipos a los que la mujer era negativa al ser vacunada: 100% frente a CIN 2/3 o adenocarcinoma in situ (AIS), 94% frente a VIN / VaIN <sup>30</sup> y una eficacia del 100% frente a CIN 2/3 o AIS y lesiones genitales externas en mujeres que habiendo contactado con el virus y habiéndolo eliminado han desarrollado anticuerpos frente a él y los mantienen (PCR negativas / seropositivas) <sup>31</sup>

## 6. *¿Hay que hacer citología o test de VPH antes de vacunar?*

Por las razones antes apuntadas de muy baja posibilidad de infección múltiple por diferentes tipos de VPH y para no aumentar los costes de la aplicación privada o pública de la vacuna, hay consenso general de no recomendar la práctica rutinaria de un test de VPH antes de la vacunación, aunque si después de información la paciente lo solicita, se le debe practicar.

Tampoco es necesario practicar una citología. Si la paciente tiene una lesión, la vacuna, que no es terapéutica, no modificará su curso, pero va a proteger como ya se ha apuntado a la paciente (evidencia disponible de la vacuna tetravalente) frente a posibles lesiones causadas por los otros tipos. Presentar o haber presentado una patología VPH relacionada no contraindica en absoluto la vacunación, hecho reafirmado por los datos ya apuntados de la altísima protección descrita (vacuna tetravalente) en las mujeres con historia de contacto con el VPH <sup>31</sup>.

En este sentido se recomienda <sup>3</sup> aprovechar la solitud de vacunación para averiguar la historia de cribado de la paciente y practicar una citología si así estuviera indicado. La vacunación tendría un efecto colateral muy beneficioso: detectar a las mujeres con historia deficiente de cribado y reconducirlas al programa preventivo.

### **7. Las mujeres vacunadas, ¿tendrán que seguir controlándose? ¿Cómo se hará este control?**

La vacuna protege muy eficazmente frente al 70 - 75% de los CCU incidentes, proporción del total de CCU causado por los tipos de alto riesgo 16 y 18 incluidos en las vacunas disponibles <sup>32</sup>. En consecuencia, para luchar contra el 30% restante, el cribado deberá ser mantenido en las poblaciones vacunadas. Pero habrá que adaptar la estrategia de cribado a la nueva situación epidemiológica generada por la aplicación y efectividad de la vacuna. Se ha estimado que a corto plazo se producirá una reducción muy apreciable de la tasa de resultados citológicos anómalos <sup>26</sup>, consecuencia de la alta eficacia de las vacunas en la prevención de la infección por VPH. Este impacto ha sido evaluado en España <sup>3</sup>, con la conclusión de que podrían ser evitados un total de 149.673 resultados citológicos anómalos.

La menor prevalencia de CIN en las poblaciones vacunadas creará problemas a la citología, buen test de cribado cuando es utilizado correctamente, pero con problemas de sensibilidad bien documentados <sup>33</sup>. Necesitaremos, por lo tanto, para ser aplicado en las cohortes vacunadas un test muy sensible. El test de determinación de VPH lo es y, cuando se usa en el grupo de edad adecuado, es además muy específico <sup>34</sup>, por lo que sus características lo pueden hacer muy útil para ser utilizado en primera línea de cribado. Esta es por lo tanto la estrategia de cribado que muy probablemente vamos a aplicar a una mujer vacunada y que ha sido propuesta en el grupo de trabajo español que presentó recientemente sus conclusiones <sup>35</sup>: test de VPH en primera línea, con citología para los casos positivos. Las mujeres vacunadas podrán iniciar sus controles más tarde y realizarlos de forma más espaciada: una estrategia de cribado con inicio a los 30 - 35 años con intervalo cada 5 años se muestra muy eficaz y eficiente en los modelos publicados <sup>36</sup>.

### **8. ¿Cuánto durará la protección?**

Esta es una pregunta que ninguna de las vacunas que llevamos usando desde hace tiempo podían respon-

der en el momento del inicio de su aplicación clínica.

La vacuna bivalente ha comunicado <sup>37</sup> que en una prolongación de su ensayo fase II a 6,4 años el 98% de las mujeres se mantuvieron seropositivas para anticuerpos totales medidos por técnica ELISA, muy por encima de los niveles que se alcanzan después de la infección natural

La vacuna tetravalente ha demostrado la persistencia de altos niveles de anticuerpos protectores a medio plazo y además evidencia de memoria inmune <sup>38</sup>, que de acuerdo a criterios de la OMS es el principal marcador de protección de larga duración. Una dosis administrada en el mes 61 de seguimiento de mujeres vacunadas generó una inmediata e intensa subida del nivel de anticuerpos para los cuatro tipos vacunales, sobrepasando el nivel obtenido después de la tercera dosis.

### **9. ¿Qué es protección cruzada?**

Un tipo de VPH se diferencia de otro <sup>39</sup> en que existe más del 10% de diferencias en la secuencia de aminoácidos constitutiva de la proteína L1, proteína mayor estructural inmunogénica de la cápside viral. Habrá por lo tanto tipos virales filogenéticamente muy próximos, por ejemplo el 31 y el 35 del tipo 16 o el 45 del tipo 18 <sup>40</sup>. En el análisis de eficacia de las vacunas se han realizado análisis secundarios para explorar si la vacuna también protegía frente a tipos no vacunales, es decir, si existía protección cruzada. Los últimos datos publicados <sup>41</sup> por Cervarix® confirman que después de un seguimiento de 66 meses se demuestra una protección frente a infección incidente por los tipos 31 y 45 del 54% (95% IC: 16 - 73) y del 88% (95%IC: 60 - 96) respectivamente. En la ficha técnica de Gardasil® 1 consta que frente a CIN 2/3 o AIS en mujeres positivas al menos a 1 tipo de VPH oncogénico seguidas 4 años la vacuna tetravalente presenta una eficacia del 23,0% para las vinculadas a los 10 tipos oncogénicos de VPH más frecuentes después del 16 y del 18 (31/33/35/39/45/51/52/56/58/59), y específica del 56% para las vinculadas al VPH31.

Dada la baja prevalencia de los tipos no vacunales involucrados en la protección cruzada <sup>32</sup>, si en el seguimiento a largo plazo los resultados de protección frente a lesión de la vacuna tetravalente se confirman y los de la vacuna bivalente frente a infección se transforman y confirman como protección frente a lesión, la efectividad de la vacuna subiría unos tres puntos porcentuales.

**10. ¿Son comparables los resultados de los ensayos de ambas vacunas?**

No. Son diferentes:

- a. El diseño de los ensayos, con criterios desiguales para la inclusión de mujeres en las cohortes.
- b. La técnica utilizada para la medición de anticuerpos: Ensayo de Gardasil®, medición de anticuerpos neutralizantes con técnica cLIA, inmunoensayo competitivo Luminex®; ensayo de Cervarix®, medición de anticuerpos totales con técnica ELISA, ensayo de inmunoabsorbente ligado a enzima.
- c. El análisis de los resultados. Se utilizan criterios de end-point diferentes y se exigen características diferentes para definir la población por intención de tratar.
- d. El tiempo de seguimiento. Cervarix® ha publicado <sup>42</sup> para su fase III resultados a 14,8 meses de seguimiento, aunque también ha publicado para su fase II una prolongación de análisis de eficacia a 6,4 años <sup>43</sup>. Gardasil® ha comunicado ya los resultados a 4 años de seguimiento de sus estudios Future I y II <sup>44</sup>. La potencia de estos resultados ha provocado que el independiente Data and Safety Monitoring Board (DSMB) haya recomendado cerrar antes de lo previsto los ensayos y recomendar la vacunación de las mujeres del grupo placebo.

**11. ¿Cuales son los efectos secundarios de la vacunación?**

Ya se mencionó que las vacunas son extremadamente seguras. Están en curso mecanismos muy estrictos de vigilancia de las mujeres vacunadas, con comunicación y registro de cualquier acontecimiento adverso aparecido. Ningún efecto adverso grave ha sido relacionado causalmente con la vacunación. Es muy importante precisar que asociación temporal no significa relación de causalidad. Secuencia no equivale a consecuencia. Las tasas de eventos adversos graves comunicados, tanto en la fase de ensayo clínico como en la de post-comercialización, se corresponden con las esperadas en jóvenes y adultos sanos.

Como efectos adversos leves muy frecuentes (aparecidos en más del 10% de casos), siempre de corta duración y evolución satisfactoria, se han registrado para ambas vacunas dolor, hinchazón y rubor en el sitio de inyección, fiebre para Gardasil® y mialgia y cefaleas para Cervarix®.

**12. La vacuna VPH, ¿puede usarse en embarazo y lactancia?**

a. *Embarazo:* No se han realizado estudios específicos de la vacuna en embarazadas, que están en curso. Durante los programas de desarrollo clínico se registraron 2.266 embarazos en el ensayo de Gardasil® y 1.737 en el de Cervarix®. En ambos casos, las proporciones de embarazos con un resultado adverso fueron comparables en sujetos que recibieron vacuna y los que recibieron placebo

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal.

No se ha evidenciado asociación en ningún caso de anomalías congénitas (AC) con la vacuna. La tasa registrada de AC es consistente con la esperada. Dada a gran relevancia clínica de este asunto, a pesar de que los indicios de seguridad de la relación vacuna/embarazo son, como se ve, muy altos, no se han considerado suficientes para recomendar el uso de la vacuna durante el embarazo.

b. *Lactancia:* Durante los ensayos de eficacia, 995 mujeres en periodo de lactancia recibieron Gardasil® o placebo.

Las tasas de reacciones adversas notificadas en la madre y el RN fueron comparables en ambos grupos, igual que la inmunogenicidad. Gardasil® puede administrarse durante la lactancia.

El efecto en el recién nacido con lactancia materna de la administración de Cervarix® a sus madres no ha sido evaluado.

Cervarix® solo debe ser usado durante la lactancia cuando las posibles ventajas sobrepasen los posibles riesgos.

**13. La vacuna VPH, ¿puede usarse con otras vacunas?**

La administración concomitante de la vacuna tetravalente Gardasil® (en un sitio diferente de inyección) con la vacuna frente a hepatitis B (recombinante) no interfirió con la respuesta inmune a los tipos de VPH<sup>45</sup>. Una directiva de noviembre 2007 del American Committee for Immunization Practices (ACIP) autori-

za la administración simultánea en USA de Gardasil® con las vacunas dTpa y MCV4 Cervarix® ha comunicado <sup>46</sup> resultados satisfactorios de su administración simultánea con las vacunas dTpa e IPV.

Ambas vacunas tienen ensayos en curso de administración simultánea con otras vacunas. Esta es una información de la máxima importancia, dado que la compatibilidad permite mejor encaje de la vacunación VPH en los calendarios vacunales

#### **14. ¿Qué pasa si se olvida una dosis?**

El esquema de administración de la vacuna bivalente es tres dosis intramusculares en región deltoidea los meses 0, 1 y 6. Se recomienda que los sujetos que recibieron una primera dosis de Cervarix® completen el ciclo de vacunación de 3 dosis con Cervarix®

La vacuna tetravalente debe ser administrada también en tres dosis intramusculares los meses 0, 2 y 6. El lugar preferido es la región deltoidea de la parte superior del brazo o en la zona anterolateral superior del muslo. Si es necesario un régimen de vacunación alternativo, la segunda dosis de Gardasil® debe ser administrada al menos un mes después de la primera dosis y la tercera dosis debe ser administrada al menos 3 meses después de la segunda dosis. Las tres dosis deben ser administradas dentro de un periodo de 1 año. Se recomienda que los individuos que reciban una primera dosis de Gardasil® completen el régimen de vacunación de 3 dosis con Gardasil®.

Como ya se ha apuntado, no hay datos de seguridad, inmunogenicidad o eficacia que apoyen la intercambiabilidad de las vacunas VPH: la secuencia de administración debe ser completada con la vacuna con la que se inició.

Cualquier violación de estos esquemas de administración dañaría la eficacia de la vacuna. Por lo tanto, reiniciar la secuencia de aplicación es siempre lo más recomendable.

Ambas vacunas deben ser conservadas en nevera, entre 2° y 8° grados, sin congelación. El embalaje original debe ser conservado para preservar la vacuna de la luz.

Si la cadena de frío se ha roto, debe consultarse al Departamento Médico del Laboratorio fabricante para recibir el consejo adecuado, que dependerá sustancialmente de la duración de la exposición al calor

y de la temperatura a que haya sido expuesta la vacuna.

#### **15. ¿Por qué no se vacuna a varones?**

No conocemos todavía datos sobre la modificación de la transmisibilidad ni sobre protección frente a lesiones y/o cánceres en hombres.

Los datos de inmunogenicidad dados a conocer ofrecen una perspectiva muy alentadora: Cervarix® ha comunicado <sup>47</sup> que ha sido muy inmunógena en varones entre 10 y 18 años de edad, induciendo niveles de anticuerpos no inferiores a los previamente informados en mujeres de más edad; Gardasil® ha publicado<sup>48</sup> que los varones de 9 a 15 años vacunados desarrollan niveles de anticuerpos superiores a los presentados por las mujeres con edades situadas entre 9 y 26 años.

Ambas vacunas tienen en curso ensayos de eficacia en varones homo / heterosexuales. Esta última es una población del máximo interés preventivo, dada la alta incidencia que presenta de cáncer anal VPH dependiente, especialmente cuando se asocia infección por el virus de la inmunodeficiencia adquirida <sup>49</sup> Está aceptado que, en términos de Salud Pública, únicamente en países con recursos limitados en los que alcanzar coberturas altas en las niñas es muy problemático vacunar a los niños pueda resultar coste/beneficio<sup>50</sup>.

#### **16. La aplicación en Salud Pública de la vacuna ¿es coste/beneficio?**

Para España no hay datos de eficiencia (coste – beneficio) publicados por Cervarix®

Como ya se ha anticipado, dos trabajos relativos a Gardasil® concluyen que su aplicación en Salud Pública resulta en España muy eficiente, según el referente establecido por la OMS<sup>51</sup> de que una intervención con coste por año de vida salvado inferior al producto interior bruto (PIB) de la comunidad es el criterio de evaluación pertinente al respecto. Teniendo en cuenta <sup>12</sup> o no <sup>13</sup> la sinergia con el cribado para CCU, ambos trabajos concluyen que incluso en el escenario económico español menos favorecido para el año 2007, que sería Extremadura, con un PIB de 16.080€; (media española, 23.396€) <sup>52</sup> la vacunación con Gardasil® resulta muy coste-efectiva, incluso mucho más que una serie de intervenciones terapéuticas asumidas y muy practicadas por el Sistema Nacional de Salud.

**Bibliografía**

1. Ficha técnica de Gardasil®. Disponible en [www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/H-703-PI-es.pdf](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/H-703-PI-es.pdf)
2. Ficha técnica de Cervarix®. Disponible en [www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cervarix/H-721-PI-es.pdf](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cervarix/H-721-PI-es.pdf)
3. Cortes, J por el Grupo Español de Vacuna VPH: Consenso 2008 de las Sociedades Científicas Españolas. SPMSD Editores, Madrid, 2008.
4. Lacey, ChJN.: Continued efficacy of quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) L1 VLP vaccine in preventing cervical or external genital disease-4 years follow-up. Comunicación al 20th EBCOG Congress, Lisboa, Portugal, 4 – 8 Marzo 2008.
5. Luna, J. for the FUTURE III Investigators: Safety, efficacy and immunogenicity of quadrivalent HPV vaccine Gardasil® in women aged 24 – 45. Comunicación PA1 – 04 al 24 IPV, Beijing, RP China, 3 – 9 Noviembre 2007.
6. Ferris, D and Garland, S for the Quadrivalent HPV Vaccine Investigators: Evaluation of quadrivalent HPV 6-11-16-18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with prior HPV type infection. Comunicación al 13 ICID, Kuala-Lumpur, Malaysia, 19 – 22 Junio 2008.
7. Wheeler, CM.: High and sustained HPV-16/18 antibody levels through 6,4 years in women vaccinated with Cervarix TM (GSK HPV 16/18 AS04 vaccine). Comunicación al ESPID 26 Annual Meeting, Graz, Austria, 13 – 17 Mayo 2008.
8. Harper, D.: Sustained immunogenicity and high efficacy against HPV-16/18 related cervical neoplasia: Long-term follow-up through 6,4 years in women vaccinated with Cervarix (GSK,s HPV 16/18 AS04 candidate vaccine). *Gynecol Oncol* 2008; 109: 158 - 159
9. [http://www.who.int/vaccine\\_safety/en](http://www.who.int/vaccine_safety/en)
10. <http://www.cdc.gov/vaccinesafety>
11. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR>
12. Langeron N, Remy V, Oyee J, San-Martín M, Cortés J, Olmos, I.: Análisis de coste-efectividad de la vacunación frente al virus del papiloma humano tipos 6, 11, 16 y 18 en España. *Vacunas* 2008; 9: 3 - 11
13. López J, Cortés J, Gil A.: Estudio de coste-efectividad de la vacuna tetravalente del papiloma humano. *Rev Esp Econ Salud* 2007; 6: 400 – 08
14. Gauthier A, Martín-Escudero V, Moore L, Ferko N, de Sanjosé S, Pérez-Escolano I, Catalá-López F, Ferrer E, Bosch FX.: Long-term clinical impact of introducing a human papillomavirus 16/18 AS04 adjuvant cervical cancer vaccine in Spain. *Eur J Public Health* 2008; : 1 - 7
15. Castellsagué X, San Martín M, Cortés J, González A et al.: Impacto de la vacuna tetravalente frente al virus del papiloma humano (VPH) tipos 6, 11, 16 y 18 en las enfermedades asociadas al VPH en España. *Prog Obstet Ginecol* 2008; 51: 520 - 30
16. Cortes J, Cañada JL, Cararach M, Morillo C et al.: VPH y prevención del cáncer de cuello de útero: 100 preguntas más frecuentes. Editores Médicos SA, Madrid. 2008
17. Curado. M. P., Edwards, B., Shin. H.R., Storm. H., Ferlay. J., Heanue. M. and Boyle. P., Eds (2007) *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX IARC Scientific Publications No. 160*, Lyon, IARC
18. Arbyn, M.: Burden of cervical cancer in the 27 member states of the European Union: estimates for 2004. *Ann Oncol* 2007; 18: 1423 – 35
19. Puig-Tintoré LM, Castellsagué X, Torné A, de Sanjosé S. et al. : Coverage and factors associated with cervical cancer screening: results from the AFRODITA study: a population-based survey in Spain. *J Low Genit Tract Dis.* 2008; 12: 82 - 9.
20. Parkin DM, Bray F.: The burden of HPV related cancers. *Vaccine* 2006; 24S3: 11 – 25
21. De Sanjosé S. Historia de cribado en mujeres con cáncer infiltrante de cuello uterino. *Gaceta Sanitaria* 2006; 20:166-70
22. Bos A.B, Rebolj M, Habbema JD, van Ballegooijen M.: Nonattendance is still the main limitation for the effectiveness of screening for cervical cancer in The Netherlands *Int J Cancer.* 2006; 119 : 2372 - 75.
23. <http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm>
24. Stanley M.: Understanding L1 VLP Vaccine: Immune response, immune memory and disease prevention. Comunicación al 20th European Board & College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG), Lisboa, Portugal, 5 - 7 Marzo 2008.
25. Pagliusi SR, Aguado MT.: Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine* 2004; 23: 569 - 78.
26. Garnett GP, Kim JJ, French K, Goldie SJ.: Modelling the impact of HPV vaccines on cervical cancer and screening programmes. *Vaccine* 2006; 24S3: 178 - 86.
27. Burchell AN, Winer RL, de Sanjosé S, Franco EL.: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006; 24S3: 52 – 62
28. Joaquin Luna for the FUTURE III Investigators: Safety, efficacy and immunogenicity of quadrivalent HPV vaccine Gardasil® in women aged 24 – 45. Comunicación PA1 – 04 al 24 IPV, Beijing, RP China, 3 – 9 Noviembre 2007.
29. Datos no publicados del Estudio Future III. Comunicación personal del Dr. Gonzalo Pérez.
30. Daron Ferris for the FUTURE II Study Group.: Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in women with virological evidence of HPV infection. *JID* 2007; 196: 1438 – 46
31. Daron Ferris and Suzanne Garland for the Quadrivalent HPV Vaccine Investigators: Evaluation of Quadrivalent HPV 6 – 11 – 16 – 18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with prior vaccine HPV type infection. Comunicación al 13th International Congress on Infectious Disease, Kuala Lumpur, Malaysia, Junio 19 – 22 2008,.
32. Smith J, Lindsay L, Hoots B et al. HPV type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis up-date. *Int J Cancer* 2007; 121: 621 – 32
33. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD et al.: Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med.* 2007; 357: 1579 - 88.

34. Arbyn M, Sasieni P, Meijer ChJLM, Clavel Ch et al.: Clinical applications of HPV testing: A summary of meta-analysis. *Vaccine* 2006; 24S3: 78 – 90
35. Cortés J, Alba A, Andía D, Ramón y Cajal JM, Velasco J, Vilaplana E.: Cribado del cáncer de cervix y vacuna VPH. I Foro Español de Vacuna VPH. Sevilla, 12 de Junio 2008
36. Goldie SJ, Kohli M, Gruma D, Weinstein MC et al.: Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 604 – 15.
37. Wheeler, CM.: High and sustained HPV-16/18 antibody levels through 6,4 years in women vaccinated with Cervarix TM (GSK HPV 16/18 AS04 vaccine). Comunicación al ESPID 26 Annual Meeting, Graz, Austria, 13 – 17 Mayo 2008.
38. Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA et al.: Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007; 25: 4931 – 9
39. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 342 – 50
40. de Villiers EM, Fouquet C, Broker TR, Bernard HV et al.: Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004 ; 324: 17 - 27.
41. Jenkins, D.: A review of cross-protection against oncogenic HPV by an HPV-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: Importance of virological and clinical endpoints and implications for mass vaccination in cervical cancer prevention. *Gynecol Oncol* 2008. Ed. On line, acceso 29.07.08
42. 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 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 369: 2161 - 70.
43. Harper, D.: Sustained immunogenicity and high efficacy against HPV-16/18 related cervical neoplasia: Long-term follow-up through 6,4 years in women vaccinated with Cervarix (GSK,s HPV 16/18 AS04 candidate vaccine). *Gynecol Oncol* 2008; 109: 158 - 159
44. Elmar Joura for the FUTURE I and II Study Group: Sustained protection by quadrivalent HPV (type 6, 11, 16, 18) vaccine through 4 years against HPV 6/11/16/18-related cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3 and adenocarcinoma (AIS) of the cervix. Comunicación al International Congress on Anti Cancer Treatment, París, Francia, 5 – 8 Febrero 2008.
45. Wheeler CM, Bautista OM, Tomassini JE, Nelson M et al.: Safety and immunogenicity of co-administered quadrivalent human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) and hepatitis B (HBV) vaccines. *Vaccine* 2008; 26: 686 - 96.
46. Schwarz TF: Co-Administration of GSK's AS04 Adjuvanted Cervarix® with Combined dTpa-IPV Vaccine in girls aged 10  
Comunicación al 13th ICID, Kuala Lumpur, Malaysia, 19 - 22 Junio 2008
47. Lethinen M: Immunogenicity and Safety of human Papillomavirus AS04 Adjuvanted Vaccine in Healthy Males Aged 10 – 18. Presentado en el 13th International Congress on Infectious Disease. Kuala Lumpur, Malaysia, 19 - 22 Junio 2008
48. Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E et al.: 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: 2135 - 45.
49. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1500 – 10
50. 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: 1322 - 8
51. WHO: Investing in Health for Economic Development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva, 2001.
52. <http://www.ine.es/prensa/np495.pdf>