

## Vacunas profilácticas frente al virus del papiloma humano: Documento de consenso 2008\*

J. Cortés Bordoy<sup>a</sup>, M. García de Paredes<sup>b</sup>, E. Muñoz Zato<sup>c</sup>, F. Martinón Torres<sup>d</sup>, A. Torné Blade<sup>e</sup>, A. García Rojas<sup>f</sup>, R. Cisterna Cancer<sup>g</sup>, J.A. Vidart Aragón<sup>h</sup>, M. Abizanda González<sup>i</sup>, M.Á. Pipoll Lozano<sup>j</sup>, E. Vilaplana Vilaplana<sup>k</sup> y A. Poveda Velasco<sup>l</sup>

<sup>a</sup>Coordinador.

<sup>b</sup>Asociación Española contra el Cáncer (AECC).

<sup>c</sup>Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV).

<sup>d</sup>Asociación Española de Pediatría (AEP).

<sup>e</sup>Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC).

<sup>f</sup>Asociación Española de Vacunología (AEV).

<sup>g</sup>Asociación de Microbiología y Salud (AMYS).

<sup>h</sup>Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO).

<sup>i</sup>Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN).

<sup>j</sup>Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMFG).

<sup>k</sup>Ginecología Oncológica. Instituto Bernabeu. Alicante. España.

<sup>l</sup>Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Valencia. España.

### PRÓLOGO

Este Consenso Español 2008 sobre Vacuna VPH recoge un esfuerzo múltiple realizado para llegar a acuerdos respecto a la vacunación frente al virus del papiloma humano, a mi juicio uno de los más relevantes e influyentes avances acaecidos en el campo de la prevención oncológica en los últimos años. El trabajo iniciado en este sentido en el año 2007 y que tan buena acogida tuvo entre la comunidad científica y los agentes sanitarios tiene ahora continuidad.

Al reseñar de forma escueta, casi esquemática en ocasiones, las evidencias disponibles en el momento de redactar el texto propuesto, nos planteamos un doble objetivo:

1) Crear una voz única que agrupara la de las Sociedades Científicas Españolas más influyentes para que los mensajes transmitidos por todas ellas fueran similares en forma y fondo, evitando en lo posible mensajes confusos o contradictorios.

2) Ofrecer a los profesionales sanitarios y a las autoridades sanitarias un documento de evidencias y recomendaciones que les sirviera de referencia básica en sus actividades preventivas y asistenciales y en los procesos de toma de decisiones.

Creemos, como grupo, que el objetivo de alcanzar amplias coberturas vacunales es prioritario. Una vacuna tan

eficaz, segura y eficiente como la vacuna frente al VPH debe ser un bien preventivo al alcance del mayor número de las mujeres que las evidencias disponibles definan como diana de vacunación.

Como coordinador del proyecto, debo resaltar el gran trabajo de todos los integrantes del Grupo, todos ellos profesionales del más alto prestigio y a quienes agradezco enormemente su dedicación y su gran sentido del trabajo en equipo.

### EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH) Y LESIONES ASOCIADAS

El VPH es un virus de ADN que afecta a la piel y las mucosas y se transmite preferentemente por vía sexual, con una tasa de transmisibilidad muy alta. El virus infecta las capas basales del epitelio penetrando a través de microtraumas que suelen producirse con las relaciones sexuales, no necesariamente coitales. Prácticas sexuales potencialmente traumáticas como el coito anal son de riesgo alto para el contagio del VPH<sup>1,2</sup>.

Cuatro de cada 10 mujeres son positivas para VPH al año de su *debut* sexual; 6 de cada 10, a los 2 años. Se estima que el 80% de la población mundial sufrirá un episodio VPH a lo largo de su vida<sup>1,2</sup>.

Se han descrito más de 120 tipos de VPH. Un tipo se diferencia de otro en que los aminoácidos estructurales de la proteína mayor L1 de su cápside presentan una diferencia secuencial superior al 10%<sup>3</sup>. De doce de ellos, hay evidencia establecida para que sean considerados de alto riesgo (AR) para el desarrollo de un cáncer de cuello de útero (CCU); de seis tipos más, la evidencia no es aún concluyente<sup>4</sup>.

Correspondencia: J. Cortés.

Capitán Salom 29, Despacho 7 Piso 1.

07004 Palma de Mallorca. España.

Correo electrónico: cortes@oceea.es

Recibido el 20-9-2008; aceptado para su publicación el 22-09-2008.

\*Documento publicado simultáneamente en Prog Obstet Ginecol. 2009;52:20-8.

El VPH es causa necesaria pero no suficiente para el desarrollo de un CCU<sup>5</sup>. El VPH es la causa del 100% de los cánceres de cuello uterino, escamosos o glandulares<sup>6</sup>: no hay posibilidad de desarrollo de un CCU en ausencia de VPH. Además, se relaciona causalmente con el 90% de los cánceres de canal anal, con el 40% de los cánceres de vulva y pene y con el 12% de cánceres orofaríngeos. Su relación con otros cánceres (de piel no melanómicos, subungueal, retinoblastoma) está siendo investigada<sup>7</sup>.

La distribución mundial de tipos de VPH en biopsias de CCU y en biopsias de neoplasias intraepiteliales de alto grado (CIN 3) ha sido publicada recientemente<sup>8</sup>. En CCU la distribución para los cinco tipos más prevalentes se recoge en la tabla 1.

En CIN 2+, la distribución para los cinco tipos más prevalentes aparece en la tabla 2.

En España, datos no publicados<sup>9</sup> describen que en el CCU el VPH 16 es el tipo más prevalente, (64,5%), seguido por el VPH 33 (6,1%), el VPH 18 (5,8%), el VPH 31 (3,6%) y el VPH 45 (3,5%). En definitiva, los CCU causados por VPH 16 y/o 18 son el 72,3%. La distribución es bastante uniforme en las provincias estudiadas (Barcelona, Las Palmas, Valencia, Navarra y Madrid).

La incidencia anual media del CCU en España es 8/100.000 mujeres, con un rango que oscila entre 3 en Cuenca y 12 en Mallorca. Estas cifras corresponden al segmento medio-bajo europeo<sup>10</sup>.

Los registros que informan sobre tasas poblacionales de CIN 3, lesión previa necesaria para el desarrollo de un CCU, muestran cifras del orden del 30/100.000 mujeres/año<sup>11</sup>.

Datos preliminares de un estudio en curso<sup>12</sup> indican que los cuatro tipos de VPH más comunes en cáncer de vulva son 16, 18, 45 y 52; en cáncer de vagina, el tipo 16 es el más frecuente.

Los VPH 6 y 11 se relacionan causalmente con el 90% de las verrugas genitales. Una de cada 10 personas sexualmente activas va a presentar un episodio de verrugas genitales a lo largo de la vida<sup>13</sup>. En España la incidencia de episodios de verrugas genitales se estima en 182 casos/100.000 personas/año, correspondiendo a 56.446 casos anuales en población general entre 14 y 64 años, de ellos 24.613 en mujeres<sup>14</sup>.

Se estima que 291 millones de mujeres en el mundo son portadoras de VPH, de las que el 32% tiene VPH 16 y/o 18<sup>15</sup>. La prevalencia mundial del VPH en mujeres con citología normal presenta una fuerte variación geográfica. Las tasas más altas se observan en Europa del este (29,1%), África (22,1%) y América Central (20,4%); las más bajas, en Europa del sur (6,8%), Europa del oeste (8,4%) y Asia (8%)<sup>15</sup>.

La infección por el VPH en condiciones de inmunocompetencia desaparece espontáneamente durante el primer o el segundo año.

En España, se estima que el 3% de la población general a partir de los 30-35 años es portadora crónica del VPH. Sólo este grupo presenta riesgo de desarrollar un CCU. A partir de los 50-55 años se observa, en Europa y en toda América un repunte de la prevalencia que podría explicar-

Tabla 1

Tipo de VPH	Distribución mundial
VPH 16	55,2%
VPH 18	12,8%
VPH 45	4,6%
VPH 31	3,8%
VPH 33	3,7%

Tabla 2

Tipo de VPH	Distribución mundial
VPH 16	45,3%
VPH 31	8,6%
VPH 33	7,3%
VPH 18	6,9%
VPH 45	2,3%

se por nuevos contactos sexuales o por el envejecimiento del sistema inmunitario que permite la expresión de infecciones latentes hasta entonces indetectables<sup>15</sup>.

En las mujeres, los VPH-AR persisten más que los VPH de bajo riesgo (BR). La infección múltiple es un importante determinante de persistencia<sup>16</sup>. El tipo 16 es el que más persiste y el que coloca a la mujer en mayor riesgo de desarrollar un CIN 3 en los siguientes 10 años<sup>17</sup>.

En los varones, los escasos datos sobre prevalencia e historia natural del VPH indican que la incidencia media acumulada a lo largo de la vida en heterosexuales entre 18 y 44 años oscila entre el 56 y el 65%, con un 26-50% para los VPH-AR. Los homosexuales y bisexuales tienen prevalencias más altas. Los tipos más prevalentes son 16, 31, 51, 84. La duración media de la infección es de 4-5 meses, igual para los virus de AR que para los de BR. El epitelio del pene, sin zonas de conflicto epitelio-epitelio como en el cuello de útero, es menos receptivo a la infección. La infección múltiple y la localización en surco balanoprepucial son variables ligadas directamente a la persistencia<sup>18</sup>.

## LA PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO. NUEVAS ESTRATEGIAS

La citología, técnica tradicional de diagnóstico precoz del CCU, requiere para optimizar su rendimiento un estricto control de calidad en todos sus pasos: toma, fijación, tinción, lectura, informe, seguimiento y cierre de casos. En estas condiciones está bien documentado que su aplicación sistemática a una población con estrategia de cribado poblacional produce descensos muy intensos de la incidencia y la mortalidad por CCU<sup>19</sup>.

Pero éste es un procedimiento mejorable, ya que la sensibilidad de la citología para CIN 3 no supera, en el mejor de los casos, el 80%<sup>20,21</sup>, lo que genera reiteraciones en su práctica. Por otra parte, los cribados citológicos se han mostrado ineficaces en la prevención del adenocarcinoma de cuello de útero<sup>22</sup>.

En España la incidencia del carcinoma escamoso invasor de cuello de útero ha permanecido estable, aunque los últimos datos estiman un incremento anual del orden del 1%<sup>23</sup>, probablemente por la estructura oportunista del cribado citológico, una estructura muy mejorable<sup>24</sup> que penaliza la equidad (la mujer que no consulta no es cribada), tiende a sobreutilizar el recurso en la población con alta frecuentación del sistema sanitario (ineficiencia) y difícilmente alcanza coberturas suficientes (ineficacia). Alcanzar coberturas altas es la variable fundamental relacionada con el éxito de un programa preventivo. Ocho de cada 10 CCU incidentes aparecen en España en mujeres con historia de cribado inadecuado<sup>25</sup>. La cobertura del cribado citológico en España se ha estimado en un 75,6%, con amplias diferencias territoriales<sup>26</sup>.

Por otro lado, la incidencia del adenocarcinoma de cuello de útero mantiene una tendencia al incremento en términos absolutos en toda Europa<sup>23</sup>, probablemente debido a la ineficacia del cribado citológico en su detección.

La citología en medio líquido mejora la calidad de la muestra y acorta el tiempo de lectura, pero no mejora de forma clara la sensibilidad de la citología convencional para CIN 2 o superior y dispara los costes<sup>27,28</sup>. La lectura automática de las citologías ofrece pequeñas ventajas comparada con la convencional y añade costes al proceso sin mejorar sustancialmente la efectividad<sup>29</sup>.

En España se ha propuesto una nueva estrategia para el cribado<sup>30</sup> que incluye, en mujeres mayores de 35 años, la determinación del ADN del VPH por captura híbrida II combinada con la citología. Está descrito que esta política mejora la efectividad, es más eficiente que el cribado citológico convencional y puede tener impacto en las tasas de adenocarcinoma de cérvix<sup>31</sup>. No obstante, los datos disponibles apuntan a un escaso seguimiento de estas recomendaciones. Los programas españoles siguen teniendo mayoritaria estructura oportunista, con la citología como única técnica de cribado<sup>32</sup>. Solamente un estudio piloto en Asturias y el nuevo diseño de los programas de Cataluña, Castilla y León y la Comunidad Valenciana introducen en mayor o menor grado la detección del VPH e incorporan a la estrategia la base poblacional.

## VACUNAS PROFILÁCTICAS FRENTE AL VPH: SITUACIÓN ACTUAL

Hay dos vacunas disponibles, Gardasil<sup>®</sup>, desarrollada por Merck Research Laboratories y comercializada en Europa por Sanofi Pasteur MSD, y Cervarix<sup>®</sup>, desarrollada y comercializada por GlaxoSmithKline. Ambas están elaboradas con Virus-Like Particles (VLP) del fragmento L1 de la cápside del VPH, obtenidas por tecnología recombinante. Estas VLP son inmunógenas, carecen de ADN viral y no tienen capacidad infectiva, replicativa ni oncogénica.

### Objetivo

El objetivo final a largo plazo de las vacunas frente al VPH es la prevención del cáncer invasor de cuello de útero. Objetivos asociados son la prevención de los otros cánceres relacionados con el VPH: vulva, vagina, ano, pene y orofaringe.

El objetivo a medio plazo de las vacunas es la prevención de las lesiones precursoras del cáncer de cuello de útero, neoplasia intraepitelial de cuello de útero, CIN, especialmente la considerada lesión precursora necesaria, CIN 3. Ambas vacunas podrían prevenir también las neoplasias de vulva y vagina, aunque hasta este momento sólo se han publicado resultados para la vacuna tetravalente.

En el objetivo a corto plazo de la vacuna VPH se espera un impacto apreciable en una gran disminución de resultados citológicos cervicales anómalos<sup>33</sup>, que incluyen atipias inciertas, escamosas o glandulares (ASC-US, ASC.H y AGC), y lesiones intraepiteliales de bajo grado (L.SIL), que no representan más que la respuesta citohistológica aguda a la presencia viral, pasajera la mayoría de las veces. La evaluación de dichos casos representa una carga elevada de ansiedad para la mujer, trabajo para el profesional y costes para el sistema sanitario.

Una encuesta que incluyó a 12 laboratorios de referencia españoles<sup>34</sup> encontró 11.144 resultados citológicos de atipias inciertas y lesiones intraepiteliales para un total de 409.443 citologías, un 3,56%. Tomando en consideración los datos de cobertura citológica española descritos en el estudio AFRODITA<sup>35</sup>, se ha publicado una previsión del potencial preventivo de esta enfermedad de la vacuna tetravalente, con la conclusión de que en España se podría evitar un total de 149.673 resultados citológicos anómalos<sup>26</sup>.

Además, la vacuna tetravalente ofrece también protección a corto plazo frente a las verrugas genitales y probablemente frente a la papilomatosis respiratoria recurrente, causadas por los tipos 6 y 11 del VPH<sup>36</sup>.

### Composición

#### Gardasil<sup>®</sup>

Vacuna tetravalente que incluye VLP de los tipos 6 (20 µg), 11 (40 µg), 16 (40 µg) y 18 (20 µg) expresadas en células de levadura *Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Cepa 1895). Utiliza como adyuvante hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo<sup>37</sup>.

#### Cervarix<sup>®</sup>

Vacuna bivalente que incluye VLP de los tipos 16 (20 µg) y 18 (20 µg) expresadas en *Baculovirus* que utiliza células Hi-5 Rix4446 derivadas de *Trichoplusia ni*. Utiliza como adyuvante AS04, una formulación compuesta por hidróxido de aluminio y MPL (3-O-desacil-4'-monofosforil lipido A) un lipopolisacárido desintoxicado obtenido de *Salmonella Minnesota*<sup>38</sup>.

### Inmunogenicidad

#### Gardasil<sup>®</sup>

Se han publicado datos<sup>39</sup> de inmunogenicidad puente entre varones y mujeres de 9 a 15 años y mujeres de 16 a 26 años, demostrando títulos muy altos de anticuerpos neutralizantes en todos los segmentos de edad, siempre muy por encima de los niveles generados por la infección natural.

La evidencia de una respuesta anamnésica se observó en individuos vacunados que eran seropositivos a los tipos

relevantes antes de la vacunación. Un subgrupo de individuos vacunados que recibieron una dosis de prueba de Gardasil, 5 años después del comienzo de la vacunación mostraron una rápida y fuerte respuesta anamnésica que excedía las GMT de VPH observadas 1 mes después de la tercera dosis<sup>37,40</sup>. La demostración de memoria inmunitaria es el marcador principal de protección a largo plazo<sup>41</sup>.

Hay evidencia de ausencia de interferencia inmunitaria cuando las VLP del VPH 16 se combinan en una vacuna polivalente. Los títulos de GMT para VPH 16 alcanzados por las mujeres vacunadas con Gardasil® fueron los mismos que los alcanzados por las mujeres vacunadas con vacuna monovalente 16<sup>42</sup>.

### Cervarix®

Se ha publicado<sup>43</sup> que el sistema adyuvante AS04 induce de forma significativa títulos más altos de anticuerpos tanto frente a VPH 16 como frente a VPH 18, comparado con los mismos antígenos adyuvados con hidróxido de aluminio aislado, así como una mayor frecuencia de linfocitos B de memoria específicos.

También se ha publicado que las mujeres de 10 a 14 años vacunadas con Cervarix® producían títulos de anticuerpos con niveles que doblaban a los producidos por mujeres entre 15 y 25 años<sup>44</sup>.

Los anticuerpos frente al VPH se han identificado trasudados en los epitelios del tracto genital inferior. En mujeres vacunadas con Cervarix® existe correlación entre los niveles de anticuerpos en suero y los hallados en mucosa cervical<sup>45</sup>.

Se ha comunicado<sup>46</sup> que los títulos de anticuerpos inducidos tras la vacunación con Cervarix® se mantienen al menos 10 veces más elevados en relación con los inducidos tras una infección natural durante al menos 5,5 años y que estos niveles permanecen altos en mujeres hasta 55 años<sup>45</sup>.

### Eficacia

La imposibilidad metodológica y ética de establecer el CCU como variable de eficacia en los ensayos sobre vacunas anti-VPH hizo que la Organización Mundial de la Salud estableciera como variables subrogadas de eficacia la infección persistente y el CIN 2/3 histológicamente documentado<sup>47</sup>.

### Gardasil®

Se han publicado datos de eficacia frente a CIN 1/2/3, AIS, VIN, VaIN y verrugas genitales con seguimiento a tres años<sup>48-52</sup>. Los resultados de protección frente a las lesiones descritas aparecen recogidos en la tabla 3.

Además, se ha demostrado que en las mujeres vacunadas con Gardasil®<sup>53</sup> la presencia de un tipo viral no interfiere ni modifica la protección generada frente a las lesiones producidas por otros tipos virales. La vacunación ha sido al 100% efectiva (intervalo de confianza [IC] del 95%, 79%-100%) en prevenir CIN 2/3 o AIS incidente causados por el tipo o tipos de VPH a los que la mujer era negativa al entrar en el estudio. La eficacia en prevenir le-

**Tabla 3**

Variables de eficacia	Eficacia por protocolo	IC del 95%
CIN 1	95,5%	89-98
CIN 2	100%	86-100
CIN 3	98%	79-100
CIN 2/3 o AIS	99%	89-100
VPH 16	97%	84-100
VPH 18	100%	61-100
VIN 2/3	100%	42-100
VaIN 2/3	100%	31-100
Verrugas genitales	99%	95-100

**Tabla 4**

Variables de eficacia	Eficacia por protocolo	IC del 95%
Eficacia frente a infección		
persistente a 12 meses 16/18	75,9%	48-90
VPH 16	79,9%	48-99
VPH 18	66,2%	-33-94 (NS)
Eficacia frente a CIN 1 16/18		
VPH 16	89,2%	59-98
VPH 18	88,9%	45-99
VPH 18	90,9%	22-100
Eficacia frente a CIN 16/18		
VPH 16	90,4%	53-99
VPH 16	93,3%	47-99
VPH 18	83,3%	-78-99 (NS)

siones vulvares y vaginales ha sido del 94% (IC del 95%, 81%-99%).

Gardasil® también ha mostrado<sup>54</sup> efecto protector frente a enfermedad asociada al VPH en mujeres de hasta 45 años. La eficacia frente a enfermedad asociada al VPH en población por protocolo es del 91% para los cuatro tipos vacunales, del 83% para las lesiones asociadas al VPH 16 y 100% para las asociadas al VPH 18.

### Cervarix®

Se han publicado<sup>51</sup> los datos de eficacia en población por intención de tratar modificada con seguimiento a 14,8 meses (tabla 4).

Se ha publicado que Cervarix® en mujeres positivas para ADN de VPH no acelera el aclaramiento del virus y no se debe usar para tratar infecciones prevalentes<sup>55</sup>.

### Posología y forma de administración

#### Gardasil®

Tres dosis administradas vía intramuscular a los 0, 2 y 6 meses. 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 esquema de vacunación alternativo, la segunda dosis debe ser administrada al menos 1 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 período de 1 año.

– Puede ser administrada de forma concomitante en sitio de inyección diferente con la vacuna de la hepatitis B

(recombinante). En noviembre de 2007, la ACIP ha dado autorización para que se pueda administrar simultáneamente con las vacunas Tdap y MCV4.

– No debe ser administrada en el embarazo, pero puede serlo en la lactancia.

– El uso de anticoncepción hormonal no afectó en los ensayos a la respuesta inmunitaria.

– Debe posponerse en individuos que padezcan una enfermedad aguda grave que curse con fiebre. Sin embargo, la presencia de infección leve no es una contraindicación para la inmunización.

### **Cervarix®**

Tres dosis administradas vía intramuscular en región deltoidea a los 0, 1 y 6 meses.

– No se dispone de datos de su administración concomitante con otras vacunas.

– No debe administrarse en el embarazo. Sólo debe administrarse durante la lactancia cuando las posibles ventajas sobrepasen los posibles riesgos.

– No hay evidencia de que el uso de anticoncepción hormonal tenga un impacto en su eficacia.

– Debe posponerse en individuos que padezcan una enfermedad aguda grave que curse con fiebre. Sin embargo, la presencia de una infección leve no es una contraindicación para la inmunización.

En ambas vacunas es muy importante garantizar la aplicación de los protocolos de conservación (cadena de frío), administración (zona anatómica, vía y técnica) y prevención de reacciones adversas (anamnesis previa y vigilancia posvacunal). Asimismo, es importante garantizar el registro y favorecer el cumplimiento del esquema vacunal completo.

### **Seguridad**

El perfil de seguridad de ambas vacunas es muy alto para la franja de edad evaluada en los ensayos, 15-26 años, y para el tiempo de seguimiento disponible. Este perfil de seguridad se ha visto ratificado hasta la fecha con la vigilancia tras la comercialización, tras la administración de millores de dosis de Gardasil® y Cervarix® en todo el mundo.

Se han comunicado como efectos adversos frecuentes (> 10% de casos):

– De carácter general: Gardasil®, fiebre; Cervarix®, cansancio, mialgia y cefalea.

– De carácter local: Gardasil®, dolor, inflamación y rubor; Cervarix®, dolor, inflamación y rubor.

Los ensayos en fase IV de ambas vacunas incluyen mecanismos de registro y comunicación de efectos adversos, controlados por agencias reguladoras internacionales y organismos sanitarios. La descripción de acontecimientos adversos acaecidos en mujeres vacunadas –al igual que sucede con otras inmunizaciones– debe ser interpretada en el contexto de la necesaria aparición de afecciones de asociación casual. En este sentido, se ha publicado reciente-

mente una valoración predictiva de las tasas previstas de incidencia de enfermedades autoinmunitarias en las cohortes vacunadas<sup>56</sup>.

La información actualizada sobre seguridad de las vacunas puede ser consultada en: [http://www.who.int/vaccine\\_safety/en/](http://www.who.int/vaccine_safety/en/)

### **Autorizaciones de comercialización**

La autorización de comercialización de Gardasil® fue aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos en junio de 2006<sup>57</sup>, con una recomendación complementaria del *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) del CDC<sup>58</sup>, para su administración sistemática a niñas de 11-12 años, ampliando la recomendación de licencia al período entre 9 y 26 años. Dicho documento precisa que la vacuna debe ser administrada preferentemente antes del comienzo de las relaciones sexuales, pero que las mujeres sexualmente activas también deberían vacunarse. Queda pendiente para más adelante la decisión de recomendar la vacunación a los varones.

En Europa, el Comité de Expertos de la Agencia Europea del Medicamento (CHMP/EMEA)<sup>59</sup> emitió el 27 de julio de 2006 una opinión positiva para Gardasil® autorizando su comercialización.

Las indicaciones de Gardasil® incluyen la prevención de la displasia cervical de alto grado (CIN 2/3), carcinoma cervical, lesiones displásicas vulvares de alto grado (VIN 2/3) y verrugas genitales externas (condiloma acuminado) relacionadas causalmente con los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH.

Actualmente Gardasil® está autorizado en más de 90 países. La comercialización en España se inició en octubre de 2007 con un precio de venta al público de 464 euros/tres dosis.

Para la autorización de comercialización de Cervarix® en Europa, el CHMP/EMEA emitió el 25 de julio de 2007 una opinión positiva<sup>60</sup>. La FDA está en fase de evaluación de la documentación de Cervarix® presentada con fines de autorización.

Las indicaciones de Cervarix® incluyen la prevención de la neoplasia cervical intraepitelial de alto grado (CIN 2 /3) y cáncer de cérvix relacionados causalmente con los tipos 16 y 18 del VPH. Actualmente Cervarix® está autorizada en más de 20 países. La comercialización en España se inició en enero de 2008 con un precio de venta al público de 449 euros/tres dosis.

## **TEMAS PENDIENTES**

### **Protección cruzada**

#### **Gardasil®**

Se ha comunicado<sup>61</sup> protección cruzada frente a CIN 2/3 y AIS por tipos de VPH oncogénicos no vacunales por al menos 4 años con tres variables de eficacia (tabla 5).

#### **Cervarix®**

Se ha publicado<sup>62</sup> protección cruzada frente a infección persistente por tipos de VPH oncogénicos no vacunales (tabla 6).

Tabla 5

Frente a CIN 2/3 y AIS	Eficacia	IC del 95%
31/45	61,6%	0,7-85,3
31/33/45/52/58	43,3%	7,3-66
31/33/35/39/45/51/ 52/56/58/59	38,8%	6,1-59,9

Tabla 6

	Eficacia	IC del 95%
Frente a infección a 6 meses		
45	59,9%	2,6-85,2
31	36,1%	0,5-59,5
52	31,6%	3,5-51,9
Frente a infección a 12 meses		
31/33/45/52/58	27,1%	0,5-46,8

### Vacunación a varones

Disponemos de ensayos publicados de inmunogenicidad en adolescentes con datos muy satisfactorios (Gardasil®)<sup>39</sup>. No conocemos todavía datos sobre la modificación de la transmisibilidad ni sobre la protección frente a lesiones y/o cánceres.

Ambas vacunas tienen en curso ensayos en varones homosexuales y heterosexuales. Este último es un subgrupo poblacional del máximo interés preventivo, dada la alta incidencia de cáncer anal por VPH en esta población, especialmente la infectada por el VIH<sup>63</sup>.

En el contexto de salud pública, está aceptado que la vacunación a niños únicamente sería eficiente con coberturas vacunales bajas en niñas, especialmente en países con recursos escasos<sup>64</sup>.

### Vacunación a inmunodeprimidos<sup>65</sup>

En las fichas técnicas de ambas vacunas se recoge que los individuos con respuesta inmunitaria alterada, ya sea por uso de tratamientos inmunosupresores potentes, un defecto genético, infección por VIH u otras causas, podrían tener una respuesta disminuida a la vacuna. La experiencia acumulada en sujetos trasplantados vacunados contra el neumococo o los virus de la hepatitis A y B es estimulante: presentan respuestas disminuidas, pero muchas veces eficaces, sin circunstancias adversas graves (aumento de rechazos). Es probable que, tal como ocurre con otras vacunas, el nivel de recuento de las células T CD4+ sea un buen marcador de respuesta.

### Efecto de sustitución de tipos<sup>66</sup>

El reemplazo de los tipos de VPH incluidos en la vacuna por otros VPH menos prevalentes es muy improbable. El VPH es un virus muy estable, con cambios de secuencia genómica extremadamente infrecuentes. El reemplazo implica competencia entre tipos oncogénicos para la coinfección de una misma célula, hecho del que aún no hay datos. Los estudios fase IV de control y vigilancia epidemiológica de las cohortes vacunadas aclararán esta posibilidad.

## VACUNA Y CRIBADO: SINERGIA E IMPLEMENTACIÓN

El cribado debe ser mantenido en las poblaciones vacunadas, ya que la vacuna protege frente al 70% de los cánceres de cuello de útero (CCU) incidentes, proporción del total de CCU causado por los tipos de alto riesgo 16 y 18 incluidos en las vacunas disponibles. No obstante, el cribado debe ser reordenado y adaptado a la nueva situación epidemiológica generada por la aplicación y la eficacia de la vacuna.

La alta protección vacunal frente a la infección incidente y persistente por VPH producirá un descenso, estimado superior al 40%<sup>20</sup>, en los resultados citológicos anómalos. Este impacto ha sido evaluado en España<sup>25</sup> y ya se ha mencionado.

En condiciones de menor prevalencia de la lesión en búsqueda, la citología –con problemas de sensibilidad para CIN 2+ bien documentados<sup>25,27</sup>– deberá ser sustituida en primera línea de cribado por un test más sensible.

El test de determinación de VPH, más sensible que la citología y muy específico cuando se usa en el grupo de edad adecuado, tiene el perfil adecuado para ser usado en las cohortes vacunadas como test de primera línea de cribado. Las mujeres vacunadas muy probablemente 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>67</sup>.

Es muy importante que las mujeres vacunadas no perciban una falsa sensación de protección total frente al CCU. Esta situación conllevaría un abandono de la asistencia y una pérdida del potencial preventivo de un buen cribado, que incluso podría compensar deficitariamente el beneficio de la vacuna<sup>68</sup>.

Además, la solicitud de vacunación debería servir para reconducir y/o captar situaciones de cribado inadecuado o inexistente en la persona vacunada o sus familiares, en un esfuerzo conjunto de las diferentes especialidades médicas implicadas en la vacunación. Ya se ha citado que 8 de cada 10 CCU son diagnosticados en mujeres mal cribadas o no cribadas en Europa y España<sup>31</sup>. Esta proporción permanece estable en los últimos años<sup>69</sup>.

## COSTE/EFFECTIVIDAD DE LA APLICACIÓN DE LA VACUNA EN ESPAÑA

Recientemente se ha publicado el primer estudio de coste/efectividad de la vacuna en España<sup>70</sup>.

Se ha supuesto la vacunación con la vacuna tetravalente de una cohorte de niñas de 11 años a las que se ha seguido hasta cumplir 100 años, comparando los resultados con una cohorte no vacunada.

La vacunación evitaría 656 casos de CCU y 310 muertes, ganando un total de 11.132 años de vida, con un coste adicional frente a la no vacunación de 63 millones de euros.

Para evitar un CCU habría que vacunar a 308 mujeres; para evitar una muerte por CCU, a 653.

El coste por año de vida salvado en la rama de pacientes vacunadas se ha calculado en 5.688,39 euros, con coste-efectividad incremental de 5.646,55 euros.

Una conclusión derivada de este estudio es que la vacunación frente al CCU en España con la vacuna tetravalente produciría un beneficio clínico y social superior a la mayoría de las intervenciones terapéuticas del Sistema Nacional de Salud (SNS), incluidos los tratamientos de determinadas enfermedades crónicas, con costes farmacológicos totales muy superiores a los de esta vacuna.

Una intervención preventiva con un coste por año de vida ganado inferior al producto interior bruto per cápita (PIB.C) debe ser considerada según la Organización Mundial de la Salud como “muy eficiente”<sup>71</sup>.

El PIB.C 2007 en España se sitúa entre 30.599 (País Vasco) y 16.080 euros (Extremadura), con una media de 23.396 euros, algo por debajo de la europea (24.700 euros) (disponible en: <http://www.ine.es/pren-sa/np495.pdf>). Por lo tanto, incluso para las comunidades autónomas de nivel económico más bajo, la aplicación de la vacuna tetravalente resulta una intervención preventiva muy eficiente.

## RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN

### Niñas de 9 a 14 años

Máxima prioridad por su máximo potencial preventivo:

- Elevada inmunogenicidad en esta franja de edad.
- No hay exposición previa al VPH y, por lo tanto, se tiene el máximo potencial preventivo de la vacuna. En España, el 7% de los menores de 16 años han tenido relaciones sexuales (RS). Edad media de inicio: 17 años. Un 0,1% de 14 años tiene RS<sup>34</sup>.

### Mujeres hasta 25 o 26 años

Alta prioridad por evidencia de alto potencial preventivo.

- Elevada inmunogenicidad en esta franja de edad y eficacia demostrada.
- Aquéllas sin relaciones sexuales no habrán contactado con el VPH.
- Algunas con relaciones sexuales pueden no haber estado aún expuestas al VPH.
- Algunas que hayan podido estar expuestas al VPH no necesariamente han tenido que estar expuestas a uno o todos los tipos de VPH frente a los que protege la vacuna.
- En las positivas para VPH, no induce modificación del curso del tipo de VPH presente, pero pueden obtener alta protección sin interferencia frente a los otros tipos de VPH contenidos en la vacuna (Gardasil®).
- No hay necesidad de realizar determinación de VPH previa a la vacunación.
- El refuerzo hasta esta edad mejora la eficiencia de la vacunación y acorta significativamente el tiempo que tiene que transcurrir hasta la obtención de los beneficios de la vacunación en términos de salud pública.
- Podrían reducirse transmisión, reinfección y persistencia.

### Mujeres mayores de 26 años

Los datos de inmunogenicidad y eficacia son preliminares, por lo que la indicación debe individualizarse.

- Vacuna no contraindicada para mujeres en esta edad.
- Datos de eficacia hasta 45 años comunicados para Gardasil®.
- Datos de inmunogenicidad hasta 55 años comunicados para Cervarix®.

### Varones

Sin indicación actual de vacunación.

- Gardasil®: datos publicados de inmunogenicidad superior en niños de 9-15 años comparados con niñas de la misma edad.
- Pendientes los resultados de ensayos sobre eficacia frente a la transmisión, la infección persistente, las verrugas genitales y las lesiones penélicas y anales.
- Puede ser clave desde la perspectiva de la salud pública en caso de no lograr altas coberturas en mujeres.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Burchell AN, Winer RL, De Sanjosé S, Franco E. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:52-61.
2. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human Papillomavirus infections. *J Clin Virol*. 2005; Suppl 1:S16-24.
3. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Res Cancer*. 2002;2:342-50.
4. Muñoz N, Castellsagué X, Berrington de González A, Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:1-10.
5. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJL, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55:244-65.
6. Castellsagué X, Díaz M, De Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S, et al. Worldwide human Papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:303-15.
7. Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:11-25.
8. Smith J, Lindsay L, Hoots B, et al. HPV type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis up-to-date. *Int J Cancer*. 2007;121:621-32.
9. De Sanjosé S. Comunicación personal.
10. Ferlay J, Bray F, Pisan P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC CancerBase n.º 5, Version 2.0. Lyon: IARC Press; 2004.
11. Galcerán J, Marcos-Gragera R, Izquierdo A, Borrás J. Carcinoma invasor y lesiones premalignas del cuello uterino en los registros poblacionales: utilidad y limitaciones. En: De Sanjosé S, García AM, editores. *El virus del papiloma humano y cáncer: Epidemiología y prevención*. 4.ª Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología. Madrid: Sociedad Española de Epidemiología; 2006. p. 15-29.
12. Bosch, FX. HPV contribution and genotype distribution in invasive cancer of the vulva and the vagina in 14 countries. Comunicación PA2-06 a 24th International Papillomavirus Conference, Beijing, 3-9 de noviembre de 2007.
13. Kjaer SK, Tran TN, Sparen P, Tryggvadottir L, Munk C, Dasbach E, et al. The burden of genital warts: A study of nearly 70.000 women from the general population in the 4 Nordic Countries. *J Infect Dis*. 2007;196:1447-54.
14. Castellsagué X, Cohet C, Puig Tintoré I, et al. Burden of genital warts in Spain. Comunicación FC1-2 a Eurogin 2007. Montecarlo, 2-5 de octubre.

15. De Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:453-9.
16. Helen T. Duration of type-specific HPV infection: Results from the Ludwig-McGill Cohort Study. Comunicación a 23rd International Papillomavirus Conference. Praga, 1-7 de septiembre de 2006.
17. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with HPV type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:1072-9.
18. Partridge JM. The Natural History of Genital HPV Infection in Men. Comunicación a 23rd International Papillomavirus Conference. Praga, 1-7 de septiembre de 2006.
19. Informe global de la U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF), abril 2006. Disponible en: <http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/cervcan/cervcanrr.htm#linica>
20. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical screening. *Int J Cancer.* 2006;119:1095-101.
21. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med.* 2007;357:1579-88.
22. Pak SC, Martens M, Bekkers R, Crandon AJ, Land R, Nicklin JL, et al. Pap smear screening history of women with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2007;47:504-7.
23. Bray F, Carstensen B, Moller H, Zappa M, Zakelj MP, Lawrence G, et al. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European Countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:2191-9.
24. Cortés J. Estrategias de cribado del cáncer de cuello uterino. *Prog Obstet Gynecol.* 2005;48 Supl 1:228-30.
25. De Sanjosé S. Historia de cribado en mujeres con cáncer infiltrante de cuello uterino. *Gac Sanit.* 2006;20:166-70.
26. Cortés J. Potencial preventivo a corto plazo de la vacuna VPH. Impacto sobre los resultados citológicos anómalos. Disponible en: <http://www.aepcc.org>
27. Roberts JM, Thurloe JK. Comparative sensitivities of ThinPrep and Papanicolaou smear for adenocarcinoma in situ (AIS) and combined AIS/high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL): comparison with HSIL. *Cancer.* 2007;111:482-6.
28. Garnett GP, Kim JJ, French K, Goldie SJ. Chapter 21: Modelling the impact of HPV vaccines on cervical cancer and screening programmes. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 3:178-6.
29. Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, Hakama M, Tarkkanen J, Martikainen J, Toivonen T, et al. Randomized evaluation trial on automation-assisted screening for cervical cancer: results after 777,000 invitations. *J Med Screen.* 2007;14:23-8.
30. Puig Tintoré LM, Cortés J, Castellsagué X, et al. Prevención del cáncer de cuello uterino ante la vacunación frente al virus del papiloma humano. *Prog Obstet Gynecol.* 2006;49 Supl 2:5-62.
31. Naucler. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med.* 2007;357:1589-7.
32. Puig Tintoré LM, De Sanjosé S, Méndez C, et al. Prevención secundaria: situación actual del cribado del cáncer de cuello uterino en España. En: De Sanjosé S y García A, editores. *Virus del papiloma humano y cáncer: epidemiología y prevención.* 4.ª Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología. Madrid: Sociedad Española de Epidemiología; 2006.
33. Franco EL, Cuzick J, Hildesheim A, De Sanjosé S. Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 3:171-7.
34. Vilaplana E, Puig Tintoré LM, Cortés J. Encuesta Española de Resultados Citológicos Anómalos. Boletín de la AEPC, 2.º semestre de 2006.
35. Puig-Tintoré LM, Castellsagué X, Torné A, De Sanjosé S, Cortés J, Roura E, 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.
36. Tasca RA, Clarke RW. Recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Dis Child.* 2006;91:689-91.
37. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer.* 2006;95:1459-66.
38. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet.* 2006;367:1247-55.
39. Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KE, Marchant CD, 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.
40. Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm C, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine.* 2007;25:4931-9.
41. Stanley M. Understanding L1 VLP Vaccine: Immune response, immune memory and disease prevention. Ponencia al 20th European Board & College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG). Lisboa, 5-7 de marzo de 2008.
42. Garland SM, Steben M, Hernández-Ávila M, Koutsky LA, Wheeler CM, Pérez G, et al. Noninferiority of antibody response to human papillomavirus type 16 in subjects vaccinated with monovalent and quadrivalent L1 virus-like particle vaccines. *Clin Vaccine Immunol.* 2007;14:792-5.
43. Giannini SL, Hanon E, Moris P, Van Mechelen M, Morel S, Dessy F. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine.* 2006;24:5937-49.
44. Pedersen C, Petaja T, Strauss G, Rumke HC, Poder A, Richardus JH, et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *J Adolesc Health.* 2007;40:564-71.
45. Schwarz TF, Dubin GO; for the HPV Vaccine Study Investigators for Adult Women, GlaxoSmithKline Biologicals. An AS04-containing human papillomavirus (HPV) 16/18 vaccine for prevention of cervical cancer is immunogenic and well-tolerated in women 15-55 years old. *J Clin Oncol.* 2006;24 Suppl 18:1008.
46. Dessy F. Evaluation of HPV neutralizing antibodies from an extended follow up study through 5,5 years in women vaccinated with GSKs prophylactic Cervical Cancer Candidate Vaccine. Comunicación 5B-01 a 24th International Papillomavirus Conference. Beijing, 3-9 de noviembre de 2007.
47. Pagliusi SR, Aguado MT. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine.* 2004;23:569-78.
48. Koutsky L; for the FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 2007;356:1915-27.
49. Ault KA; for the Future II Study Group. Efficacy of a 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 randomised clinical trials. *Lancet.* 2007;369:1861-8.
50. Garland SM, Hernández-Ávila M, Wheeler CM, Pérez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med.* 2007;356:1928-43.
51. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón 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.
52. Dillner J. Efficacy of quadrivalent HPV vaccination against condylomata and low-grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasias. Presented at the 24th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop (IPCCW). Beijing, 3-9 de noviembre de 2007. Oral presentation 5B-04.
53. The Future II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human Papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. *J Infect Dis.* 2007;196:1438-46.

54. Luna J, Saah A, Hood S, Barr E. Safety, efficacy and immunogenicity of quadrivalent HPV vaccine (Gardasil™) in women aged 24-45. Comunicación a 24th International Papillomavirus Congress. Beijing, 3-9 de noviembre de 2007.
55. Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodríguez AC, Solomon D, Bratti MC. Effect of human papillomavirus 16/18L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *JAMA*. 2007;298:743-53.
56. Siegrist CA, Lewis EM, Eskola J, Evans SJ, Black SB. Human papilloma virus immunization in adolescent and young adults: a cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:979-84.
57. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2007;56(RR-2):1-24.
58. CDC Recommended immunization schedules for persons aged 0-18 years. United States, 2007. *MMWR*. 2007;55:Q1-Q4. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm551a7.htm>
59. Doc. Ref. EMEA / CHMP / 274938, London, 27 de julio 2006.
60. Doc. Ref. EMEA / CHMP/ 318931, London, 25 de julio 2007.
61. Brown DR. Quadrivalent HPV type 6, 11, 16, 18L1 VLP Vaccine: Updated 4 year analysis of cross-protection against CIN2/3 AIS caused by oncogenic HPV types in addition to 16/18. Comunicación P5B-02 a 24th International Papillomavirus Conference. Beijing, 3-9 de noviembre de 2007.
62. Jora EA, Leodolter S, Hernández-Ávila M, Wheeler CM, Pérez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet*. 2007;369:1693-702.
63. 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.
64. 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.
65. Palefsky JM, Gillison ML, Strickler HD. Chapter 16: HPV vaccines in immunocompromised women and men. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:140-6.
66. Roden R. Reemplazo de genotipos del VPH tras la vacunación. *HPV Today*. 2007 (ed. esp.);11:8-9.
67. 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.
68. Kulasingam SL, Pagliusi S, Myers E. Potential effects of decreased cervical cancer screening participation after HPV vaccination: an example from the U.S. *Vaccine*. 2007;25:8110-3.
69. Brinkmann D, Gladman MA, Norman S, Lawton FG. Why do women still develop cancer of the cervix despite the existence of a national screening programme? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005.
70. López J, Cortés J, Gil A. Estudio de coste-efectividad de la vacuna tetravalente del papiloma humano. *Rev Esp Econ Salud*. 2007;6:400-8.
71. Investing in Health for Economic Development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva: WHO; 2001.
- 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)
- 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)