

Javier Cortés^a
Eduardo Vilaplana^b
Pilar Miranda^c
Gabriel Ferret^d
Daniel Andía^e
José Manuel Ramón y Cajal^f
José Antonio Vidart^g

^aCoordinador del Grupo Español de Vacuna VPH.
^bGinecología Oncológica. Instituto Bernabeu. Alicante. España.
^cServicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital de Fuenlabrada. Madrid. España.
^dGinecología y Obstetricia. Policlínica Miramar. Palma de Mallorca. Illes Balears. España.
^eServicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital de Basurto. Bilbao. España.
^fServicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital de San Jorge. Huesca. España.
^gServicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Clínico. Madrid. España.

Trabajo realizado con los auspicios de la Fundación Santiago Dexeus Font.

Correspondencia:

Dr. J. Cortés.
Capitán Salom, 29 1.º, despacho 7. 07004 Palma de Mallorca.
Illes Balears. España.
Correo electrónico: cortes@ocea.es

Fecha de recepción: 2/12/2008.

Aceptado para su publicación: 16/2/2009.

RESUMEN

La vacunación frente al virus del papiloma humano (VPH) es una estrategia preventiva primaria altamente eficaz y segura contra el cáncer de cuello de útero, pero no elimina la necesidad de seguir aplicando a las mujeres vacunadas un programa de prevención secundaria.

El uso clínico de la vacuna determinará un número apreciablemente menor de resultados citológicos anormales, expresión de la alta eficacia de la vacunación frente a la infección incidente por VPH. En consecuencia, se deberá usar una prueba muy sensible en primera línea del cribado en sustitución de la citología, con problemas de sensibilidad. La prueba de determinación del VPH es muy sensible, y cuando se usa en el grupo de edad adecuado (> 30 años) es muy específico.

El uso sinérgico de vacunación y cribado rediseñado se ha mostrado en los modelos de

Vacuna frente al virus del papiloma humano y cribado de cáncer de cuello de útero

361

Human papilloma virus vaccine and screening for cervical cancer

evaluación publicados como una estrategia altamente eficaz y muy eficiente.

PALABRAS CLAVE

Vacuna. Virus del papiloma humano. Cribado. Cáncer de cuello de útero.

ABSTRACT

The HPV vaccine is a primary preventive strategy against cervical cancer. It is highly effective and safe, but its implementation does not preclude the need to maintain a secondary prevention protocol for all vaccinated women.

The clinical use of the vaccine will lead to a noticeably lower number of abnormal smear reports, as a result of the vaccine's high efficacy

362 against the HPV infection. Consequently, a higher sensitivity test needs to be applied as a first-line screening test, instead of Pap smears, with lower sensitivity. The HPV test is highly sensitive, and when applied to the appropriate age group (30+), it is also very specific. In the published evaluation models, the combined use of the vaccine and the redesigned screening test has been proved to offer high levels of efficacy and efficiency.

KEY WORDS

Vaccine. Human papilloma virus. Screening. Cervical cancer.

INTRODUCCIÓN

Está fuera de duda que debemos continuar con el cribado de cáncer de cuello de útero (CCU) en las poblaciones vacunadas frente al virus del papiloma humano (VPH). La relación coste-efectividad de la vacunación está estrechamente vinculada a su aplicación sinérgica con un programa de cribado modificado¹. Esta conclusión se subrayó y asumió en el último Congreso de la International Papillomavirus Society². En enero de 2008, el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC) ha emitido una directiva³ en la que señala rotundamente que la necesidad del cribado para el CCU no debe eliminarse en las mujeres que hayan sido vacunadas frente al VPH.

En este artículo actualizamos los conocimientos relativos a este tema, con especial referencia la situación española.

NECESIDAD DE MANTENER EL CRIBADO

La vacuna bivalente (VB) ha demostrado, en una prolongación de análisis de seguimiento a 6,4 años de su ensayo clínico en fase II, una protección del 100% frente a neoplasias intraepiteliales de cérvix de grado II o superior (CIN-II+) causadas por los tipos vacunales de VPH 16 y 18⁴. Los resultados del análisis interino a 14,8 meses de su fase III, los únicos comu-

nificados, indican una eficacia del 90,4% frente al CIN-II/III causados por los tipos 16 y 18 del VPH⁵.

La vacuna tetravalente (VT) tiene documentada en el análisis combinado final de sus ensayos fase II/III⁶, con un seguimiento a 4 años, una eficacia del 100% frente a CIN-II, del 97% frente a CIN-III y del 100% frente a adenocarcinoma in situ (AIS), producidos por los tipos vacunales del VPH 6, 11, 16 y 18.

En protección cruzada, es decir, protección no prevista en los objetivos iniciales contemplados en el diseño de los ensayos frente a tipos filogenéticamente próximos a los vacunales, la VB ha mostrado protección a 5,5 años frente a la infección incidente por los tipos 31 (54%) y 45 (88%)⁷ y la VT ha incorporado ya a su nueva ficha técnica⁸ la protección frente a CIN-II/III y AIS por el tipo 31 (56%) y el conjunto de tipos 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 (23%) en un seguimiento a 4 años.

Debe precisarse que la protección cruzada, dada la baja prevalencia en CCU de los tipos implicados⁹, aumentaría la efectividad vacunal entre 3 y 5 puntos como máximo.

La altísima capacidad preventiva descrita representa, para el conjunto de los CCU, una potencia que debe situarse sobre el 70-75% del total, proporción atribuible de forma muy constante a los tipos 16 y 18 sobre el total de CCU. Efectivamente, hay una gran uniformidad⁹ en la distribución mundial de los tipos de VPH detectados en las biopsias de CCU¹⁰, distribución que puede consultarse en la tabla 1. Informaciones recientes al respecto en Francia, la serie EDITH¹¹, así lo confirmán. En España, los datos disponibles sitúan las cifras algo por deba-

Tabla 1. Distribución de tipos de VPH en biopsias de cáncer invasor de cérvix

<i>Tipo de VPH</i>	<i>Distribución en cáncer de cérvix (%)</i>
VPH 16	58,1
VPH 18	15,7
VPH 33	4,4
VPH 31	4,0
VPH 45	2,9
VPH 35	1,6
VPH 58	1,2
VPH 56	1,0
Otros tipos de VPH	> 1% cada uno

Modificada de Smith et al¹⁰.

jo, en el rango del 55-60% de CCU atribuibles a los tipos 16 y 18¹².

Sabemos que la vacuna reduce mucho el riesgo de presentar un CCU, aunque que no lo elimina en su totalidad. Queda siempre una fracción de CCU no evitado por la vacuna (en términos generales, 1 de cada 4), por lo que será necesario seguir aplicando el cribado. Es necesario que este mensaje sea contundente: la mujer vacunada mal informada puede sentir una sensación de protección total y abandonar su adhesión a los programas preventivos secundarios de CC. Este riesgo ya se ha denunciado en la literatura científica y debe tenerse muy en cuenta¹³.

Entonces, mantenemos el cribado, pero ¿qué cribado?

CRIBADO EN LAS POBLACIONES VACUNADAS: RAZONES PARA UNA NUEVA ESTRATEGIA

Ambas vacunas han demostrado una eficacia del 100% en la protección frente a la infección incidente por VPH^{5,14}. En consecuencia, las cohortes vacunadas podrán empezar su programa de control más tarde. Iniciar los programas pronto, a edades muy tempranas, por debajo de los 25 años, incluso en poblaciones no vacunadas, incrementa mucho los diagnósticos de patologías irrelevantes en su mayoría (atipias inciertas, lesiones de bajo grado), con el consiguiente riesgo de sobrevaloración y sobretratamiento, y es, en consecuencia, muy ineficiente¹⁵.

La desaparición por el efecto protector vacunal de la mayor parte de las infecciones incidentes por el VPH comportará, en el plazo inmediato, un descenso de los resultados citológicos anómalos, expresión morfológica de la presencia viral. Esta reducción se ha establecido recientemente de una manera muy precisa para la vacuna tetravalente¹⁶:

1. El 23% para atipias escamosas de significado incierto (ASCUS).
2. El 35% para atipias escamosas inciertas, no se descarta lesión intraepitelial (ASCH).
3. El 16% para lesión de bajo grado (LSIL).
4. El 43% para lesión de alto grado (HSIL).

Estamos en condiciones de establecer la repercusión de estas cifras en España. Si consideramos que,

según los datos del último censo registrado¹⁷, en España viven 14.222.389 mujeres, con edades comprendidas entre los 20 y los 64 años, y teniendo en cuenta los resultados del Estudio Afrodita¹⁸, una encuesta poblacional que describe las circunstancias epidemiológicas relacionadas con el CCU, que establece en un 75,6% la cobertura citológica para este grupo etario, puede concluirse que, en España, anualmente se practican unas 10.752.389 citologías de cuello de útero. Una encuesta entre laboratorios de citología de referencia españoles¹⁹ informó de que la tasa de resultados citológicos anómalos, que se emite según las diferentes categorías de resultados, es: ASCUS/AGC (atipias inciertas [AI]), 1,98%; LSIL, 1,20%, y HSIL, 0,3%.

Puede, en consecuencia, deducirse que en España se informan: AI, 212.897 casos/año; LSIL, 129.029 casos/año, y CHSIL, 32.257 casos/año.

Aplicando a este número de casos informados por año el potencial preventivo publicado de la VT¹⁶, puede afirmarse que en España su aplicación podría evitar anualmente: 61.740 casos de AI; 20.644 casos de LSIL, y 13.870 casos de HSIL.

Es muy sencillo suponer la enorme carga asistencial que para el sistema sanitario representa evaluar, a veces tratar y siempre controlar este volumen de citologías anormales. Todas estas mujeres entran en un proceso de control que genera nuevas visitas, con reiteración de citologías, determinaciones de VPH, colposcopias y eventuales biopsias, con un coste sumado, no fijado con precisión en nuestro país, pero que se ha estimado en unos 147 millones de euros²⁰ para el conjunto de neoplasias intraepiteliales de cérvix. Además, y no es una razón de pequeña entidad, este es un proceso de resultado incierto, que crea una cierta ansiedad a la mujer e influye en su calidad de vida.

El escenario preventivo secundario que, en consecuencia, habrá generado la implantación de la vacuna contendrá un volumen menor de resultados anómalos citológicos. La citología es la técnica de cribado que hemos usado de forma continuada y universal. Sus resultados de aplicación en los países con estructuras preventivas bien organizadas han sido excelentes²¹, pero presenta serios problemas de reproducibilidad y sensibilidad.

La citología es altamente dependiente del observador, hecho evidenciado en controles tanto inter

Tabla 2. Citología: reproducibilidad intraobservador

Resultado inicial, 30 casos	Normal	Atipia incierta	LSIL	HSIL
Normal	28	2	0	0
Atipia incierta	16	12	2	0
LSIL	4	8	17	1
HSIL	0	0	3	27

Laboratorio de Citología Dr. Cortés, Palma de Mallorca, Control de Calidad Intraobservador, 2007.

HSIL: lesión intraepitelial de alto grado; LSIL: lesión intraepitelial de bajo grado.

como intraobservador. La experiencia propia así lo atestigua. En el laboratorio de citología que uno de los firmantes dirige (40.000 citologías/año) es práctica de calidad realizar cada diciembre un control intraobservador de una serie de 30 citologías informadas durante el año, con cada una de las grandes categorías de resultados. En la tabla 2 puede comprobarse que, a menor atipia, peor reproducibilidad: de los 30 casos iniciales de AI, 16 se recalificaron a normales y 2 a LSIL; sin embargo, en el extremo opuesto del arco de categorías de resultados, 27 de 30 casos de HSIL se reconfirmaron, con 3 casos reinformados como LSIL.

Corregir sus problemas de sensibilidad, bien documentados y que pueden consultarse en la tabla 3, ha hecho necesaria una gran reiteración en su práctica. En consecuencia, los costes de la aplicación poblacional de la citología fueron, probablemente, muy altos y la eficiencia de los programas, muy baja, hecho que de forma histórica se ha estudiado insuficientemente.

Una técnica de cribado agrava sus déficit de sensibilidad cuando se aplica, como en el caso que nos ocupa, a la búsqueda de lesiones poco prevalentes, situación que requiere la utilización de una prueba muy sensible. La determinación del ADN del VPH lo es (tabla 3); su problema radica en que necesita mejorarse su especificidad. Para el conjunto de la población, la prevalencia del VPH mantiene una curva muy consistente para todas las poblaciones estudiadas²²: una alta tasa de adquisición al inicio de las relaciones sexuales, intenso aclarado de la presencia viral en los años inmediatos y una configuración posterior —siempre a partir de los 30-35 años— de una fracción de entre el 3 y el 10% de la población general portadora crónica del VPH. La especificidad general de la determinación de ADN/

Tabla 3. Citología frente a determinación de ADN/VPH

	Sensibilidad	Especificidad
Citología ^a	55,4%	96,8%
Prueba de VPH ^a	94,6%	94,1%
Citología ^b	53%	96%
Prueba de VPH ^b	96%	91%

VPH: virus del papiloma humano.

^aModificada de Mayrand et al²².

^bModificada de Cuzick et al²³.

VPH está penalizada por su alta prevalencia, intrasenciente en el primer tercio de la vida. Si lo usamos a partir de los 30-35 años, con las presencias virales pasajeras desaparecidas, identificaremos a las portadoras crónicas del virus, mujeres a las que este hallazgo sitúa realmente en una posición de riesgo para desarrollar CCU. Un riesgo que las últimas informaciones vinculan a los tipos 16, muy especialmente, y 18 del VPH²⁵. Una mujer VPH positiva frente al tipo 16 presenta un riesgo acumulado del orden del 20% de desarrollar CIN-III a los 10 años; si es positiva al tipo 18, del 17%, y si lo es para cualquiera de los otros tipos de riesgo alto, del 1%.

La prueba de determinación de ADN/VPH, si se usa a partir de la edad adecuada y probablemente con tipificación 16/18 incorporada, tiene en consecuencia el perfil adecuado para usarse como prueba inicial de cribado en las cohortes vacunadas. Podría asumirse, por tanto, que la edad pertinente de inicio del cribado debe situarse en los 30 años²⁶, pero ¿podemos incorporar simultáneamente un espaciamiento de los controles preventivos? Probablemente sí, y con un margen muy alto de seguridad y eficiencia²⁷. Hay datos recientes en la literatura científica que

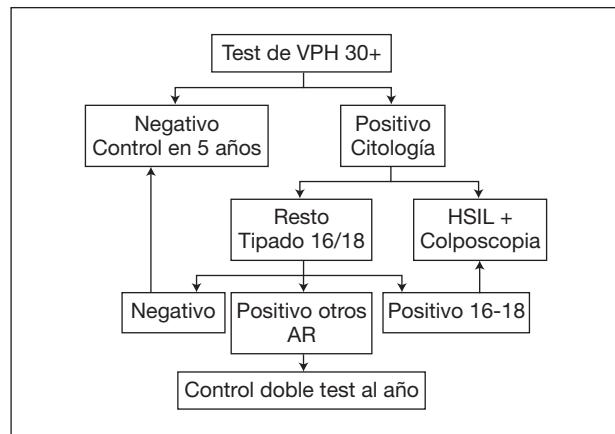


Figura 1. Propuesta de modificación de estrategia de cribado. HSIL: lesión intraepitelial de alto grado; VPH: virus del papiloma humano.

van fijando la amplitud de los intervalos, dotándoles de la necesaria seguridad. Con una metodología que contempla un control cada 3 años, y a pesar de que un número indeterminado, probablemente bajo, de mujeres contraerán inevitablemente tipos de riesgo alto de VPH durante el intervalo, el proceso para desarrollar CIN-III es lo bastante largo como para hacer posible su detección en la siguiente vuelta del programa²⁸. La tasa de incidencia acumulada consistentemente baja de CIN-II+ en mujeres negativas frente al VPH al inicio del control conduce a la conclusión de que una estrategia de cribado con la prueba de VPH cada 6 años es segura y efectiva²⁹.

Tomando todo lo expuesto en consideración, el grupo de trabajo español que se formó con motivo del I Foro Español sobre vacuna VPH, celebrado en Sevilla el 12 de junio de 2008³⁰, formuló una propuesta de modificación de la estrategia de cribado que se debe aplicar en las cohortes de mujeres vacunadas y que queda reflejada en la figura 1: inicio a los 30 años, uso de la prueba de VPH en primera línea, citología para los casos positivos; con citología de HSIL o superior, colposcopia; con citología con resultado de atipia incierta o LSIL, tipificación de VPH: hallazgo de 16 o 18, colposcopia; hallazgo de otros tipos de AR, control doble prueba al año (citología y determinación de VPH). Las mujeres con resultado negativo en la prueba frente al VPH serían controladas cada 5 años. Dada la prevalencia estimada del VPH en España para la población así

controlada, no menos del 95% del total pasarían a control quinquenal, dato muy que se debe tener en cuenta a la hora de estimar el coste/beneficio de este algoritmo. Además, una estrategia de cribado como la propuesta, basada en la determinación del VPH, reportaría un beneficio añadido en forma de vigilancia epidemiológica de la población, en relación con la prevalencia del VPH y con las posibles pero improbables fluctuaciones en las tasas de presencia de los diferentes tipos de VPH en las cohortes vacunadas³¹.

Pero en España no sólo habría que reconsiderar las técnicas y los algoritmos de cribado. En el mencionado I Foro Español sobre VPH, se estudió en profundidad la situación del cribado de CCU en España. Hubo 2 conclusiones especialmente relevantes: la primera, que con las excepciones de los nuevos programas de Castilla-León y Cataluña, los programas aplicados por las diferentes Comunidades Autónomas son de base oportunista, a veces con pequeñas correcciones, y la segunda, que la actividad de los laboratorios de citología españoles es muy desigual, sin ningún programa de control de calidad.

Está claramente establecido que la actividad preventiva oportunista es ineficaz e ineficiente³², hasta el punto de que el Consejo de la Unión Europea acaba de recomendar a sus Estados miembros que, para romper la inequidad detectada en el acceso a los programas preventivos de cáncer creada por la actividad oportunista, se reconduzca a criterios de cribado poblacional³³.

Como resultado de esta inadecuada actividad preventiva, la incidencia de CCU en España se ha mantenido constante en un período de 15 años, entre 1983 y 1997, sin ningún cambio de tendencia en el período estudiado para el conjunto de la población. La ausencia de reducción del riesgo de CCU en España significa que el cribado en estas mujeres no ha sido efectivo.

Además, cuando en España se estudia la tendencia relacionada con la edad de la paciente, se ha observado un aumento en la incidencia del CCU en las mujeres nacidas entre 1930 y 1940, con una media de incremento anual del 1%, aunque no significativo (intervalo de confianza [IC] del 95%, -1,8 a 4,2), con una fuerte tendencia consolidada al alza de la incidencia de CCU en mujeres de menos de 35 años. Este incremento será probablemente más elevado

366

cuando estas mujeres alcancen las edades en las que la expresión de esta enfermedad es máxima.

Es obvio que únicamente con programas poblacionales se alcanza coberturas que obtengan un impacto sobre las tasas de mortalidad. El ejemplo ampliamente utilizado de lo ocurrido en el Reino Unido se ha refrendado recientemente por la experiencia mexicana: descenso de la mortalidad asociado a coberturas altas en el conjunto de la población³⁴.

El trabajo de Lazcano-Ponce et al³⁴ aporta otra información de la máxima importancia: la centralización y el control de calidad de los laboratorios de citología mexicanos se tradujo en una implementación decisiva del impacto reductor del programa sobre la mortalidad por CCU. Esta es una acción que el mencionado I Foro Español reclamó emprender en España con la máxima prioridad.

INTERACCIÓN DE LA VACUNA VPH/CRIBADO: EFICIENCIA PARA ESPAÑA

La Organización Mundial de la Salud ha publicado una norma³⁵ por la que define que las intervenciones con *ratio* de coste-efectividad (coste por año de vida salvado) inferior al producto interior bruto per cápita (PIB-C) del país involucrado deben considerarse muy eficientes.

En los países en desarrollo, el coste de la vacuna es la variable básicamente vinculada a la eficiencia de su aplicación. El objetivo ineludible es alcanzar altas coberturas, superiores al 70%. La eficiencia se implementa de forma decisiva combinando la vacunación con un cribado que utilice la prueba de determinación del VPH en primera línea. Un análisis de eficiencia de un modelo mixto vacunación/cribado aplicado en India en estas condiciones llegó a la conclusión de que con un coste por dosis de 2 I\$, la combinación de vacuna con 3 controles de cribado citológico durante la vida produciría una reducción de riesgo de presentar CCU del 56%. Si se combina con dos controles realizados con la prueba de determinación de VPH, la reducción sería del 63%. El coste por año de vida salvado se situaría muy por debajo del PIB-C del país: 3.452 I\$³⁶.

Está en duda que el impacto sobre la mortalidad por CCU obtenido mediante el cribado en los países desarrollados pueda reproducirse en los países en desarrollo, con grandes problemas de cobertura

(19% de media) y abandono de las mujeres mayores y pobres. Para expandir el cribado se debe contar con sistemas de salud eficaces e infraestructuras adecuadas, algo muy difícil de conseguir en estos países, por lo que parece que la vacunación sería la alternativa más adecuada³⁷.

En EE. UU. y en Francia 2 publicaciones^{38,39} recientes concluyen que la aplicación en salud pública de la vacunación frente al VPH es altamente coste-efectiva, especialmente incentivada la vacuna tetravalente por la protección generada de forma temprana y robusta frente a las verrugas genitales, como se comprueba en varios análisis de primer nivel que han explorado su eficiencia en el Reino Unido⁴⁰ y en EE. UU.^{41,42}.

En España, el PIB-C se situó, en 2007, en 23.396 €, un poco por debajo de la media europea, 24.700 €⁴³. El PIB-C en España presenta ciertas diferencias territoriales. La mejor situación la disfrutan 7 Comunidades Autónomas, con PIB-C por encima de la media: desde el País Vasco, primero, con 30.599 € hasta La Rioja, con 24.717 €. Entre ellas, la Comunidad de Madrid, la Comunidad Foral de Navarra, Cataluña, Aragón y las Islas Baleares. El peor PIB-C español corresponde a Andalucía (18.298 €) y Extremadura (16.080 €).

En este escenario, 2 estudios de reciente publicación han evaluado la eficiencia de la aplicación de la VT en España. No hay datos disponibles relativos al coste/beneficio de la aplicación española de la VB.

En el primero⁴⁴, se ha efectuado un análisis de coste-efectividad mediante un modelo de Markov. Se ha supuesto la vacunación de una cohorte de niñas de 11 años a la que se ha seguido hasta cumplir 100 años y los resultados se han comparado con una cohorte no vacunada. La vacunación ha evitado 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 €, con un coste de efectividad incremental de 5.646,55 €, en total 11.333 €.

En el segundo⁴⁵ se ha adaptado al contexto español un modelo de Markov de la historia natural de la infección por VPH, que incluía vacunación y cri-

Tabla 4. **Gardasi®: eficiencia comparada**

Intervención	Coste por año de vida salvado
Cribado cáncer de mama*	5.531 €
Gardasil® más cribado de cáncer de cérvix	8.657 €
Tratamiento antihipertensivo: hidroclorotiazida (75 mg/día) en mujeres de 40 a 49 años*	13.639 €
THS en mujeres > 50 años*	15.965 €
Prevención accidentes cardiovasculares: lovastatina (20 mg/día) en varones de 45 a 49 años y colesterol > 300 mg/dl*	29.777 €

THS: tratamiento hormonal sustitutivo.

*Sacristán JA. Gac Sanit. 2002;16:334-43.

bado. Esta estrategia (vacunación más cribado) se comparó con la administrada a una cohorte de niñas de 11 años con cobertura del 80% con los sistemas de cribado actuales. El coste incremental por año de vida ganado y por año de vida ganado ajustado por calidad fue en España de 8.657 € y de 6.493 €, respectivamente. Los análisis de sensibilidad demostraron que este coste-efectividad es estable.

En ambos estudios, uno sin tomar en consideración la sinergia con el cribado y el otro haciéndolo, los costes por año de vida salvado se sitúan perfectamente por debajo del peor PIB-C español, 16.080 €.

La conclusión obvia es que la aplicación de la VT en España debe considerarse en términos de salud pública como una intervención sanitaria muy eficiente. Una conclusión asociada de estos estudios es que la vacunación en España frente al CCU con la vacuna tetravalente presenta un beneficio clínico y social superior a la mayoría de las intervenciones terapéuticas del Sistema Nacional de Salud, incluidos los tratamientos de determinadas enfermedades crónicas, con costes farmacológicos totales muy superiores a los de esta vacuna. La tabla 4 recoge de forma comparativa la eficiencia de algunas intervenciones preventivas aplicadas en España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Garnett GP, Kim JJ, French K, Goldie SJ. Modelling the impact of HPV vaccines on cervical cancer and screening programmes. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:178-86.
2. Sesión 5B de la 24th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop (IPCCW). Beijing, China, noviembre 3-9, 2007.
3. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Factsheet on HPV Vaccines. January 22, 2008, 1- 3.
4. Harper D. Substained 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;109:158-9.
5. Jorma Paavonen for the HPV PATRICIA Study Group. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like particle 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.
6. 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. International Congress on Anti Cancer Treatment, 5-8 de febrero de 2008, París.
7. 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;110 Suppl 1:S18-25.
8. Ficha técnica Gardasil®. Septiembre 2008. Disponible en www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/H-703-PI-es.pdf
9. Agosti JM, Goldie SJ. Introducing HPV vaccine in developing countries. Key challenges and issues. *N Engl J Med*. 2007;356:1908-10.
10. Smith J, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, 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.
11. Pretet JL, Jacquard AC, Carcopino X, Charlot JF, Bouhour D, Kantelip B, et al. Human papillomavirus (HPV) distribution in invasive cervical cancers in France: EDITH study. *Int J Cancer*. 2008;122:428-32.
 12. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Summary report on HPV and cervical cancer statistics in Spain, 2007. [Accedido 28 Oct 2008]. Disponible en: <http://www.who.int/hpvcentre>
 13. 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.
 14. Kevin A. Ault 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.
 15. Van der Aa MA, De Kok IM, Siesling S, Van Ballegooijen M, Coebergh M. Does lowering the screening age for cervical cancer in The Netherlands make sense? *Int J Cancer*. 2008;123:1403-6.
 16. Huh WK. Presentado en el 39th Annual Meeting on Women's Cancer. Society of Gynecologic Oncologists. Tampa, USA, 9-12 de marzo de 2008.
 17. Disponible en: <http://www.ine.es/inebase/cgi/axi>
 18. 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.
 19. Vilaplana E, Puig Tintoré LM, Cortés J. Encuesta Española sobre Resultados Citológicos Anómalos. Boletín de la AEPCC. 2006;20:19.
 20. Castellsagué X, San Martín M, Cortés J, González A, Remy V. Impacto de la vacuna tetravalente frente al virus del papiloma humano (VPH 6, 11, 16, 18) en las enfermedades asociadas a VPH en España. *Prog Obstet Ginecol*. 2008;51:520-30.
 21. Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the U.K. *Lancet*. 2004;364:249-56.
 22. 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.
 23. Cuzick J, Clavel C, Petty KU, Meijer CM, Hoyer H, Ratnam S, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer*. 2006;19:1095-10.
 24. 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.
 25. Kahn MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al. The elevated 10-year risk of cervical pre-cancer 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.
 26. Heideman DAM, Snijders PJF, Berkhof J, Verheijen RHM, Helmerhorst TJ, Meijer CJ. Vaccination against HPV: indications for women and the impact on the cervical screening programme. *BJOG*. 2008;115:938-45.
 27. Goldhaber-Fiebert JD, Stout NK, Salomon JA, Kuntz KM Goldie SJ. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with human papillomavirus DNA testing and HPV-16,18 vaccination. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:290-1.
 28. Derchain SF, Sarian LO, Naud P, Roteli-Martins C, Longatto-Filho A, Tatti S. Safety of screening with Human papillomavirus testing for cervical cancer at three-year intervals in high-risk population: experience from the LAMS study. *J Med Screen*. 2008;15:97-104.
 29. Dillner J, for the Joint European Cohort Study. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening. *BMJ*. 2008;337:1754.
 30. Cortés J, Alba A, Andía D, Ramón y Cajal JM, Velasco J y Vilaplana E. Grupo de Trabajo Vacuna VPH y Cribado. I Foro Español sobre Vacuna VPH. Sevilla, 12 de junio de 2008.
 31. Roden R. Reemplazo de genotipos del VPH tras la vacunación. *HPV Today* (ed. esp.). 2007;11:8-9.
 32. Cortés J. Estrategias de cribado del cáncer de cuello uterino. *Prog Obstet Ginecol*. 2005;48 Supl 1:228-30.
 33. Council of the European Union. Council Conclusions on Reducing the Burden of Cancer. 2876th Employment, social policy, health and consumer affairs Council Meeting. Luxembourg, 10 June 2008.
 34. Lazcano-Ponce E, Palacio-Mejía LS, Allen-Leigh B, Yunes-Díaz E, Alonso P, Schiavon R. Decreasing cervical cancer mortality in mexico: effect of Papanicolaou coverage, birthrate and the importance of diagnostic validity of cytology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17:2808-17.
 35. WHO. Investing in Health for Economic Development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva, 2001.
 36. Diaz M, Kim JJ, Albero G, De Sanjosé S, Glifford G, Bosch FX. Health and economic impact of HPV 16 and 18 vaccination and cervical cancer screening in India. *Br J Cancer*. 2008;99:230-8.
 37. Gakidou E, Nordhagen S, Obermeyer Z. Coverage of Cervical Cancer Screening in 57 Countries: Low Average Levels and Large Inequalities. *E PLoS Med*. 2008;5:e132.
 38. Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, Markowitz LE. Cost-effectiveness of HPV vaccination in the United States. *Em Infect Dis*. 2008;14:244-51.

39. Bergeron CH, Largeron N, McAllister R, Mathevet P. Cost-effectiveness analysis of the introduction of a quadrivalent HPV vaccine in France. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008;24:10-9.
40. Kim JJ. Human papillomavirus vaccination in the UK. *BMJ Research*. doi: 10.1136/bmjj.a769
41. Kim JJ, Goldie SJ. Health and Economic implications of HPV Vaccination in the United States. *N Engl J Med*. 2008;359:821-32.
42. Insinga RP, Dasbach EJ, Shanon E, Allen PD, Myers ER. Reductions in human papillomavirus-disease resource use and costs with quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccination: the FUTURE Study Economic Evaluation. 2008, International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), 1098-3015/08.
43. [Accedido 25 Oct 2008]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np495.pdf>
44. 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.
45. Langeron N, Remy V, Oyee J, San-Martín M, Cortés J, Olmos L. 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.