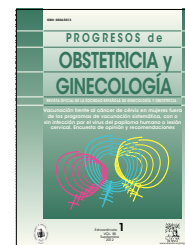


## PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



# Vacunación frente al cáncer de cérvix en mujeres fuera de los programas de vacunación sistemática, con o sin infección por el virus del papiloma humano o lesión cervical. Encuesta de opinión y recomendaciones

Aureli Torné Bladé<sup>a,\*</sup>, José María Bayas Rodríguez<sup>b</sup>, Xavier Castellsagué Piqué<sup>c</sup>,  
María Castro Sánchez<sup>d</sup>, Enrique García García<sup>e</sup>, Juan Carlos Martínez Escoriza<sup>f</sup>,  
Luis María Puig-Tintoré<sup>g</sup>, Alfonso Quesada López-Fe<sup>h</sup> y José Antonio Vidart Aragón<sup>i</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Ginecología Oncológica, Instituto Clínico de Ginecología y Obstetricia y Neonatología (ICGON), Hospital Clínic, Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup>Centro de Vacunación de Adultos, Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología, Hospital Clínic, Barcelona, España

<sup>c</sup>Unidad de Infecciones y Cáncer, Programa de Investigación en Epidemiología del Cáncer, Institut Català d'Oncologia (ICO)-IDIBELL, CIBER-ESP, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>d</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

<sup>e</sup>Servicio de Ginecología, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

<sup>f</sup>Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

<sup>g</sup>Profesor de Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

<sup>h</sup>Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

<sup>i</sup>Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico San Carlos, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

Este documento tiene los auspicios de Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCO), Asociación Española de Vacunología (AEV), Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN) y Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG).

### PALABRAS CLAVE

Vacuna frente al VPH;  
Riesgo VPH;  
Cáncer de cérvix;  
Mujer adulta;  
Recomendación

### RESUMEN

Las vacunas frente al cáncer de cérvix se han implementado, en un amplio número de países del mundo, dentro de los programas de vacunación sistemática. Asimismo se ha recomendado la vacunación de rescate en adolescentes y mujeres jóvenes. Desde la perspectiva de salud pública, la vacunación rutinaria en mujeres de mayor edad no se plantea por motivos de coste-efectividad. En estos casos son el médico y la paciente los que, de forma individualizada, deben decidir sobre la vacunación.

Una encuesta de opinión dirigida a ginecólogos españoles que desarrollan su actividad asistencial en el ámbito de la patología cervical y colposcopia evidencia que, incluso en este colectivo, hay un relativo desconocimiento sobre aspectos importantes de la vacuna frente al cáncer de cérvix en mujeres fuera de los programas de vacunación sistemática, con o sin infección por el virus del papiloma humano (VPH) o lesión cervical. Además se constata la demanda de mayor información y poder disponer de recomendaciones específicas acerca de este tema.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aureli@comb.cat (A. Torné).

En el presente artículo se revisan las evidencias sobre la infección VPH y el riesgo de cáncer de cérvix a lo largo de la vida, la eficacia de las vacunas en relación con la edad o tras el tratamiento de lesiones cervicales, y la perspectiva del médico y de la mujer. Finalmente se presentan unas recomendaciones, a modo de guía clínica, sobre la vacunación en mujeres fuera de los programas de vacunación sistemática, con o sin infección o lesión cervical.

#### KEYWORDS

HPV vaccine;  
HPV risk;  
Cervical cancer;  
Adult women;  
Recommendation

#### **Vaccination against cervical cancer in women outside of routine immunization programs, with or without infection by the human papilloma virus or cervical lesions. Opinion survey and recommendations**

#### ABSTRACT

Vaccines against cervical cancer have been implemented in a wide number of countries around the world as part of systematic vaccination programmes. In addition, rescue vaccination has been recommended for teenagers and young women. From a Public Health perspective, routine vaccination in older women is not proposed for reasons of cost-effectiveness. In these cases, the physician and the patient must decide about the suitability of vaccination in each individual.

An opinion poll of Spanish gynaecologists rendering health-care services in the area of cervical pathologies and colposcopy has shown that, even among this group, there is relative lack of knowledge about important aspects of the vaccine against cervical cancer in women outside systematic vaccination programmes, with or without HPV infection or cervical lesions. In addition, the demand for greater information has been confirmed, as has the wish for specific recommendations on this topic.

The present article reviews the evidence on HPV infection and the lifelong risk of cervical cancer, the efficacy of vaccines with respect to age or after the treatment of cervical lesions and the perspectives of physicians and women. Finally, some recommendations are made by way of clinical guidance for the vaccination of women outside systematic vaccination programmes, with or without infection or cervical lesion.

## Introducción

Las 2 vacunas frente al cáncer de cérvix actualmente disponibles en España están financiadas para su administración en al menos una cohorte de niñas entre 11 y 14 años dentro de los programas de vacunación sistemática de cada Comunidad Autónoma<sup>1</sup>. Los ensayos clínicos de inmunogenicidad puente en niñas de menos de 15 años, y de eficacia en mujeres de entre 15 y 26 años para la vacuna VPH-6/ 11/ 16/ 18 (Gardasil®) y en mujeres de entre 15 y 25 años para la vacuna VPH-16/ 18 AS04 (Cervarix®) han demostrado una elevada inmunogenicidad y eficacia protectora próxima al 100% en la población analizada por protocolo (mujeres no expuestas a los tipos vacunales y que han cumplido correctamente la pauta vacunal)<sup>2-6</sup>. Por este motivo, las recomendaciones de salud pública se han centrado en la vacunación de niñas y jóvenes antes del inicio sexual, y dentro de los programas de vacunación sistemática, donde se obtiene el máximo potencial preventivo<sup>7</sup>.

La administración de la vacuna frente al cáncer de cérvix en mujeres de mayor edad, después del inicio de las relaciones sexuales, incluye una población muy heterogénea (mujeres expuestas al virus del papiloma humano [VPH] pero no infectadas, mujeres con infección previa o actual, mujeres con lesión cervical premaligna presente o tratada), donde el beneficio de la vacuna puede ser variable y la recomendación debe individualizarse.

Pocos países disponen de recomendaciones de salud pública sobre la vacunación frente al cáncer de cérvix en mujeres adultas jóvenes (hasta los 26 años). En Estados Unidos el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recomienda la vacunación de rescate (*catch-up*) en mujeres de 13-26 años, independientemente de su actividad sexual<sup>8,9</sup>. Otros países en los que también existen recomendaciones sobre la vacunación en mujeres adultas jóvenes son Canadá, Grecia, Australia (vacunación hasta los 26 años de todas las mujeres entre los años 2007 y 2009)<sup>10,11</sup> y Francia (sólo hasta los 23 años y si han iniciado relaciones sexuales hace menos de 1 año)<sup>12</sup>. En el resto del mundo las recomendaciones no incluyen a las mujeres mayores de 19 años y dejan que cada médico decida de forma individualizada sobre la conveniencia o no de administrar la vacuna<sup>13-15</sup>.

Diferentes estudios en mujeres mayores de 25 años han confirmado la elevada eficacia preventiva de la vacuna VPH-6/ 11/ 16/ 18 hasta los 45 años<sup>16,17</sup> y de la vacuna VPH-16/ 18 AS04 en mujeres  $\geq 26$  años<sup>18</sup>. Apesar de esto, desde la perspectiva de salud pública no se recomienda la vacunación sistemática en mujeres mayores de 25 años, ya que todos los estudios confirman que la vacuna es menos coste-efectiva a medida que aumenta la edad.

Por tanto, en mujeres sexualmente activas y expuestas al VPH, tanto si no se han infectado como si presentan una infección previa o actual, o una lesión premaligna cervical, tratada o no, el médico debe decidir, de forma individuali-

zada, si hay indicación de administrar la vacuna. Fuera de los programas de vacunación sistemática, muchos médicos tienen dudas acerca de quién puede beneficiarse de la vacunación y, en consecuencia, muchas mujeres no se animan a recibir la vacuna después de hablar con sus médicos. Estas circunstancias contribuyen, en parte, a explicar la baja tasa de cobertura vacunal alcanzada entre las mujeres fuera de los programas de vacunación sistemática, tanto en España como en los países de nuestro entorno.

El presente estudio tiene un doble objetivo: *a)* conocer la opinión de los ginecólogos españoles especializados en patología cervical sobre la indicación de vacunar a mujeres con infección o lesión cervical, previa o actual. Para ello se ha realizado una encuesta que valora los conocimientos teóricos, su actitud en la práctica clínica y la necesidad de información acerca del tema, y *b)* revisar las evidencias disponibles en la bibliografía sobre el beneficio de vacunar a mujeres fuera de los programas de vacunación sistemática.

Finalmente se han elaborado unas recomendaciones con objeto de facilitar al ginecólogo la toma de decisiones sobre la administración de la vacuna frente al cáncer de cérvix en mujeres fuera de los programas de vacunación sistemática, con o sin infección o lesión cervical.

## Material y métodos

Los autores del presente artículo elaboraron de forma consensuada una encuesta dirigida a ginecólogos que desarrollan su labor asistencial preferentemente en el área de la patología del tracto genital inferior.

El cuestionario incluyó 20 preguntas con respuesta múltiple (3 respuestas para cada pregunta) estructuradas en 3 bloques según el contenido: *a)* primer bloque, 11 preguntas dirigidas a la *valoración de los conocimientos teóricos* de los facultativos sobre diferentes aspectos de la vacunación en mujeres expuestas a la infección por VPH o con lesiones (tabla 1); *b)* segundo bloque, 6 preguntas para conocer su *conducta en la práctica asistencial* (tabla 2), y *c)* tercer bloque, 3 preguntas sobre el *tipo y calidad de la información* que existe sobre dicho tema o las necesidades en este campo (tabla 3).

Desde julio a septiembre de 2010 se remitió dicha encuesta a 260 ginecólogos de toda España, que desarrollan su actividad asistencial en unidades de patología cervical y colposcopia, y que habitualmente asisten al Congreso Anual de la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. Después de un segundo envío se obtuvieron un total de 122 contestaciones (47%). No se tuvieron en cuenta en el estudio las encuestas incompletas o con errores en la cumplimentación, por lo que finalmente se incluyeron en el estudio 105 encuestas (40,4%).

Para la revisión de la bibliografía se utilizó la base de datos PubMed-Medline, del National Center for Biotechnology Information (NCBI) de Estados Unidos, con las palabras clave "HPV vaccination", "adult women" y "coverage".

## Resultados

En las tablas 1, 2 y 3 se detallan las respuestas obtenidas en la encuesta (número de contestaciones para cada pregunta

y porcentaje). La mayoría de ginecólogos que desarrollan su labor asistencial en el campo de la patología del tracto genital inferior cree que la vacuna frente al cáncer de cérvix está indicada: *a)* en mujeres con exposición viral previa (88%); *b)* en mujeres con lesiones, previene futuras infecciones por VPH (70%), y *c)* la vacunación puede proteger frente a futuras reinfecciones por el mismo VPH (77%). Los ginecólogos piensan que la indicación de administrar la vacuna mayoritariamente no debería depender del grado lesional (85%) (pregunta 5). La inmensa mayoría (85%) piensa que la vacuna no supone una interferencia con el tratamiento, con la respuesta a éste, ni con el seguimiento. Tampoco piensan que la infección previa tenga algún impacto en el perfil de seguridad de la vacuna. Respecto a cuál es el mejor momento para administrar la vacuna en el caso de mujeres con lesiones cervicales, un porcentaje similar de ginecólogos prefiere en el momento del diagnóstico y otros en el seguimiento tras comprobar la resolución (el 49,5 y el 40% respectivamente).

Con relación a la actitud de los ginecólogos en su práctica asistencial, se obtuvieron las siguientes respuestas: *a)* la mayoría (66%) indica la vacuna en mujeres con exposición viral previa, aunque aproximadamente una tercera parte sólo lo hace ocasionalmente; *b)* la mitad de los encuestados indican siempre la vacuna en mujeres con lesiones cervicales, aproximadamente un tercio lo hace ocasionalmente y un 14% nunca la recomienda; *c)* 1 de cada 4 realiza detección previa del VPH con intención de valorar la posible indicación de la vacuna; *d)* la mitad de los encuestados tiene en cuenta el cambio de vida sexual de las pacientes a la hora de indicar la administración de la vacuna, y *e)* la mitad prefiere vacunar en el momento del diagnóstico y la otra mitad en el seguimiento tras resolución.

Con relación al tipo de información disponible o a la demanda de nueva información, las respuestas fueron: *a)* sólo 1 de cada 4 ginecólogos conoce protocolos específicos relacionados con la vacunación en este grupo de pacientes; *b)* la mayoría (70%) cree que hay suficiente evidencia para recomendar la vacuna en mujeres previamente expuestas a VPH; *c)* a la práctica totalidad de los ginecólogos le gustaría poder disponer de recomendaciones explícitas o protocolizadas sobre la vacunación frente al cáncer de cérvix en mujeres previamente expuestas a VPH oncogénico o con lesiones cervicales.

## Discusión

### Riesgo de infección por el virus del papiloma humano y persistencia viral en mujeres a lo largo de la vida

La infección por VPH tiene su máxima prevalencia tras el inicio de las relaciones sexuales y entre las mujeres menores de 25 años<sup>19,20</sup>. Posteriormente se observa un descenso, más o menos marcado, acorde con el comportamiento sexual de la comunidad. Por ejemplo, en Estados Unidos un estudio demostró que el pico de infección por VPH de alto riesgo oncogénico (VPH-AR) a los 16 años era del 35% con un porcentaje a los 26 años del 15% mientras que en mujeres mayores de 30 años se mantenía por encima del 10%<sup>21</sup>.

**Tabla 1** Valoración de conocimientos teóricos de los médicos sobre la vacunación en mujeres expuestas o con lesiones

Preguntas	n	(%)
<i>1. ¿Qué opina sobre el beneficio de la vacuna VPH en mujeres que ya han estado en contacto con el virus?</i>		
a. No está indicado	0	0
b. El beneficio es marginal	13	12
c. Está indicado	92	88
<i>2. ¿Piensa que la serología VPH puede ser útil para valorar la indicación de vacunar en mujeres que ya han estado en contacto con el virus?</i>		
a. No está indicado/ no disponible	78	74
b. El beneficio es marginal	23	22
c. Está indicado	4	4
<i>3. ¿Piensa que la detección de VPH (HC-2 o PCR) puede ser útil para valorar si es adecuado vacunar a mujeres que presumiblemente ya han estado en contacto con el virus?</i>		
a. No debería realizarse	69	66
b. El beneficio es marginal	27	26
c. Está plenamente justificado	9	8
<i>4. ¿Qué opina sobre el beneficio de la vacuna VPH en mujeres que presentan una lesión intraepitelial cervical?</i>		
a. No supone beneficio para el proceso patológico actual	26	25
b. Supone un beneficio, aunque marginal, para el proceso actual	6	5
c. Supone una inversión en prevención de futuras infecciones VPH	73	70
<i>5. La recomendación de administrar la vacuna VPH debería ser distinta en función de si la paciente presenta un LSL, HSL?</i>		
a. No	89	85
b. Sí	10	9,5
c. No sabe/ no contesta	6	5,5
<i>6. ¿Piensa que el grado de lesión puede influir en la predisposición de las mujeres para recibir la vacuna VPH?</i>		
a. No	41	39
b. Sí	61	58
c. No sabe/ no contesta	3	3
<i>7. ¿Cree que la vacunación puede proteger frente a futuras reinfecciones por el mismo VPH-AR?</i>		
a. No	15	14
b. Sí	81	77
c. No sabe/ no contesta	9	9
<i>8. ¿Según su opinión, el tipo/ grado de lesión debería condicionar el momento de administrar la vacuna?</i>		
a. No	80	76
b. Sí	18	17
c. No sabe/ no contesta	7	7
<i>9. En pacientes con lesión cervical, ¿piensa que la vacuna puede crear interferencias en la pauta de tratamiento/ seguimiento o en la respuesta a dicho tratamiento?</i>		
a. No	89	85
b. Sí	12	11
c. No sabe/ no contesta	4	4
<i>10. En pacientes con lesión cervical, ¿qué momento cree que sería mejor para administrar la vacuna?</i>		
a. En el momento del diagnóstico	52	49,5
b. Inmediatamente tras el tratamiento	11	10,5
c. En el seguimiento (tras comprobar resolución)	42	40
<i>11. La existencia de una infección presente por VPH oncogénico en el momento de la vacunación, ¿cree que puede tener impacto en el perfil de seguridad de la vacuna?</i>		
a. No	93	88,5
b. Sí	2	2
c. No sabe/ no contesta	10	9,5

HSL: lesión escamosa epitelial de alto grado; LSL: lesión escamosa epitelial de bajo grado; VPH: virus del papiloma humano.

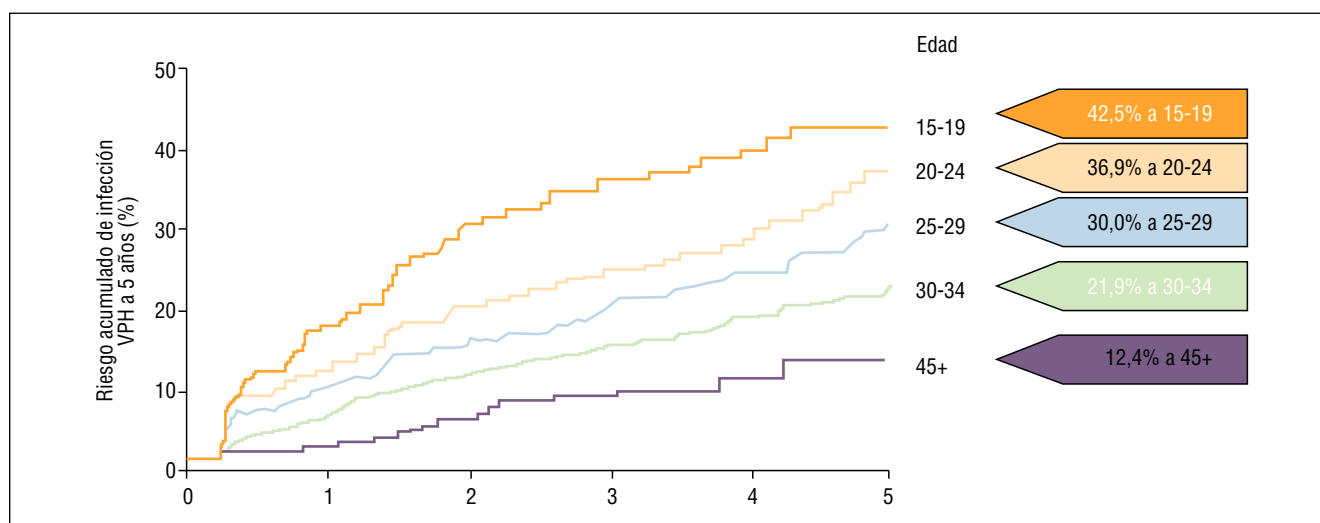
**Tabla 2** Conducta en la práctica asistencial sobre la vacunación en mujeres expuestas o con lesiones

Preguntas	n	(%)
1. <i>¿En su práctica asistencial indica la vacuna VPH en mujeres que ya han estado en contacto con el virus?</i>		
a. Siempre	69	66
b. Ocasionalmente	33	31
c. Nunca	3	3
2. <i>¿En su práctica asistencial realiza una detección de VPH para valorar la indicación de vacunar a mujeres que supuestamente han estado en contacto con el virus?</i>		
a. Siempre	7	7
b. Ocasionalmente	19	18
c. Nunca	79	75
3. <i>¿En su práctica asistencial indica la vacuna VPH en mujeres que presentan una lesión intraepitelial cervical?</i>		
a. Siempre	53	51
b. Ocasionalmente	37	35
c. Nunca	15	14
4. <i>¿En su práctica asistencial establece diferencias en administrar la vacuna VPH en función de si la paciente presenta un LSL, HSL?</i>		
No	8	84
Sí	11	10
No sabe/ no contesta	6	6
5. <i>En su práctica asistencial, ¿cuándo prefiere administrar la vacuna VPH en mujeres con una lesión intraepitelial cervical?</i>		
a. En el momento del diagnóstico	48	46
b. Inmediatamente tras el tratamiento	11	10
c. En el seguimiento (tras comprobar resolución)	46	44
6. <i>¿En su práctica asistencial tiene en cuenta un cambio en la conducta sexual de riesgo para indicar la vacuna frente al VPH?</i>		
a. Sí	45	43
b. No	58	55
c. No sabe/ no contesta	2	2

HSL: lesión escamosa epitelial de alto grado; LSL: lesión escamosa epitelial de bajo grado; VPH: virus del papiloma humano.

**Tabla 3** Tipo y calidad de la información sobre la vacunación en mujeres expuestas al virus del papiloma humano (VPH) o con lesiones

Preguntas	n	(%)
1. <i>¿Conoce algún protocolo de vacunación frente al VPH en mujeres previamente expuestas o con lesiones cervicales (guía clínica, recomendación de sociedad científica, o protocolo hospitalario en su ámbito de trabajo)?</i>		
a. No	73	69
b. Sí	27	26
c. No sabe/ no contesta	5	5
2. <i>¿Cree que hay suficiente evidencia para recomendar la vacunación frente al cáncer de cérvix en mujeres previamente expuestas a VPH oncogénicos?</i>		
a. No	22	21
b. Sí	74	70,5
c. No sabe/ no contesta	9	8,5
3. <i>¿Cree necesario que existan recomendaciones explícitas o protocolizadas sobre la vacunación frente al cáncer de cérvix en mujeres previamente expuestas a VPH oncogénicos?</i>		
a. No	6	6
b. Sí	99	94
c. No sabe/ no contesta	0	0



**Figura 1** Riesgo acumulado a 5 años de infección por el virus del papiloma humano (VPH) según la edad. Tomada de referencia 25.

En un estudio poblacional en 8.000 mujeres en Costa Rica, la prevalencia de VPH-AR en los siguientes grupos de edad: menos de 25, 25-34, 35-44, 45-54, 55-64 y 65 o más años fue de 24,4, 15,4, 9,8, 9,7, 10,8 y 13,6% respectivamente<sup>22</sup>. La relativamente alta prevalencia de infección VPH observada entre las mujeres de mayor edad podría explicarse tanto por la adquisición de nuevas infecciones como por la reactivación y/o la persistencia<sup>23</sup>.

En España, el estudio CLEOPATRE ha mostrado una prevalencia global de infección por VPH ajustada por edad del 14,3% (intervalo de confianza [IC] del 95% 13,1-15,5). Las prevalencias de VPH según grupos de edad fueron: 28,8% (IC del 95% 26,6-31,1), 13,4% (IC del 95% 10,7-16,0) y 7,9% (IC del 95% 6,2-9,6) para las mujeres de 18-25, 26-45 y 46-65 años de edad, respectivamente<sup>24</sup>.

El riesgo de adquirir nuevas infecciones por VPH oncogénico permanece significativamente alto a lo largo de toda la vida en las mujeres sexualmente activas. Estudios realizados en mujeres de mediana edad demuestran que cada año el 5-15% adquieren una nueva infección por VPH-AR<sup>25,26</sup>. El riesgo acumulado durante un período de 5 años pasa del 42,5% entre los 15-19 años al 12,4% en mujeres de más de 45 años (fig. 1)<sup>25</sup>. Por tanto, aunque el riesgo de infección por VPH disminuye paulatinamente con la edad, dicho riesgo sigue siendo significativamente alto incluso en mujeres por encima de los 45 años. En consonancia con estos datos, diversos estudios demuestran que la adquisición de nuevas parejas sexuales continúa, en mayor o menor grado, a lo largo del tiempo y se constata en todos los grupos de edad<sup>25,27,28</sup>. En esta misma línea, en algunas regiones del mundo se ha evidenciado este aumento de prevalencia<sup>29,30</sup>. Los cambios sociales observados en los últimos años favorecen este aumento de nuevas parejas sexuales con la edad. Así, en España, el número de divorcios se ha incrementado un 47% durante el período 2000-2006. Concretamente, entre las mujeres el mayor número de divorcios se produce durante la década de los 40 años<sup>31</sup>.

En definitiva, este repunte de la infección VPH con la edad se explica, mayoritariamente, por la existencia de nuevas infecciones, aunque se desconoce en qué grado par-

ticipan otros mecanismos como la inmunosenescencia o la reactivación viral.

La infección por los VPH tipos 16 y 18 es de máximo interés, ya que estos 2 tipos acumulan el mayor riesgo de cáncer cervical. Se ha estimado que la tasa anual de adquisición de la infección por los VPH tipo 16 o 18 entre las mujeres mayores de 25 años es del 1-2%<sup>25,32</sup>. Concretamente, entre las mujeres, el riesgo de nuevas infecciones por VPH-16 durante un período de 3 años se mantiene elevado con la edad: en la década de los 20 años es del 3,7% (IC del 95% 1,3-10,2) y en la década de los 50 años del 3,0% (IC del 95% 1,7-5,2). Cifras semejantes se dan para las nuevas infecciones por VPH-18: en la década de los 20 años es del 2,5% (IC del 95% 0,7-8,8) y en la década de los 50 años de 3,8% (IC del 95% 2,3-6,3)<sup>32</sup>. En la tabla 4 se detalla el riesgo de infección por VPH-16 y 18 por grupo de edad. En definitiva, todos estos datos ponen en evidencia que las nuevas infecciones por los VPH más oncogénicos son tan altas en las mujeres mayores como en las jóvenes.

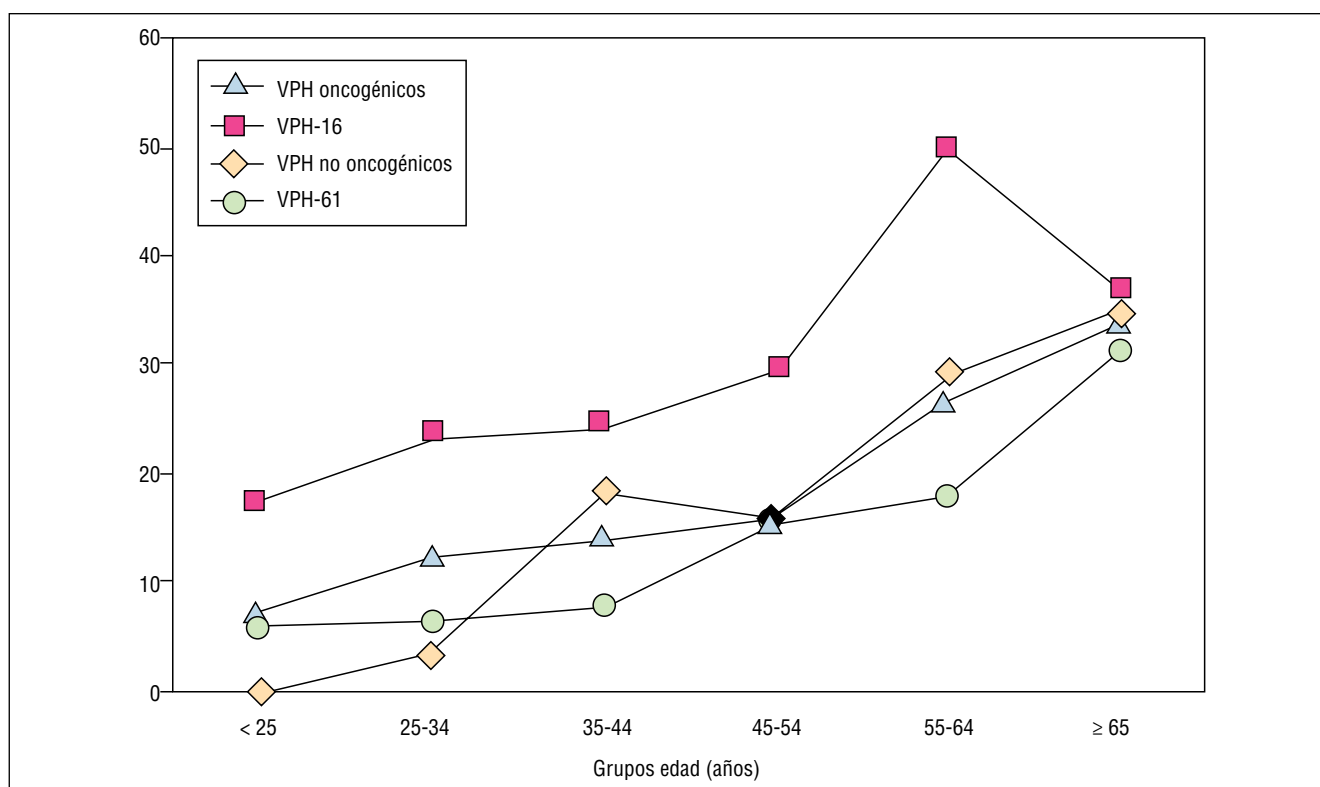
También se ha demostrado que la persistencia de dichas infecciones (requisito indispensable para desarrollar lesiones precursoras o cáncer invasivo) se incrementa con la edad. En un estudio epidemiológico llevado a cabo en Guanacaste (Costa Rica), con un seguimiento medio de  $5,6 \pm 1,2$  años, la tasa de persistencia de VPH-16 se incrementa progresivamente con la edad (el 15,2% en mujeres menores de 25 años, el 25,4% para las de 25-34 años, el 26,9% para las de 35-44 años, el 41,7% para las de 45-64 años y el 70% para las mayores de 65 años). La figura 2 muestra la mayor persistencia de la infección por VPH-16 con relación a otros VPH oncogénicos, VPH no oncogénicos y VPH-61<sup>23</sup>. Además, la probabilidad de que las infecciones persistentes por VPH-AR progresen a lesiones premalignas parece incrementarse con la edad.

La infección VPH del varón influye decisivamente en la infección de la mujer. A partir de los grupos control de 3 estudios epidemiológicos de la International Agency for Research on Cancer (IARC), con un total de 533 parejas estables, se ha determinado la prevalencia de VPH en pene y cérvix (fig. 3)<sup>33-35</sup>. El incremento continuo de VPH en pene, a lo largo de la vida, podría explicar por qué las mujeres en

**Tabla 4** Riesgo de infección por el VPH-16 y 18 durante un período de 3 años y en función de la edad<sup>32</sup>

Edades (años)	VPH tipo 16			VPH tipo 18		
	n	%	(IC del 95%)	n	%	(IC del 95%)
21-30	79	3,7	(1,3-10,2)	77	2,5	(0,7-8,8)
31-40	94	3,1	(1,1-8,7)	89	5,3	(2,3-11,9)
41-50	94	3,1	(1,1-8,7)	95	3,1	(1,0-8,6)
51-60	360	3,0	(1,7-5,2)	352	3,8	(2,3-6,3)
Total	627	3,1	(2,0-4,7)	613	3,8	(2,5-5,5)

IC: intervalo de confianza; VPH: virus del papiloma humano.



**Figura 2** Persistencia de la infección por el virus del papiloma humano VPH-16 en función del grupo de edad y en comparación con la infección por otros VPH oncogénicos, no oncogénicos y VPH-61. Los grupos de edad se definieron según la edad de entrada en el estudio. Tomada de referencia 23.

edad más avanzada siguen permaneciendo expuestas al VPH.

En conclusión, todos estos estudios apoyan el hecho de que una proporción significativa de mujeres mayores de 25 años adquiere nuevas infecciones por VPH, y de especial relevancia, de los genotipos 16 y 18, cuya probabilidad de persistencia aumenta con la edad, lo que finalmente se traduce en un riesgo significativo de desarrollar un cáncer de cuello de útero a lo largo de la vida.

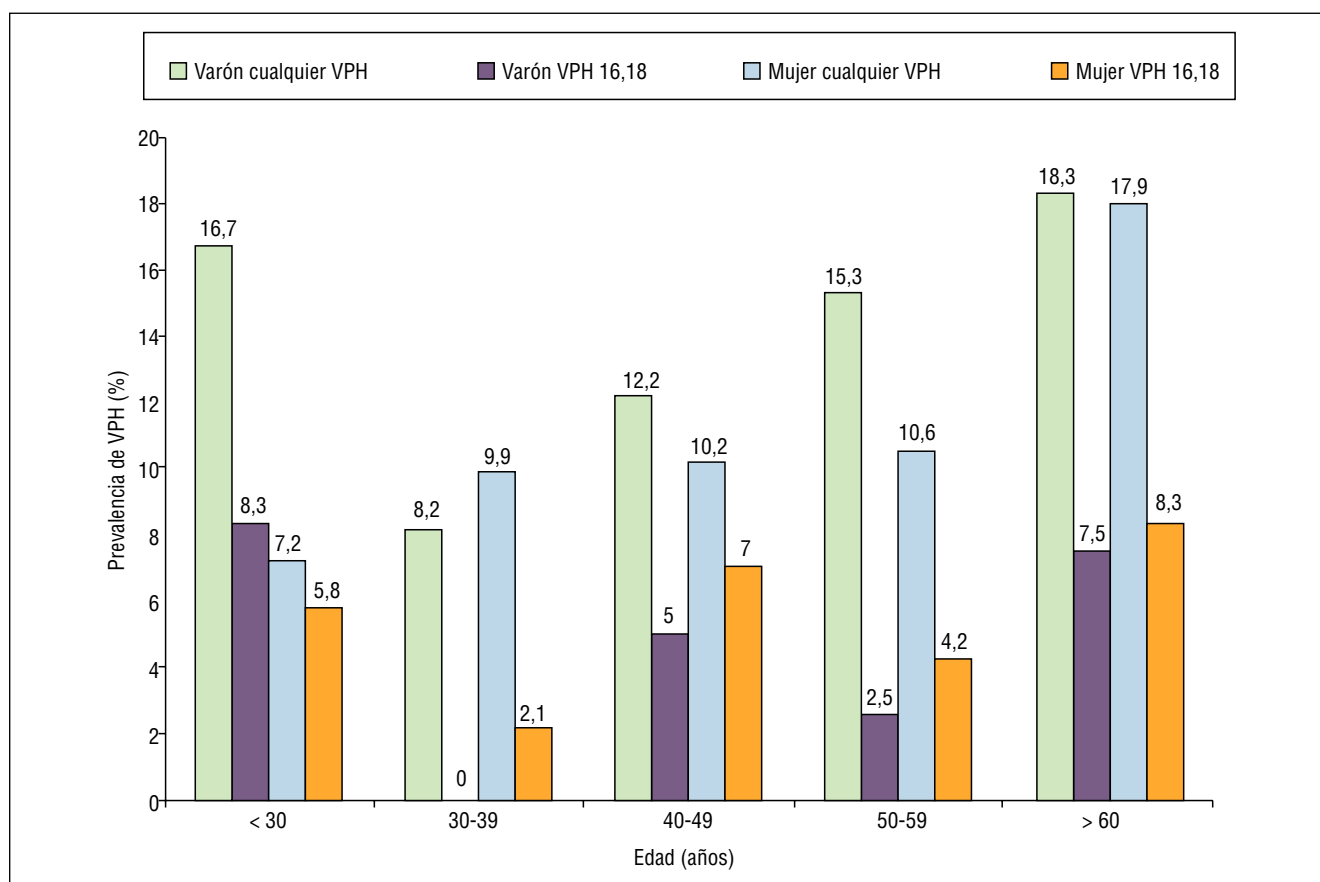
### Riesgo de lesiones precursoras y cáncer cervical en relación con la edad

Hay varias razones que pueden explicar el riesgo de desarrollar un cáncer de cérvix causado por una nueva infección

VPH en mujeres adultas<sup>36</sup>: a) el comportamiento sexual de las mujeres y sus parejas; b) la ausencia de anticuerpos específicos frente a VPH-AR detectables después de la infección natural; c) los anticuerpos inducidos por las infecciones naturales no son siempre protectores, ya que tanto las mujeres seronegativas como las seropositivas tienen riesgo de reinfección por VPH; d) la persistencia del VPH claramente incrementada con la edad se debe a una disminución de la respuesta del sistema inmune innato y adaptativo ante nuevas infecciones (inmunosenescencia).

Además, la probabilidad de que las infecciones persistentes por VPH-AR progresen a lesiones premalignas parece incrementarse con la edad. En este sentido, un estudio en el que se evaluó el seguimiento durante 10 años de mujeres con citología negativa y VPH-AR positivo, detectado por





**Figura 3** Prevalencia de virus del papiloma humano (VPH) en pene y cérvix en parejas estables, según edad. Tomada de referencia 33.

captura híbrida, demostró que la incidencia de lesiones de neoplasia cervical intraepitelial (CIN) grado 3 o mayor fue del 13,6% en el subgrupo de mujeres entre los 20-32 años y del 21,2% entre las mujeres de 40-50 años<sup>37</sup>. Asimismo, el riesgo absoluto de CIN-2+ en mujeres con citología normal y VPH-AR positivas seguidas durante 3, 5 y 10 años prácticamente se duplica entre las mujeres mayores respecto a las más jóvenes (tabla 5).

El riesgo de desarrollar un CIN-3 o cáncer cervical en mujeres adultas depende del tipo de VPH oncogénico. En las mujeres con citología negativa y VPH positivo para los tipos 16 y 18, el riesgo de progresión a CIN-3 en el seguimiento a 10 años es del 17,2% (IC del 95% 11,5-22,9%) y 13,6% (IC del 95% 3,6-23,7%), respectivamente. Para los demás tipos oncogénicos, diferentes al 16/18, el riesgo es del 3% (IC del 95% 1,9-4,2%) (fig. 4)<sup>38</sup>.

En conclusión, las mujeres adultas presentan una menor capacidad de respuesta inmune al VPH, lo que se traduce en una mayor probabilidad de persistencia de las infecciones, especialmente de los tipos más oncogénicos, y, en consecuencia, mayor riesgo potencial de desarrollar lesiones premalignas o cáncer a lo largo del tiempo.

### Inmunidad natural frente al virus del papiloma humano

La existencia de infecciones previas por VPH no siempre confiere protección frente a nuevas infecciones. Los anticuerpos juegan un papel fundamental en la prevención,

pero sólo se detectan en cerca del 50% de las mujeres infectadas, su título es bajo y su aparición es tardía<sup>39,40</sup>. La mayor persistencia de la infección VPH con la edad puede explicarse, en parte, por la inmunosenescencia, que comporta menor producción y competencia funcional de linfocitos T y B a medida que aumenta la edad<sup>41,42</sup>.

Se ha cuestionado si la inmunidad natural ofrece protección frente a futuras reinfecciones. Un estudio poblacional en 7.046 mujeres realizado en Guanacaste (Costa Rica), demostró que las mujeres seropositivas, tras 5-7 años de una infección por VPH-16 o 18, tienen el mismo riesgo de reinfectarse por los mismos tipos virales que las seronegativas<sup>43</sup>. La lectura de estos resultados es que la seroconversión, tras la infección natural, no confiere protección definitiva frente a nuevas infecciones. Sin embargo, los autores señalan que dadas las limitaciones del diseño del estudio, no se puede concluir categóricamente que no exista ningún tipo de inmunidad protectora natural.

Un estudio para evaluar la protección de la inmunidad natural en una cohorte de estudiantes universitarias (n = 608, media de edad de 20 años) visitadas a intervalos de 6 meses durante 3 años, llegó a la conclusión de que títulos elevados de IgG contra el VPH-16, tras 2 o más visitas, confieren un efecto ligeramente protector, aunque no significativo, para la adquisición de una infección posterior (riesgo relativo: 0,57; p = 0,131)<sup>44</sup>.

Otro estudio en mujeres de Costa Rica encontró que después de controlar factores de riesgo asociados con la detección de nuevas infecciones por VPH, tener elevados títulos

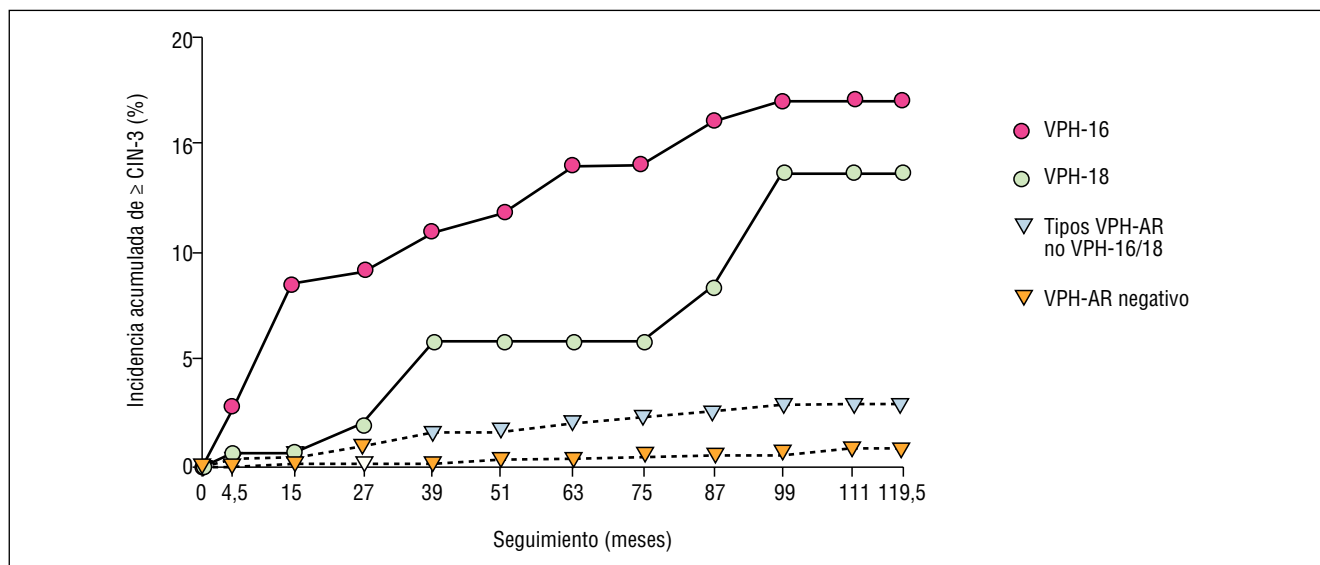


**Tabla 5** Riesgo absoluto de CIN-2+ entre mujeres con citología basal normal e infección concurrente por VPH-AR<sup>87</sup>

	Mujeres jóvenes	Mujeres mayores
Tiempo seguimiento	Riesgo absoluto, %(IC del 95%)	Riesgo absoluto, %(IC del 95%)
3 años	2,8 (1,9-3,8)	6,3 (1,9-3,8)
5 años	6,8 (5,4-8,3)	11,3 (1,6-20,0)
10 años	16,2 (13,4-19,0)	22,9 (4,4-37,8)

CIN: neoplasia cervical intraepitelial; IC: intervalo de confianza; VPH: virus del papiloma humano.

El estudio incluye 8.656 mujeres jóvenes (entre 22 y 32 años) y 1.578 mujeres mayores (entre 40 y 50 años).

**Figura 4** Incidencia acumulada de CIN-3+ en una cohorte de 20.514 mujeres según el genotipo de virus del papiloma humano (VPH) presente. CIN: neoplasia cervical intraepitelial. Tomada de referencia 38.

de anticuerpos frente al VPH-16 y 18 reducía significativamente el riesgo de nuevas infecciones por estos tipos<sup>45</sup>.

Datos procedentes de los ensayos clínicos con la vacuna VPH-6/ 11/ 16/ 18 en mujeres jóvenes también proporcionan información sobre la reinfección. Así, en el grupo placebo del estudio, las mujeres que fueron ADN-VPH negativas pero seropositivas tuvieron una menor tasa de incidencia de CIN-2/3 tipo-específico en comparación con las mujeres que eran ADN-VPH negativas y seronegativas, lo que sugiere que la seropositividad (después de la infección) ofrece cierta protección contra la reinfección, aunque no completa<sup>3</sup>.

Análisis de los datos procedentes del ensayo clínico PATRICIA con la vacuna VPH-16/ 18 AS04, el cual incluyó hasta 8.463 mujeres en la cohorte control, sugieren también un papel protector de la seropositividad natural anti-VPH-16 (y en menor grado anti-VPH-18) contra infección y lesiones cervicales por VPH-16 y en menor grado VPH-18<sup>46</sup>. El estudio encontró una fuerte asociación lineal con la intensidad de la respuesta inmune frente al VPH-16, y la protección frente a reinfección y lesiones cervicales relacionadas con el mismo tipo viral.

Por último, otro estudio reciente demostró que la reinfección por tipos de VPH específicos (tras 3 controles negativos) en mujeres adultas se asoció al hecho de tener una nueva pareja sexual<sup>47,48</sup>.

En definitiva, la baja intensidad de la respuesta inmune ante la infección VPH explica que algunas mujeres no adquieran protección frente a nuevas infecciones. Incluso las mujeres con mejor respuesta (mayores títulos de anticuerpos), no presentan una protección natural total, aunque sí sustancial, frente a reinfecciones por los mismos tipos virales<sup>43,45,49</sup>.

Todavía quedan por esclarecer muchos aspectos de la historia natural de la infección VPH. Se desconoce si hay diferencias entre las mujeres jóvenes y las mayores de 25 años respecto al papel y duración de la inmunidad adquirida tras la infección por VPH. El hecho de que la respuesta inmune a la infección natural no ofrezca protección de por vida tiene importantes implicaciones a la hora de recomendar la vacunación de las mujeres previamente expuestas al VPH, independientemente de su edad.

### Tratamiento de lesiones cervicales premalignas, fallo terapéutico y cáncer de cérvix

El tratamiento de las neoplasias intraepiteliales (CIN-2/3) mediante cualquiera de los métodos conservadores actualmente disponibles (bisturí frío, asa diatérmica, láser, crioterapia) consigue una tasa de curación del 85-95%<sup>50</sup>. Esto significa que aproximadamente el 15%(rango: 5-25%) de

las mujeres tratadas desarrollan una lesión residual/ recurrente que se diagnostica en los siguientes 2 años<sup>51</sup>. Además, el riesgo de cáncer cervical entre las mujeres tratadas de CIN es entre 3 y 12 veces mayor que el de la población general durante los siguientes 10-20 años<sup>52-54</sup>. Diversos estudios han evidenciado que si bien el riesgo de recurrencia de CIN es mayor en los primeros 2 años y luego disminuye progresivamente, el riesgo de cáncer de cérvix permanece estable durante períodos superiores a 10 años<sup>54</sup>. Estas circunstancias explican que un número significativo de neoplasias de cérvix registradas entre las mujeres que participan en programas de cribado correspondan a pacientes tratadas de una lesión precursora cuyo seguimiento postratamiento ha sido inadecuado. Por ejemplo, en Reino Unido se estima que de los 2.400 nuevos casos de cáncer cervical diagnosticados anualmente, 390 (16%) corresponden a mujeres previamente tratadas de CIN<sup>54</sup>. Por tanto, después del tratamiento de lesiones precursoras es imprescindible la detección de los casos con persistencia o recidiva lesional. Un metanálisis sobre 66 publicaciones llegó a la conclusión de que la afectación de márgenes de la pieza de escisión cervical, presente en el 24% de las conizaciones, es uno de los principales factores de riesgo de persistencia de la CIN. Con márgenes libres la recurrencia o recidiva de CIN-2+ es del 3% y con márgenes afectados asciende al 18%<sup>55</sup>. Por tanto, tras una conización, algunas mujeres con persistencia o recidiva demostrada deberán realizarse un segundo tratamiento y otras con riesgo pero sin lesión demostrada deberán seguir un control estricto durante un largo período (en Reino Unido o en Estados Unidos se recomienda seguimiento anual hasta 5 o 10 años después del tratamiento)<sup>56-58</sup>.

Clásicamente, el seguimiento postratamiento se ha realizado con citología y colposcopia. El rendimiento de ambas técnicas para la detección de persistencia o recidiva disminuye, ya que con frecuencia la recidiva afecta al canal cervical o a los fondos de saco glandulares, donde la citología tiene más falsos negativos y la colposcopia es menos valorable. Incluso, cuando la lesión es exocervical, la colposcopia presenta la dificultad de diferenciar los cambios cicatriciales de las lesiones. En los últimos años se ha demostrado que la persistencia de VPH-AR no sólo es un prerrequisito para el desarrollo de CIN-2/3 sino que además la persistencia postratamiento es el factor más importante de recidiva<sup>59</sup>. A los 6 meses del tratamiento, aproximadamente el 70% de las mujeres presenta negativización del VPH, lo que significa bajo riesgo de recidiva<sup>60-62</sup>. El elevado valor predictivo negativo de la prueba para la detección del ADN-VPH permite reducir, con seguridad, el seguimiento de las pacientes sin presencia viral. Por el contrario, la positividad del ADN-VPH, incluso con citología normal, puede detectar más precozmente y con mayor exactitud la enfermedad residual. Una carga viral elevada antes y después del tratamiento, y los márgenes de resección afectados son los principales factores de riesgo de recidiva<sup>60</sup>.

Hasta ahora, la única manera de evitar el cáncer de cérvix en mujeres tratadas de una lesión premaligna ha sido el seguimiento estricto encaminado a detectar el fallo terapéutico. La determinación de VPH-AR en el seguimiento de las pacientes tratadas de CIN-2/3 ha contribuido notablemente a mejorar el rendimiento de la citología y la colposcopia en la detección del fallo terapéutico de tal forma que actual-

mente se considera el estándar de referencia en el seguimiento de estas pacientes<sup>63-66</sup>.

En conclusión, después del tratamiento escisional o destructivo de una lesión premaligna cervical, un reducido número de pacientes presenta lesión residual cuyo diagnóstico y retratamiento son imprescindibles para evitar el eventual desarrollo de una neoplasia de cérvix postratamiento. Un bajo porcentaje de casos, a pesar de no tener lesión cervical residual (exéresis completa de la lesión) presentan persistencia mantenida del VPH, lo que condiciona un elevado riesgo de recidiva a lo largo del tiempo<sup>51,67,68</sup>. Finalmente, las mujeres que han sido tratadas de CIN-2/3, incluso sin lesión residual y sin persistencia del VPH postratamiento, siguen siendo susceptibles de sufrir una nueva reinfección por el mismo tipo de VPH y desarrollar nuevas lesiones cervicales y/o en el resto del tracto genital. Es aconsejable informar a la mujer de este hecho antes del tratamiento.

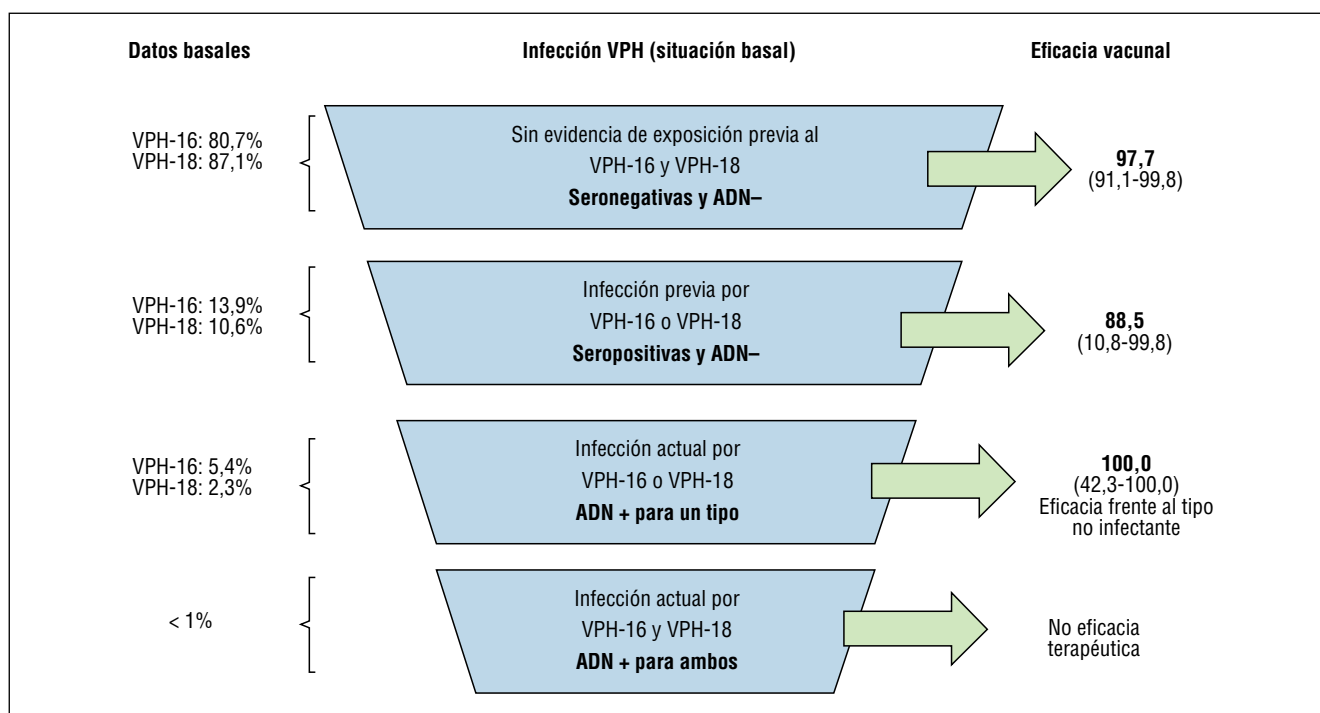
La disponibilidad de nuevas estrategias preventivas, como la administración de vacunas frente al cáncer de cérvix, constituye una estimulante área de investigación que persigue reducir al máximo el riesgo de recidiva entre estas pacientes, cuya única alternativa hasta ahora ha sido el seguimiento intensivo.

### **Vacunas frente al cáncer de cérvix en mujeres hasta los 26 años. Eficacia y recomendaciones de salud pública**

Los ensayos clínicos fase III que han permitido la comercialización de las 2 vacunas actualmente disponibles, se realizaron en más de 30.000 mujeres con edades comprendidas entre 15 y 26 años. El motivo para establecer el límite superior de edad en 25-26 años se justifica por la mayor incidencia y prevalencia de infección VPH en este segmento de edad, lo que permite evidenciar mejor la eficacia vacunal.

En el estudio PATRICIA, llevado a cabo con la vacuna VPH-16/18 AS04, se incluyeron 18.644 mujeres de entre 15 y 25 años, el 96% de las cuales había tenido relaciones sexuales el año anterior (el 74% con 1 pareja sexual y el 23% con más de una pareja). Según la exposición previa o actual a los VPH se identificaron los siguientes subgrupos (fig. 5)<sup>69,70</sup>: a) sin exposición previa al VPH-16 y 18 (seronegativas y ADN negativas), más del 80% b) con infección previa por VPH-16 o 18 (seropositivas, ADN negativas), 11-14% c) con infección actual por VPH-16 o por 18 (ADN positivas para 1 de los 2 tipos), menos del 5% d) infección actual por VPH-16 y por VPH-18 (ADN positivas para ambos tipos), menos del 1%. La eficacia vacunal respecto a CIN-2+ (considerando el algoritmo de asignación de tipo presente en la lesión) entre las mujeres que habían recibido al menos una dosis vacunal, para cada uno de estos grupos y tras 3 años de seguimiento fue del 97,7% para las seronegativas/ADN negativas y del 88,5% para las seropositivas/ADN negativas. Para las mujeres ADN positivas frente a un tipo, la eficacia frente al otro tipo fue del 100%. Entre las mujeres con infección activa (ADN positivas), la vacuna no modificó el curso evolutivo de la infección (ausencia de efecto terapéutico) (fig. 5)<sup>70</sup>.

Una reciente publicación detalla la eficacia vacunal de la vacuna VPH-16/18 AS04 (estudio PATRICIA) entre las mujeres con contacto viral previo (seropositivas) y sin infección actual (ADN negativas). La eficacia vacunal en la prevención de CIN-1+ y CIN-2+ en este subgrupo, aunque discretamente



**Figura 5** Eficacia de la vacuna VPH-16/ 18 AS04 respecto a CIN-2+ (considerando el tipo presente en la lesión) según la exposición previa al virus (serología) y la infección presente (ADN positividad). Estudio Patricia (HPV-008) en 18.644 mujeres de entre 15-25 años: 96% sexualmente activas en el año anterior (74% 1 pareja; 23% > 1 pareja sexual). Todas las pacientes habían recibido al menos 1 dosis vacunal y el seguimiento fue de 3 años. CIN: neoplasia cervical intraepitelial; VPH: virus del papiloma humano. Tomada de referencias 69 y 70.

más reducida que entre las mujeres seronegativas, sigue siendo superior al 87%(tabla 6). Este estudio también confirma que las mujeres ADN+ para un tipo vacunal mantienen toda la eficacia frente al otro tipo vacunal<sup>70</sup>.

Los estudios fase III de la vacuna VPH-6/ 11/ 16/ 18 incluyeron un total de 18.174 mujeres con 4 o menos parejas sexuales a lo largo de la vida, de las cuales el 73%no había estado expuesto a ninguno de los 4 tipos virales incluidos en la vacuna. Entre las 2.617 mujeres con contacto viral previo, la seropositividad para los tipos 6/ 11/ 16/ 18 fue del 8,1, 2,0, 11,3 y 3,7% respectivamente. La eficacia de la vacuna VPH-6/ 11/ 16/ 18 en la población, de acuerdo con el protocolo (sin contacto con el VPH) para prevenir CIN-2/ 3, adenocarcinoma in situ o cáncer cervical fue del 98%(IC del 95,8% 86-100)<sup>71</sup>.

Del mismo modo, la vacuna VPH-6/ 11/ 16/ 18 en mujeres con antecedente de infección (seropositivas y ADN negativas), en el seguimiento a 4 años, ha demostrado una eficacia del 100%frente a CIN y adenocarcinoma in situ causados por los tipos de VPH negativos en el momento de entrar en el estudio (tabla 7)<sup>49,72</sup>.

Las agencias de Salud Pública valoran la relación coste-efectividad de la vacuna frente al cáncer de cérvix antes de recomendar su administración sistemática. Si bien los programas de inmunización sistemática consideran prioritarias las cohortes de mujeres jóvenes, antes del inicio de la actividad sexual (11 a 14 años), también establecen que la vacunación por encima de los 14 años, o de rescate, hasta los 25-26 años, debe estar en función de los recursos específicos de cada comunidad o país<sup>73,74</sup>.

**Tabla 6** Eficacia de la vacuna VPH-16/ 18 AS04 (considerando el tipo presente en la lesión) en mujeres seropositivas y ADN negativas para el VPH-16 o 18<sup>70</sup>

Variable eficacia	Vacuna, n/ N	Control, n/ N	Eficacia vacunal, %(IC del 96,1)
Infección VPH-16/ 18 persistente (6 meses)	20/ 1.678	74/ 1.743	72,3 (53,0- 84,5)
CIN-1+	2/ 1.710	17/ 1.777	87,8 (45,7-98,8)
CIN-2+	1/ 1.710	9/ 1.777	88,5 (10,8-99,8)

CIN: neoplasia cervical intraepitelial; IC: intervalo de confianza; n: número de sujetos con al menos 1 evento en cada grupo; N: número de sujetos incluidos en cada grupo; VPH: virus del papiloma humano.

Estudio Patricia (HPV-008) en 18.644 mujeres entre 15-25 años. Cohorte total de vacunación: mujeres con al menos 1 dosis de vacuna. El seguimiento fue de 3 años.

**Tabla 7** Eficacia de la vacuna VPH-6/ 11/ 16/ 18 en mujeres entre 16-26 años, según la situación basal respecto a la infección (serología y presencia de ADN del VPH en el cérvix)

Variable eficacia	Situación basal	Vacuna, n/ N	Control, n/ N	Eficacia vacunal, %(IC del 95%)
CIN-2 <sup>a</sup>	Seronegativas, ADN negativas	0/ 7.864	71/ 7.865	100 (94,7-99,6)
CIN-3 <sup>a</sup>	Seronegativas, ADN negativas	2/ 7.864	63/ 7.865	96,8 (< 0-100,0)
CIN-2 <sup>b</sup>	Seropositivas, ADN negativas	0/ 1.243	1/ 1.283	100 (< 0-100,0)
CIN-3 <sup>b</sup>	Seropositivas, ADN negativas	0/ 1.243	3/ 1.283	100 (< 0-100,0)

CIN: neoplasia cervical intraepitelial; IC: intervalo de confianza; n: número de sujetos con al menos 1 evento en cada grupo; N: número de sujetos incluidos en cada grupo; VPH: virus del papiloma humano.

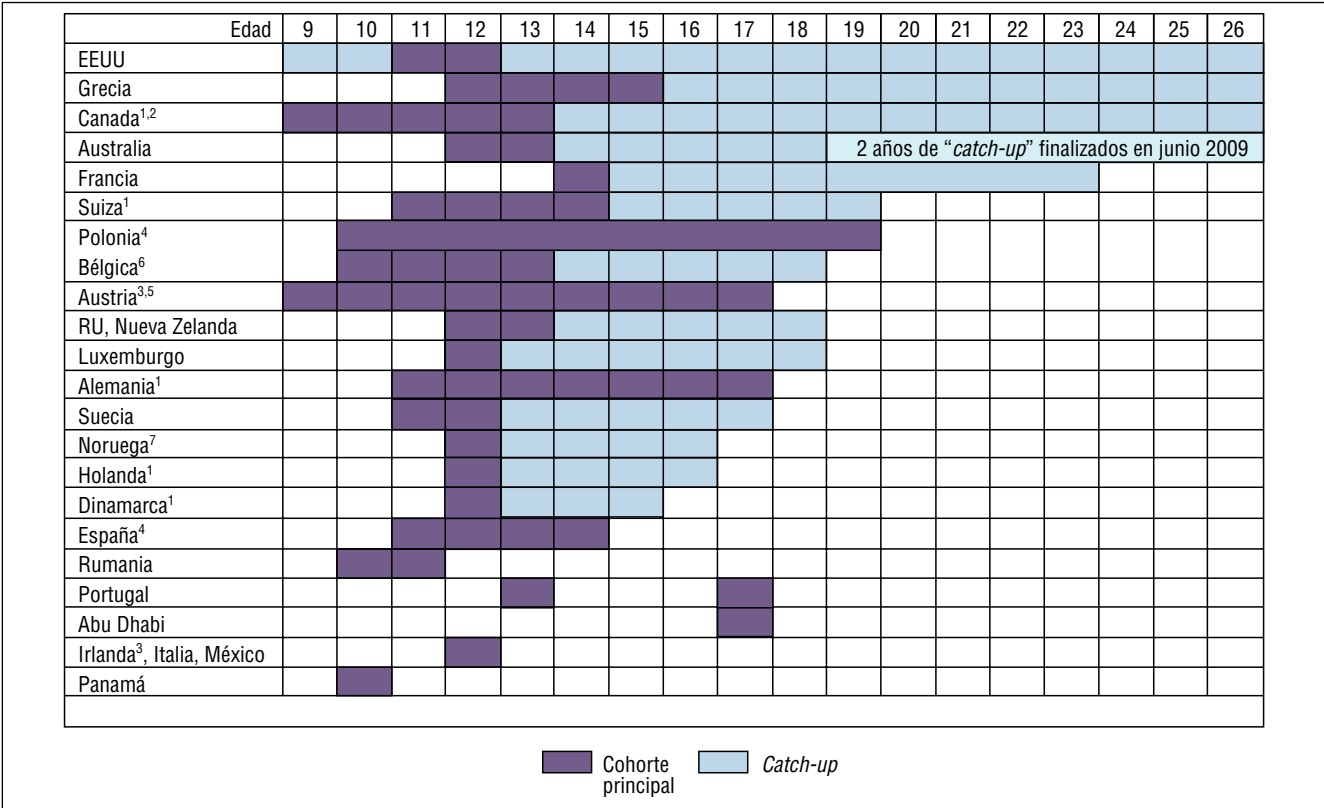
<sup>a</sup>Población de acuerdo con el protocolo (se administraron las 3 dosis; las mujeres eran seronegativas y ADN negativas el día 1 y ADN negativas para los tipos vacunales al séptimo mes; no se realizaron desviaciones del protocolo).

<sup>b</sup>Subgrupo de 2.617 mujeres seropositivas para ≥ 1 tipo vacunal y ADN negativas procedentes de los protocolos de estudio 007, 013 y 015. Seguimiento 40 meses.

Tomada de referencias 49 y 72.

Varios países ofrecen diferentes grados de cobertura y modalidades de financiación en los programas de vacunación de rescate por encima de los 14 años y hasta los 19 años

(fig. 6). Actualmente, sólo 4 países contemplan la vacunación hasta los 25-26 años, con diferente grado de financiación (cabe tener en cuenta que la recomendación de la



**Figura 6** Recomendaciones sobre la vacunación VPH en mujeres mayores de 18 años en diferentes países del mundo. VPH: virus del papiloma humano.

<sup>1</sup>Mujeres mayores según cada sujeto (de forma individualizada).

<sup>2</sup>Quebec: vacuna a niñas de 10-13 años en colegios y de 14-17 años a través de profesionales de la salud, ninguna provincia financia a mayores de 18 años.

<sup>3</sup>No financiado.

<sup>4</sup>La administración regional sólo financia una cohorte.

<sup>5</sup>Incluye niños, no financiado.

<sup>6</sup>Recomendaciones para una cohorte principal de entre 10-13 años, en realidad se administra a niñas de 12 años con una extensión del “catch-up” hasta los 18 años.

<sup>7</sup>Sólo financiada a las niñas de 12 años.

**Tabla 8** Eficacia de la vacuna VPH-6/ 11/ 16/ 18 frente a la variable combinada (infección persistente a 6 meses, neoplasia cervical intraepitelial [CIN] de cualquier grado o enfermedad en genitales externos) en mujeres entre 26 y 45 años, en función de la edad y de la cohorte estudiada

	Cohortes	
	PP	ITT
Eficacia vacunal	%(IC del 95%)	%(IC del 95%)
Infección persistente 6 meses, CIN o enfermedad genitales externos	88,7 (78,1-94,8)	47,2 (33,5-58,2)
24-34 años	91,3 (78,4-94,8)	44,1 (25,3-58,5)
35-45 años	83,8 (57,9-95,1)	51,2 (28,0-67,3)

IC: intervalo de confianza; ITT: población con intención a tratar; PP: cohorte por protocolo; VPH: virus del papiloma humano. Tomada de referencia 99.

vacuna no siempre lleva implícita la financiación). La mayoría de países considera que debe ser el médico el que, de forma individualizada, debe recomendar si es necesario administrar la vacuna.

### Vacunas frente al cáncer de cérvix en mujeres mayores de 25/26 años. Inmunogenicidad, eficacia y seguridad

Ambas vacunas han demostrado su inmunogenicidad en mujeres mayores (entre 24/ 25 y 45/ 55 años). El estudio con la vacuna VPH-6/ 11/ 16/ 18 en 3.817 mujeres entre 24 y 45 años con un seguimiento medio de 3,8 años, demostró que al mes de la tercera dosis la tasa de seroconversión para los tipos 6, 11, 16 y 18 fue del 98, 98, 99 y 97% respectivamente<sup>17</sup>. Aunque el título de anticuerpos fue inferior al observado en el grupo de 16-23 años, éste se considera suficientemente elevado para que la vacuna pueda ser eficaz en esta población. Recientemente se han publicado los datos finales del estudio, con seguimiento a 4 años, y el porcentaje de mujeres seropositivas a los VPH-6/ 11/ 16/ 18 fue del 91,5, 92, 97,4 y 47,9% respectivamente<sup>16</sup>.

La vacuna VPH-16/ 18 AS04, en un estudio en el que se incluyeron 5.700 mujeres entre 26 y 55 años actualmente en curso (ClinicalTrials.gov NCT00294047) demostró una tasa de seroconversión del 100% 1 mes después de la tercera dosis<sup>75</sup>. A los 24 meses de seguimiento, el título de anticuerpos mostró un “plateau” comparable al observado en mujeres de entre 15-25 años tras un seguimiento de más de 7 años<sup>76</sup>. En el grupo de mayor edad (46-55 años), el título de anticuerpos para los VPH-16 y 18 fue 84 y 57 veces mayor, respectivamente, al obtenido tras la infección natural<sup>75</sup>. Entre las mujeres seropositivas se observó una mayor respuesta inmune con un título de anticuerpos superior al observado entre las mujeres seronegativas<sup>75</sup>. Recientemente se ha publicado la actualización a 48 meses que confirma la seropositividad para los VPH-16 y 18 del 100% y 99,4% respectivamente. El título de anticuerpos para los VPH-16 y 18 en la totalidad del grupo (15-55 años) fue elevada y mantenida, e incluso en el subgrupo de mayor edad (46-55 años) el título de anticuerpos para los genotipos 16 y 18 fue 11 y 5 veces mayor, respectivamente, que los valores obtenidos tras la infección natural<sup>77</sup>.

Uno de los mecanismos que explica la eficacia de las vacunas frente al VPH es la inducción de elevados títulos de anticuerpos séricos circulantes, que por trasudación o

exudación llegan a la secreción cervicovaginal y neutralizan a las partículas virales impidiendo tanto las nuevas infecciones como las reinfecciones<sup>78-80</sup>. En el estudio de la vacuna VPH-16/ 18 AS04 en mujeres de entre 26 y 55 años, incluso en el subgrupo de mayor edad (45-55 años), en el que aproximadamente la mitad eran menopáusicas, se observó una buena correlación entre el título de anticuerpos neutralizantes en suero y en secreción cervicovaginal, de lo que se infiere que independientemente de la edad o del estado menopáusico la vacuna frente al cáncer de cérvix se muestra igualmente inmunogénica<sup>75</sup>.

Recientemente se han publicado los resultados de un estudio comparativo de inmunogenicidad entre ambas vacunas en mujeres mayores de 18 años (en los siguientes grupos de edad 18-26, 27-35 y 36-45 años). Los resultados, tras 1 mes de la última dosis vacunal y a los 24 meses, muestran buena respuesta inmunológica para ambas vacunas, aunque el título de anticuerpos valorado mediante el test de neutralización de pseudoviriones fue superior para la vacuna VPH-16/ 18 AS04 en todos los grupos de edad y con diferencias estadísticamente significativas respecto a la vacuna VPH-6 / 11/ 16/ 18. Asimismo, la frecuencia de liberación de linfocitos B de memoria inmune valorada con la técnica de ELISPOT fue favorable a la vacuna VPH-16/ 18 AS04<sup>81-84</sup>.

En el momento actual ya se dispone de *datos de eficacia* en mujeres mayores de 26 años para ambas vacunas. La vacuna VPH-6/ 11/ 16/ 18 administrada en mujeres hasta los 45 años ha demostrado una eficacia del 88,7%(IC del 95% 78,1-94,8) frente a la incidencia combinada de infección persistente, verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres cervicales relacionados con VPH-6, 11, 16 o 18 en la población por protocolo. La tabla 8 detalla los datos de eficacia en función de la edad y de la cohorte vacunal. Concretamente, en el subgrupo de mujeres con infección previa por tipos de VPH vacunales (seropositivas y ADN negativas al inicio del estudio) y que recibieron al menos 1 dosis de la vacuna, se observó una eficacia del 66,9%(IC del 95% 4,3-90,6). Además, la falta de acontecimientos adversos registrados tras la administración de la vacuna confirman también su seguridad hasta los 45 años<sup>16</sup>.

El estudio de la vacuna VPH-16/ 18 AS04 en 5.752 mujeres con edad  $\geq$  26 años (VIVIANE; NCT00294047) demostró una eficacia, en la población de acuerdo con el protocolo, del 81,1%(IC del 97,7% 52,1-94,0) respecto al desarrollo de CIN-1+ o infección persistente a 6 meses. Asimismo, tam-

**Tabla 9** Eficacia de la vacuna VPH-16/ 18 AS04 en mujeres con edad  $\geq 26$  años<sup>18</sup>

	Cohortes	
	PP	CTV
Eficacia vacunal	%(IC del 97,7%)	%(IC del 97,7%)
CIN-1+ y/ o IP6M VPH-16/ 18	81,1 (52,1-94,0)	43,9 (23,9-59,0)
IP6M VPH-16/ 18	82,9 (53,8-95,1)	47,0 (25,4-62,7)
CIN-1+ VPH-16/ 18 serología negativa para VPH-16/ 18	86,1 (-35,4-99,9)	—
CIN-1+ VPH-16/ 18 independientemente de la serología	91,1 (25,4-99,9)	37,8 (-3,2 a 63,1)
IP6M asociada a cualquier VPH oncogénico	23,8 (3,4-40,0)	16,0 (2,4-27,7)
IP6M asociada a VPH-31/ 45	77,6 (45,4-92,3)	43,6 (16,7-62,2)
ASCUS VPH-16/ 18	93,7 (71,5-99,5)	57,2 (32,9-73,3)

CIN: neoplasia cervical intraepitelial; CTV: cohorte total de vacunación; IC: intervalo de confianza; IP6M: infección persistente 6 meses; PP: cohorte por protocolo; VPH: virus del papiloma humano.

Estudio fase IIIb (HPV-015) realizado en 12 países y que incluyó 5.752 mujeres (VIVIANE: Human Papilloma Virus Vaccine Immunogenicity and Efficacy Study in Adult Women). El 15% de las mujeres refería historia de infección/ enfermedad previa por VPH. En el grupo estudio se administró la vacuna VPH-16/ 18 L1 VLP AS04 (n = 2.881) y en el grupo control se administró Al(OH)<sub>3</sub> (n = 2.871). El seguimiento total fue de 4 años.

bién se evidenció el beneficio de la protección cruzada (la eficacia vacunal frente a la infección persistente a 6 meses por VPH-31/ 45 fue del 77,6%(45,4-92,3) en la cohorte por protocolo y del 43,6%(16,7-62,2) en la cohorte total de vacunación). En la tabla 9 se detalla la eficacia vacunal para distintas variables y según la cohorte estudiada. Dicho estudio, también evidenció la seguridad de la vacuna, ya que los acontecimientos adversos tuvieron una distribución similar en el grupo vacunal y en el grupo placebo<sup>18</sup>.

En definitiva, los estudios más recientes demuestran la inmunogenicidad y la eficacia de las vacunas frente al cáncer de cérvix en mujeres mayores de 25 años.

### Beneficio y seguridad de la vacunación en función de la exposición previa al VPH

Tanto la vacuna VPH-6/ 11/ 16/ 18 como la vacuna VPH-16/ 18 AS04 han demostrado que, independientemente de la edad, dichas vacunas son eminentemente preventivas y, por tanto, carecen de efecto terapéutico (no son eficaces en caso de infección activa)<sup>4,5,70,85</sup>. Por tanto, únicamente las mujeres con coinfección por VPH-16/ 18 no se beneficiarían de manera inmediata frente a la infección presente en el momento de la vacunación. Diferentes estudios demuestran que el grupo de mujeres ADN positivas para los VPH-16 y 18 representan entre el 0,1 y < 1% de la población<sup>4,20</sup>.

Entre las mujeres coinfectadas por los VPH-16 y 18 que han aclarado la infección, la inmunidad natural no protege, en todos los casos, de futuras reinfecciones y, por tanto, a lo largo del tiempo pueden volver a infectarse por los mismos tipos virales. La administración de la vacuna en mujeres coinfectadas por los VPH-16 y 18 puede ser beneficiosa ya que parece prevenir la reinfección o reactivación en las que, con el tiempo, aclaran la infección<sup>70</sup>. La reactivación constituye un aspecto controvertido de la historia natural de la infección VPH. Aunque hay modelos animales que demuestran la posible latencia de la infección por papilomavirus, los estudios en humanos no han podido establecer el

valor clínico de la latencia y la inducción de reactivación<sup>86</sup>. Por otra parte, entre las mujeres positivas para alguno de los tipos vacunales, la vacuna aporta el beneficio inmediato de la protección frente al resto de tipos vacunales incluidos en la vacuna, y el de la protección cruzada frente a infección o lesiones por otros tipos como VPH-31, 33, 45<sup>4,6,70</sup>. Para demostrar si la vacuna ofrece protección mantenida contra la reinfección entre las mujeres con infección actual por VPH vacunales se requieren nuevos estudios con un seguimiento a largo plazo.

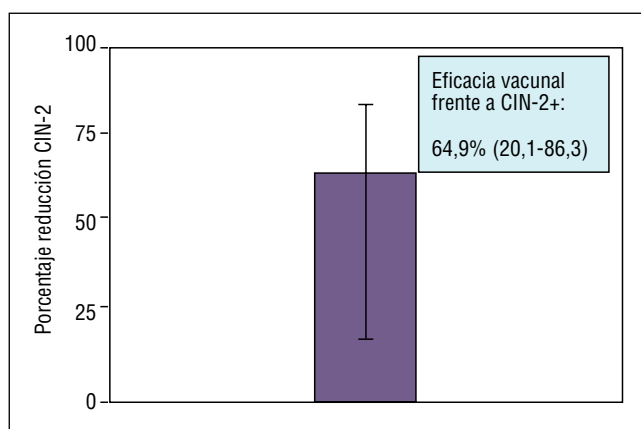
Las mujeres sexualmente activas siguen teniendo un riesgo significativo de adquirir nuevas infecciones por VPH y, por tanto, pueden beneficiarse de la vacuna preventiva. Los ginecólogos deberían ser capaces de informar sobre el beneficio individual que representa la administración de la vacuna frente al cáncer de cérvix y las mujeres deberían tener la oportunidad de elegir de acuerdo a su situación personal.

### Vacunación frente al cáncer de cérvix en mujeres con lesiones cervicales premalignas

La persistencia de VPH-AR después de tratar una lesión cervical premaligna es uno de los principales factores de riesgo para la recurrencia lesional<sup>51</sup>. La mayoría de las pacientes aclara la infección durante los meses posteriores al tratamiento, pero, en algunos casos, la inmunidad natural no es capaz de proteger de una posible reinfección por los mismos tipos virales, lo que se traduce en un riesgo potencial de desarrollar una nueva lesión.

La vacuna frente al cáncer de cérvix no ha demostrado beneficio terapéutico en las mujeres con lesiones cervicales premalignas. Por tanto, la administración de la vacuna en una paciente con CIN, antes del tratamiento, no implica ningún cambio en el potencial evolutivo de la lesión actual. Aun así, existen datos que sustentan un potencial beneficio de la vacuna en mujeres con lesiones cervicales. Dicho beneficio puede contemplarse en diferentes escenarios: a) mujeres tratadas de CIN causalmente relacionada con tipos





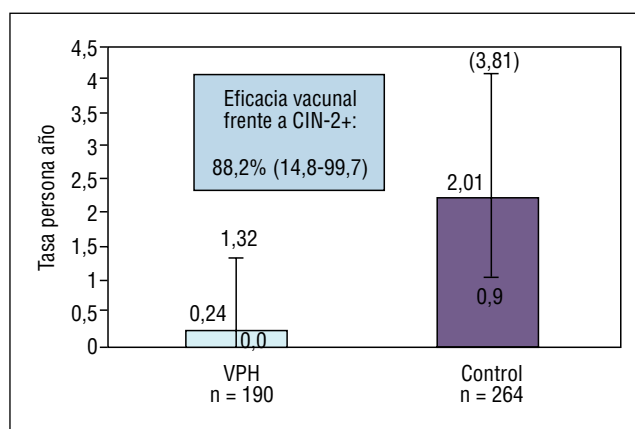
**Figura 7** Eficacia de la vacuna VPH-16/ 18/ 6/ 11 frente a CIN-2+ (independientemente del tipo de VPH) después del tratamiento de una lesión intraepitelial cervical mediante conización. Población de estudio: mujeres entre 16 y 26 años. Promedio de seguimiento post-tratamiento de 2 años. CIN: neoplasia cervical intraepitelial; VPH: virus del papiloma humano. Toma de referencia 87.

oncogénicos diferentes a los tipos vacunales (ADN negativas para el VPH-16, 18); dado que son especialmente sensibles para desarrollar una lesión, en caso de contagio posterior por VPH vacunales, tienen el máximo potencial preventivo de la vacuna; b) mujeres con CIN causalmente relacionado con uno de los tipos vacunales; la vacuna puede proteger eficazmente frente al otro tipo y ofrece un cierto grado de protección cruzada frente a otros tipos oncogénicos diferentes del 16 y 18; c) mujeres con CIN causalmente relacionado con tipos de VPH incluidos en la vacuna y que tras el tratamiento aclaran la infección; la vacuna puede potencialmente impedir la reinfección por los mismos tipos y evitar una nueva lesión.

En esta misma línea se ha comunicado que la vacuna VPH-6/ 11/ 16/ 18 presenta un 48,3% de eficacia (IC del 95% 19,1-67,6) a la hora de evitar nuevas lesiones por cualquier tipo de VPH en mujeres con antecedente de tratamiento de CIN-1+ y frente a los tipos vacunales<sup>87</sup>. Asimismo, la eficacia frente a CIN-2, independientemente del tipo de VPH, fue del 64,9%(IC del 95% 20,1-86,3) (fig. 7).

Recientemente, también se ha comunicado que la vacuna VPH-16/ 18 AS04 presenta beneficio en mujeres tratadas quirúrgicamente de CIN, ya que reduce el riesgo de una nueva lesión postratamiento (eficacia vacunal frente a CIN-2+ independientemente del tipo de VPH) del 88,2%(14,8-99,7) (fig. 8)<sup>88</sup>.

En definitiva, los primeros datos sobre la eficacia de las actuales vacunas frente al VPH en mujeres tratadas por lesiones cervicales, confirman la reducción del riesgo de nuevas lesiones postratamiento entre las mujeres previamente vacunadas respecto al grupo control. Esta información es relevante, ya que las mujeres con lesiones cervicales son un subgrupo especialmente susceptible, respecto a la población general, de sufrir nuevas lesiones o carcinoma invasivo, incluso mucho tiempo después del tratamiento. La vacuna frente al cáncer de cérvix administrada antes, durante, o después del tratamiento específico puede suponer un beneficio adicional a dicho tratamiento. Estudios futuros debe-



**Figura 8** Eficacia de la vacuna VPH-16/ 18 AS04 frente a CIN-2+ (independientemente del tipo de virus del papiloma humano [VPH]) después del tratamiento de una lesión intraepitelial cervical mediante conización. Población de estudio: cohorte total de vacunación. Casos de CIN-2+ en la población vacunada 1/ 190 y en el grupo control 9/ 264. CIN: neoplasia cervical intraepitelial. Tomada de referencia 88.

rán delimitar el alcance, extensión y duración de dicho beneficio.

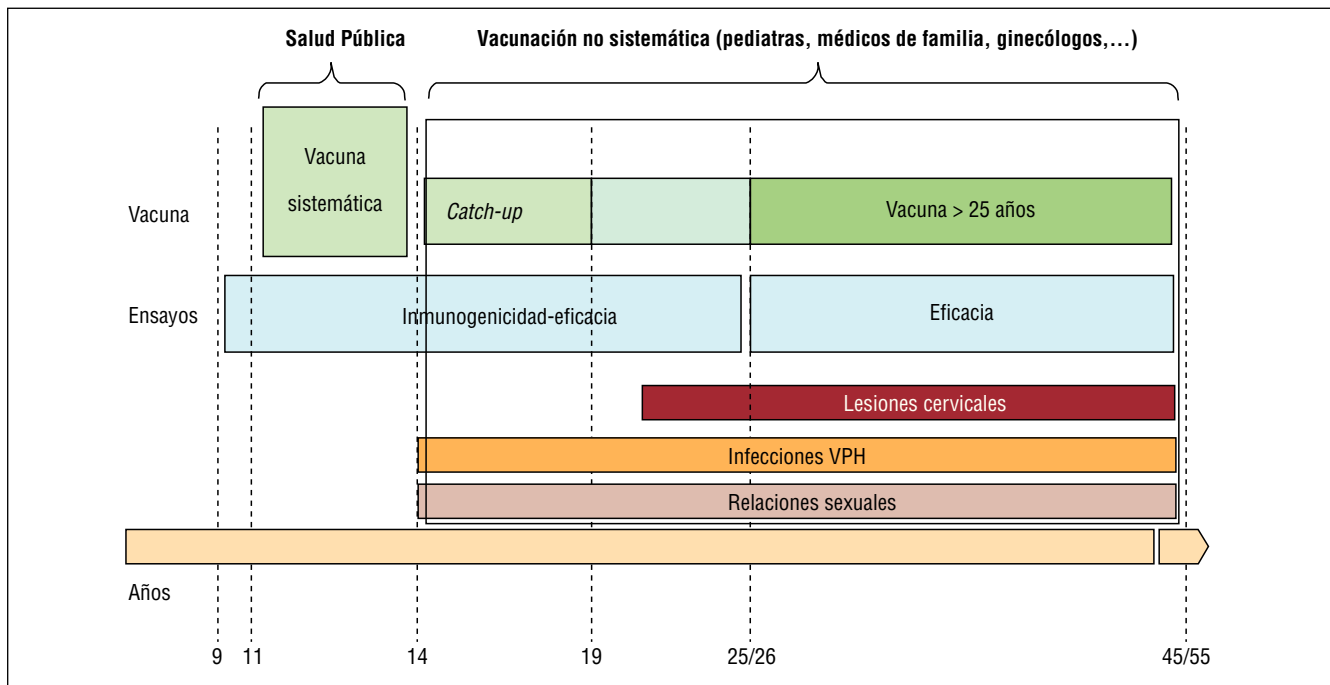
### ¿Es posible identificar un grupo específico de mujeres fuera de los programas de vacunación sistemática tributarias de la vacunación frente al cáncer de cérvix?

Los ensayos clínicos con la vacuna frente al cáncer de cérvix no muestran eficacia terapéutica (no modifica el curso de las infecciones o lesiones cervicales presentes en el momento de su administración) y los estudios de coste-efectividad son menos favorables en la vacunación sistemática en mujeres mayores de 25 años, por lo que desde la perspectiva de Salud Pública se sugiere una administración individualizada en este grupo de edad.

Los datos de eficacia disponibles para ambas vacunas en mujeres sexualmente activas o mayores de 25/ 26 años son excelentes en el grupo "por protocolo"; es decir, sin evidencia de contacto previo o actual con los tipos vacunales, lo que indica, sin duda, que muchas mujeres pueden beneficiarse de la vacunación. En la práctica, es muy difícil caracterizar el subgrupo de mujeres que más se beneficiarán de la vacuna: a) es difícil identificar a las mujeres con elevado riesgo de adquirir infecciones futuras y con baja probabilidad de tener infecciones presentes; b) las pruebas para la detección de ADN del VPH existentes sirven para su aplicación clínica en el cribado del cáncer de cérvix y no queda claro su valor como prueba para decidir la vacunación; c) la mayoría de mujeres aclara las infecciones y menos de la mitad presenta anticuerpos detectables y, además, no existen pruebas serológicas aplicables en la práctica clínica asistencial. Por tanto, en el momento actual, no es posible identificar de manera objetiva un grupo selectivo de mujeres sexualmente activas o mayores de 25/ 26 años que más se pueden beneficiar de la vacuna frente al cáncer de cérvix<sup>15</sup>.

Contrariamente se podría definir un grupo específico de mujeres adultas con bajo o nulo riesgo de cáncer cervical,





**Figura 9** Diferentes ámbitos de la vacunación en función de la edad de la mujer. Se representa gráficamente la información procedente de los ensayos clínicos de las vacunas, la relación entre el inicio de la actividad sexual, las infecciones por virus del papiloma humano (VPH) y las lesiones cervicales y, finalmente, el ámbito de atención y prioridad respecto a la vacunación (Salud Pública o vacunación sistemática, vacunación de rescate y vacunación no sistemática o individualizada que implica a los diferentes médicos que atienden a las mujeres).

en las que la vacunación no estaría indicada. Este grupo lo constituyen las mujeres monógamas que sólo han tenido relaciones sexuales con un compañero sexual, asimismo monógamo, y con unas citologías previas negativas. Aun así, se debe informar de que el cambio de hábito sexual de la mujer o de su pareja sexual puede modificar el riesgo y por tanto la indicación de administrar la vacuna.

La prioridad de todas las recomendaciones de Salud Pública ha sido la vacunación sistemática en niñas de menos de 14 años con programas de rescate hasta los 25/ 26 años en función de la disponibilidad de recursos. Dado que la relación coste-efectividad es menos favorable con el aumento de la edad las autoridades sanitarias no promueven la vacunación sistemática en mujeres más mayores. Sin embargo hay evidencias del potencial beneficio de dichas vacunas en mujeres mayores de 25 años y, por tanto, estas mujeres deberían tener la oportunidad de poder elegir su vacunación de forma individualizada<sup>36</sup>. En la figura 9 se expone gráficamente la información referente a los ensayos clínicos de las vacunas, la relación entre el inicio de la actividad sexual, las infecciones por VPH y las lesiones cervicales y finalmente el ámbito de atención y prioridad respecto a la vacunación (Salud Pública o vacunación sistemática, vacunación de rescate y vacunación no sistemática o individualizada que implica a los diferentes médicos que atienden a las mujeres).

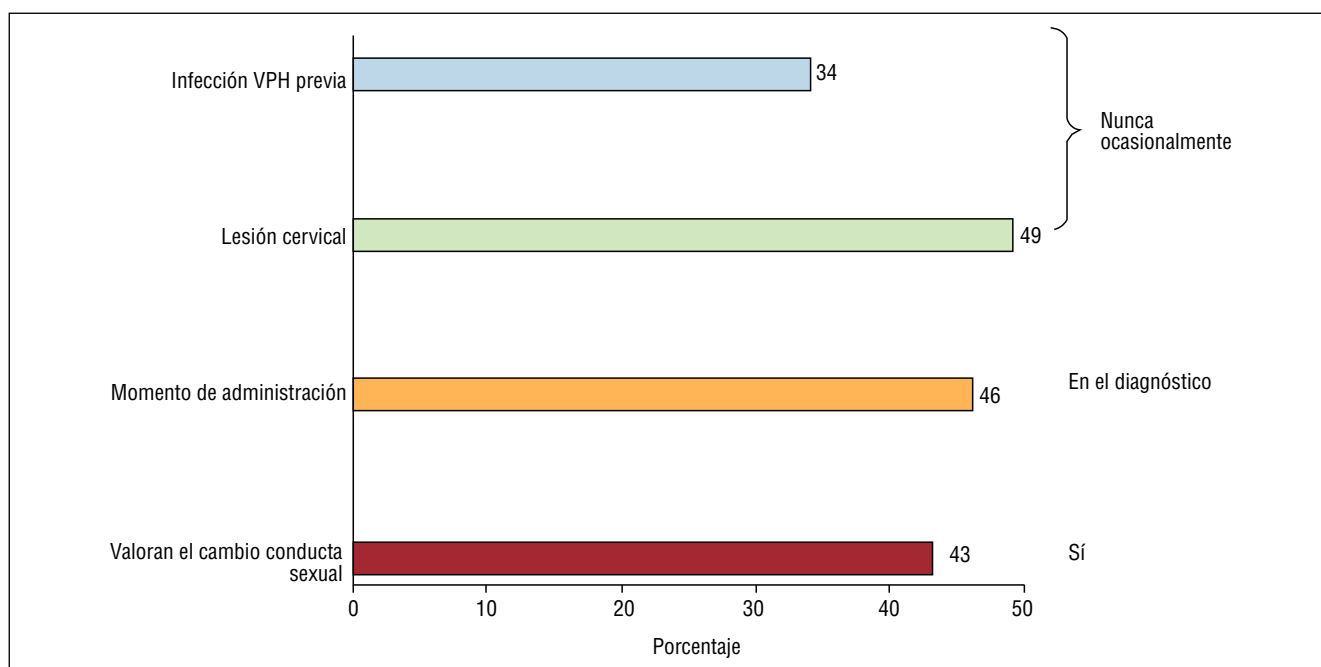
### Perspectiva del médico sobre la vacunación en mujeres fuera de los programas de vacunación sistemática

Algunos países, además de los programas de vacunación sistemática recomiendan la vacunación de rescate, especial-

mente en mujeres menores de 19 años (independientemente del grado de financiación). De hecho, la recomendación de vacunar hasta los 26 años se lleva a cabo en muy pocos países del mundo. Por tanto, la mayoría de veces es el médico el que, de forma individualizada, debe recomendar a las mujeres que están fuera de los programas de vacunación sistemática la conveniencia de administrarse la vacuna VPH. Concretamente, los ginecólogos tienen un papel muy destacado en esta labor. El Committee for the Ethical Aspects of Human Reproduction de la FIGO establece claramente que la educación de los profesionales de la salud en la prevención del cáncer cervical mediante cribado o vacunación es una obligación especialmente para el ginecólogo y obstetra<sup>89</sup>.

En el presente estudio, la encuesta dirigida a médicos ginecólogos especializados en patología del tracto genital inferior y colposcopia, muestra un cierto grado de desconocimiento sobre si la vacuna frente al cáncer de cérvix está indicada en mujeres con exposición viral previa o con lesiones, o si previene futuras infecciones por VPH, o si la vacuna es capaz de proteger frente a futuras reinfecciones por el mismo VPH. Los ginecólogos encuestados creen mayoritariamente que la indicación de administrar la vacuna no debería depender del grado lesional ni supone una interferencia con el tratamiento, la respuesta a éste o el seguimiento. Tampoco piensan que la vacuna modifique su perfil de seguridad en estas pacientes.

Algunos datos llamativos de la encuesta se detallan en la figura 10. Los ginecólogos refieren que no indican la vacuna o lo hacen ocasionalmente en pacientes con infección VPH previa o lesión cervical en el 34 y 49% respectivamente. Menos de la mitad la administra en el momento del diagnós-



**Figura 10** Resultados de la encuesta a ginecólogos sobre su práctica asistencial referente a: a) indicación de la vacuna del virus del papiloma humano (VPH) en casos con infección VPH previa o lesión cervical; b) preferencias sobre el momento de administrar la vacuna, y c) valoración del cambio de conducta sexual a la hora de considerar la administración de la vacuna.

tico y casi la mitad valora los cambios de conducta sexual a la hora de indicar la vacuna.

Dado que la encuesta se ha realizado a ginecólogos asistencialmente vinculados a la patología cervical, los datos no son representativos de los ginecólogos generales que disponen de menor información sobre estos temas. Finalmente, tal como se muestra en la figura 11, aunque la mayoría de encuestados cree que hay suficiente evidencia para recomendar la vacuna en mujeres expuesta al VPH, la mayoría afirma no conocer protocolos específicos sobre este tema y la casi totalidad cree que serían necesarias recomendaciones específicas al respecto.

Una encuesta a médicos de familia y pediatras realizada en Estados Unidos tras 18 meses de la introducción de la vacuna frente al cáncer de cérvix revela que las barreras más frecuentes a la hora de recomendarla fueron las económicas, incluyendo los costes de la vacuna y la cobertura del seguro<sup>90</sup>. Otros estudios también coinciden destacando que los aspectos económicos constituyen una de las principales barreras determinantes de la no vacunación<sup>91</sup>.

### Perspectiva de las mujeres sobre la vacunación fuera de los programas de vacunación sistemática

En muchos países se ha evidenciado una baja tasa de vacunación frente al cáncer de cérvix entre las mujeres adultas jóvenes (10-12%)<sup>92,93</sup>. Ante esta realidad, numerosos estudios han analizado las posibles barreras o los principales factores que motivan este bajo cumplimiento<sup>94</sup>. Un estudio reciente encuentra como principales motivos la falta de conciencia sobre la enfermedad y la vacuna (en relación con el desconocimiento), la preocupación sobre los efectos secundarios y el miedo a las agujas<sup>95</sup>. En esta misma línea, un artículo de revisión que evalúa los datos publicados acerca

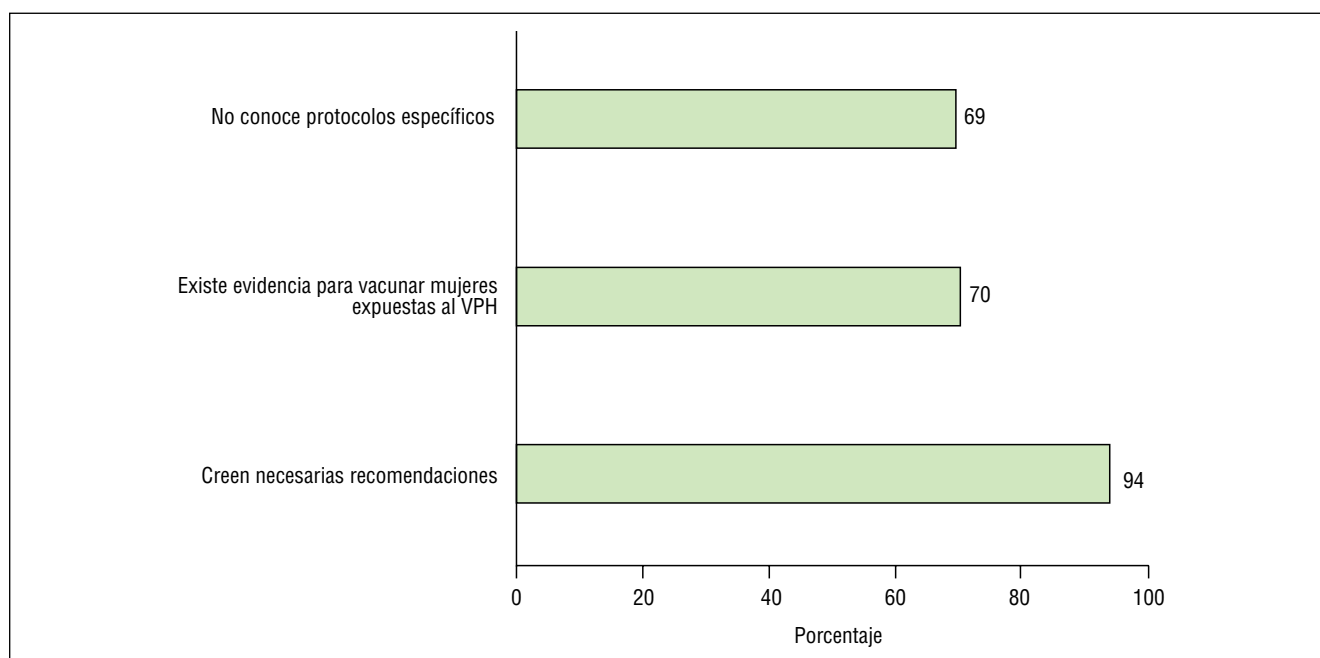
de las opiniones de mujeres mayores de 26 años sobre la aceptabilidad de la vacuna, encuentra que las tasas de aceptación eran altas si se había ofrecido una información adecuada y el coste de la vacuna era asequible<sup>96</sup>. Otro estudio representativo de las mujeres que viven en Estados Unidos (n = 1.323) con edades entre 27-55 años halló niveles generalmente altos de aceptabilidad de la vacuna frente al cáncer de cérvix, pero muy influenciados por el coste de la vacuna. Además, las mujeres que habían experimentado resultados negativos en la salud sexual, debido a una infección previa por VPH, también consideraron la vacuna como más aceptable<sup>97</sup>.

En definitiva, el grado de información de las pacientes sobre el VPH, el cáncer de cérvix y la vacuna son determinantes, en gran medida, de la aceptación (mayor conocimiento sobre el VPH se asocia a un mayor grado de aceptación de la vacuna)<sup>96,98</sup>. Por esto, las mujeres que han sufrido previamente una patología del tracto genital inferior son muy receptivas. Finalmente, el elevado coste de esta primera generación de vacunas también constituye una limitación importante para un segmento de la población con menos disponibilidad de recursos.

### Vacunación frente al cáncer de cérvix en mujeres fuera de los programas de vacunación sistemática. Aspectos clave

#### Incidencia y prevalencia de la infección por el virus del papiloma humano

—El riesgo de nuevas infecciones por VPH-AR en mujeres sexualmente activas permanece significativamente alto a lo largo de toda la vida.



**Figura 11** Resultados de la encuesta a ginecólogos sobre la información disponible acerca de la vacuna del virus del papiloma humano (VPH) en mujeres expuestas o con lesiones y la necesidad de recomendaciones o protocolos específicos.

- Cada año se estima que entre el 5 y el 15% de las mujeres de mediana edad adquieren una nueva infección por VPH-AR.
- El riesgo acumulado de infección VPH durante 5 años en mujeres menores de 30 años es del 30-46% y en mayores de 30 años es del 12-30%.
- El riesgo de infección VPH-AR disminuye paulatinamente con la edad, pero sigue siendo significativamente alto incluso por encima de los 45 años.
- La tasa anual de adquisición de VPH-16 o 18, en mujeres mayores de 25 años es del 1-2%.
- La infección del pene por VPH aumenta a lo largo de la vida.
- La persistencia de VPH-AR se incrementa con la edad.
- El riesgo de cáncer cervical en las mujeres tratadas de CIN es 4-5 veces mayor que el de la población general, y está relacionado con la persistencia o reinfección por VPH de alto riesgo.
- El control postratamiento de la CIN debe ser estricto. La citología y el test de VPH-AR permiten detectar futuras reinfecciones y recidivas.

#### Inmunogenicidad vacunal

- Elevada inmunogenicidad (tasa de seroconversión y títulos de anticuerpos) al mes de la tercera dosis para la vacuna VPH-16/ 18 AS04 y VPH-6/ 11/ 16/ 18.
- Mayor título de anticuerpos y liberación de linfocitos B de memoria en todos los grupos de edad con la vacuna VPH-16/ 18 AS04 que con la vacuna VPH-6/ 11/ 16/ 18.

#### Eficacia y seguridad vacunales

- Elevada eficacia profiláctica de ambas vacunas contra la infección persistente y CIN en la población “por protocolo”, pero menor eficacia en la población “por intención de tratamiento”.

- Eficacia demostrada de ambas vacunas en las mujeres mayores de 25/ 26 años (aunque la eficacia es discretamente inferior a la de la población más joven, se sitúa en torno al 90%).
- La seguridad/ eficacia de ambas vacunas se ha constatado en todos los segmentos de edad (hasta los 55 años), tanto si son *naïve* como si tienen infección actual (ADN positivas) o pasada (seropositivas).
- La eficacia global se ve discretamente incrementada gracias a la protección cruzada frente a tipos oncogénicos no incluidos en la composición de la vacuna (algo mayor en caso de la vacuna VPH-16/ 18 AS04).
- Eficacia vacunal indirecta de ambas vacunas en mujeres tratadas por lesiones cervicales (después de la vacunación), con notable reducción de riesgo de recurrencia o nuevas infecciones.

#### Vacunación frente al cáncer de cérvix en mujeres fuera de los programas de vacunación sistemática, con o sin infección por VPH o lesión cervical. Recomendaciones

1. La mayoría de mujeres sexualmente activas, fuera de los programas de vacunación sistemática, puede beneficiarse de la vacunación por:
  - A. Riesgo significativo de adquirir nuevas infecciones VPH y de mayor persistencia viral que aumenta con la edad.
  - B. Eficacia vacunal preventiva muy alta (> 90%).
  - C. Buen perfil de seguridad, comparable al de las cohortes de vacunación sistemática.

2. Las mujeres adultas sin infección previa o actual por los tipos vacunales (población *naïve*) tienen el máximo beneficio vacunal.
3. Las mujeres adultas con infección por alguno de los tipos vacunales obtienen alta protección frente al resto de tipos.

- A. La vacuna no tiene efecto terapéutico: no modifica el curso de las infecciones existentes.
- B. La coinfección por los tipos vacunales (16 y 18) en mujeres mayores es extremadamente rara (< 1%).

4. Las mujeres con infecciones por VPH previas y aclaramiento viral (ADN negativas) pueden protegerse de la reinfección y reactivación.
5. Hay ciertas evidencias de que la vacunación en mujeres sometidas a tratamiento de lesiones cervicales reduce el riesgo de segundas lesiones.

- A. Las mujeres con lesiones cervicales tratadas constituyen un grupo especialmente susceptible de desarrollar nuevas lesiones e incluso cáncer cervical.
- B. Los beneficios esperados de la vacunación en mujeres tratadas son:

- Lesión producida por tipos no vacunales: protección de nuevas infecciones por tipos vacunales.
- Lesión producida por alguno de los tipos vacunales: protección frente al otro tipo y parcialmente frente a otros tipos no vacunales (protección cruzada).
- Lesión producida por tipos vacunales y aclaramiento post-tratamiento: protección frente a la reinfección/ reactivación por el mismo tipo vacunal.
- Momento de administración de la vacuna en mujeres diagnosticadas/ tratadas de lesiones cervicales.
  - No se dispone de datos específicos sobre este aspecto.
  - Con criterio vacunológico parece recomendable administrar la vacuna lo antes posible. No hay indicios de que la vacunación precoz pueda perjudicar la eficacia y seguridad de la vacuna ni el resultado del tratamiento.

## Conflicto de intereses

Aureli Torné Bladé: ha recibido ayudas a la investigación a través de su institución y honorarios por actividades docentes de Sanofi Pasteur MSD, GlaxoSmithKline y Roche Diagnostics.

José María Bayas Rodríguez: ha recibido honorarios por conferencias, asesoramiento y participación en grupos de trabajo financiados por GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur MSD, Esteve, Novartis y Pfizer. Ha participado como investigador principal en ensayos clínicos promovidos por GlaxoSmithKline y Sanofi Pasteur MSD.

Xavier Castellsagué Riqué: ha recibido ayudas a la investigación a través de su institución y honorarios por actividades docentes de Merck & Co., Sanofi Pasteur MSD y/o GSK.

María Castro Sánchez: investigadora principal de estudios financiados por GlaxoSmithKline y 3M. Medical Advisor y ponente de GlaxoSmithKline internacional y Medical Advisor Boston Scientific.

Enrique García García: ha recibido honorarios por asesorías y conferencias de GlaxoSmithKline y Sanofi Pasteur MSD.

Juan Carlos Martínez Escoriza: ha recibido honorarios por asesorías y conferencias de GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur MSD y Qiagen.

Luis María Puig-Tintoré: ha recibido becas de viaje y honorarios por asesorías y conferencias de GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur MSD, Qiagen y Roche Diagnostics.

Alfonso Quesada López-Fe: ha recibido becas de viaje y honorarios de Sanofi Pasteur MSD y GlaxoSmithKline.

José Antonio Vidart Aragón: ha recibido becas de viaje y honorarios por asesorías a GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur MSD, Quiagen y Roche Diagnostics.

## Bibliografía

1. Limia A, Pachon I. Coverage of human papillomavirus vaccination during the first year of its introduction in Spain. *Euro Surveill.* 2011;16:19873.
2. Dillner J, Kjaer SK, Wheeler CM, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernández-Ávila M, et al. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ.* 2010;341:c3493.
3. 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.
4. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet.* 2009;374:301-14.
5. Paavonen J, Bosch FX, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, 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.
6. Wheeler CM, Castellsagué X, Garland SM, Szarewski A, Paavonen J, Naud P, et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:100-10.
7. Policy. MoHaS. Virus del papiloma humano. Situación actual, vacunas y perspectivas de su utilización. [Human papillomavirus. Current situation, vaccines and prospect of their use]. Spanish, Feb 2007.
8. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER. Quadrivalent human papillomavirus vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2007;56:1-24.
9. Prevention. CfDCA. Morbidity and mortality weekly report. Recommended Adult Immunization Schedule-United States, 2009.
10. Garland SM, Brotherton JM, Skinner SR, Pitts M, Saville M, Mola G, et al. Human papillomavirus and cervical cancer in Australasia and Oceania: risk-factors, epidemiology and prevention. *Vaccine.* 2008;26 Suppl 12:M80-8.
11. Garland SM, Skinner SR, Brotherton JM. Adolescent and young adult HPV vaccination in Australia: achievements and challenges. *Prev Med.* 2011;53 Suppl 1:S29-35.

12. Levy-Bruhl D, Bousquet V, King LA, O'Flanagan D, Bacci S, Lopalco PL, et al. The current state of introduction of HPV vaccination into national immunisation schedules in Europe: results of the VENICE 2008 survey. *Eur J Cancer*. 2009;45:2709-13.
13. Bonanni PLM, Latham NB, Bechini A, Tiscione E, Lai P, Panatto D, Gasparini RBS. An overview on the implementation of HPV vaccination in Europe. *Hum Vaccin*. 2011;7 Suppl:128-35.
14. Grant LA, Dunne EF, Chesson H, Markowitz LE. Considerations for human papillomavirus (HPV) vaccination of mid-adult women in the United States. *Vaccine*. 2011;29:2365-70.
15. Grant LA, Dunne EF, Chesson H, Markowitz LE. Considerations for human papillomavirus (HPV) vaccination of mid-adult women in the United States. *Vaccine*. 2011;29:2365-70.
16. Castellagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonog J, Ault K, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer*. 2011;105:28-37.
17. Muñoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonog J, Ault K, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2009;373:1949-57.
18. Descamps DSA, Garland S, Lazcano E, David MP, Hardt K, Dubin G, et al. HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine efficacy in ≥26-year-old women after 4-year follow-up27 International Papillomavirus Conference. 2011;O-18.06.
19. Bosch FX, De Sanjosé S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer--burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003;(31):3-13.
20. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *Jama*. 2007;297:813-9.
21. Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003;(31):14-9.
22. Herrero R, Castle PE, Schiffman M, Bratti MC, Hildesheim A, Morales J, et al. Epidemiologic profile of type-specific human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis*. 2005;191:1796-807.
23. Castle PE, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Rodríguez AC, Bratti MC, et al. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis*. 2005;191:1808-16.
24. Castellagué X, Iftner T, Faura E, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX, et al. CLEOPATRE Spain Study Group. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: the CLEOPATRE study. *J Med Virol*. 2012 Jun;84(6):947-56.
25. Muñoz N, Méndez F, Posso H, Molano M, Van den Brule AJ, Ronderos M, et al. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis*. 2004;190:2077-87.
26. Sellors JW, Karwalajtys TL, Kaczorowski J, Mahony JB, Lytwyn A, Chong S, et al. Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women. *CMAJ*. 2003;168:421-5.
27. Wellings K, Collumbien M, Slaymaker E, Singh S, Hodges Z, Patel D, et al. Sexual behaviour in context: a global perspective. *Lancet*. 2006;368:1706-28.
28. Johnson AM, Mercer CH, Erens B, Copas AJ, McManus S, Wellings K, et al. Sexual behaviour in Britain: partnerships, practices, and HIV risk behaviours. *Lancet*. 2001;358:1835-42.
29. Bruni L, Díaz M, Castellagué X, Ferrer E, Bosch FX, De Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*. 2010;202:1789-99.
30. De Sanjosé S, Díaz M, Castellagué 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.
31. Estadística Ind. España. Estadística de nulidades, separaciones y divorcios España. 2000-2006. 2012 (vol 2012).
32. Grainge MJ, Seth R, Guo L, Neal KR, Coupland C, Vryenhoef P, et al. Cervical human papillomavirus screening among older women. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:1680-5.
33. Castellagué X, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, De Sanjosé S, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med*. 2002;346:1105-12.
34. Franceschi S, Castellagué X, Dal Maso L, Smith JS, Plummer M, Ngelangel C, et al. Prevalence and determinants of human papillomavirus genital infection in men. *Br J Cancer*. 2002;86:705-11.
35. Muñoz N, Bosch FX, De Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:518-27.
36. Castellagué X, Schneider A, Kaufmann AM, Bosch FX. HPV vaccination against cervical cancer in women above 25 years of age: key considerations and current perspectives. *Gynecol Oncol*. 2009;115:S15-23.
37. Kjaer S, Hogdall E, Frederiksen K, Munk C, Van den Brule A, Svare E, et al. The absolute risk of cervical abnormalities in high-risk human papillomavirus-positive, cytologically normal women over a 10-year period. *Cancer Res*. 2006;66:10630-6.
38. 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 human papillomavirus (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.
39. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol*. 2005;32 Suppl 1:S16-24.
40. Carter JJ KL, Hughes JP, Lee SK, Kuypers J, Kiviat N, Galloway DA. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J Infect Dis*. 2000;181:1911-9.
41. Hakim FT, Gress RE. Immunosenescence: deficits in adaptive immunity in the elderly. *Tissue Antigens*. 2007;70:179-89.
42. Graham JE, Christian LM, Kiecolt-Glaser JK. Stress, age, and immune function: toward a lifespan approach. *J Behav Med*. 2006;29:389-400.
43. Viscidi RP, Schiffman M, Hildesheim A, Herrero R, Castle PE, Bratti MC, et al. Seroreactivity to human papillomavirus (HPV) types 16, 18, or 31 and risk of subsequent HPV infection: results from a population-based study in Costa Rica. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13:324-7.
44. Ho GY, Studentsov Y, Hall CB, Bierman R, Beardsley L, Lempa M, et al. Risk factors for subsequent cervicovaginal human papillomavirus (HPV) infection and the protective role of antibodies to HPV-16 virus-like particles. *J Infect Dis*. 2002;186:737-42.
45. Safaeian M, Porras C, Schiffman M, Rodríguez AC, Wacholder S, González P, et al. Epidemiological study of anti-HPV16/18 seropositivity and subsequent risk of HPV16 and -18 infections. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:1653-62.
46. Castellagué X NP, Chow SN, Wheeler CM, Germar MJV, Lehtinen M, et al. Risk of new infections and subsequent cervical abnormalities with the same HPV types in women seropositive for naturally-acquired HPV 16/18 antibodies: analysis of the control arm of the PATRICIA study. In prep. 2012.
47. Trottier H, Ferreira S, Thomann P, Costa MC, Sobrinho JS, Prado JC, et al. Human papillomavirus infection and reinfection in adult women: the role of sexual activity and natural immunity. *Cancer Res*. 2010;70:8569-77.
48. Trottier H, FS, Prado JCM, Sobrinho JS, Costa MC, Villa LL, et al. HPV in older women is associated with new sexual partners. 25th International Papillomavirus Conference. 2009.

49. Olsson SE, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernández-Ávila M, et al. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. *Hum Vaccin*. 2009;5:696-704.
50. Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO, Keep SL. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(6):CD001318.
51. Kocken M, Helmerhorst TJ, Berkhof J, Louwers JA, Nobbenhuis MA, Bais AG, et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *Lancet Oncol*. 2011;12:441-50.
52. Edgren G, Sparen P. Risk of anogenital cancer after diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective population-based study. *Lancet Oncol*. 2007;8:311-6.
53. Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, Ehlen T, Coldman A. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long-term follow-up from the British Columbia Cohort Study. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:721-8.
54. Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltsis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer*. 2006;118:2048-55.
55. Ghaem-Maghami S, Sagi S, Majeed G, Soutter WP. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2007;8:985-93.
56. NHS. Colposcopy and programme management: guidelines for de NHS cervical screening program. 2nd ed. NHS CDP Publication No 20; 2010.
57. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197:340-5.
58. Kyrgiou M, Tsoumpou I, Vrekoussis T, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, et al. The up-to-date evidence on colposcopy practice and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: the Cochrane colposcopy & cervical cytopathology collaborative group (C5 group) approach. *Cancer Treat Rev*. 2006;32:516-23.
59. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189:12-9.
60. Alonso ITA, Puig-Tintoré LM, Esteve R, Quinto L, Campo E, Pahisa J, et al. Pre- and post-conization high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN-2/3. *Gynecol Oncol*. 2006;103:631-6.
61. Elfgrén K, Jacobs M, Walboomers JM, Meijer CJ, Dillner J. Rate of human papillomavirus clearance after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*. 2002;100:965-71.
62. Kitchener HC, Walker PG, Nelson L, Hadwin R, Patnick J, Anthony GB, et al. HPV testing as an adjunct to cytology in the follow up of women treated for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG*. 2008;115:1001-7.
63. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S3/78-89.
64. Chan BK, Melnikow J, See CA, Arellanes R, Sawaya GF. Posttreatment human papillomavirus testing for recurrent cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200:422, e1-9.
65. Paraskevaidis E, Arbyn M, Sotiropoulos A, Diakomanolis E, Martin-Hirsch P, Koliopoulos G, et al. The role of HPV DNA testing in the follow-up period after treatment for CIN: a systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev*. 2004;30:205-11.
66. Zielinski GD, Bais AG, Helmerhorst TJ, Verheijen RH, de Schipper FA, Snijders PJ, et al. HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN-3: review of the literature and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv*. 2004;59:543-53.
67. Kreimer AR, Guido RS, Solomon D, Schiffman M, Wacholder S, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus testing following loop electrosurgical excision procedure identifies women at risk for posttreatment cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:908-14.
68. Prato B, Ghelardi A, Gadducci A, Marchetti I, Di Cristofano C, Di Coscio G, et al. Correlation of recurrence rates and times with posttreatment human papillomavirus status in patients treated with loop electrosurgical excision procedure conization for cervical squamous intraepithelial lesions. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18:90-4.
69. Huh W, PJ, Naud P, Salmeron J, Wheeler CS, Chow N, et al. Efficacy of the hpv-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women stratified according to initial DNA and serostatus. 13th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society. Prague: IGCS; 2010.
70. Szarewski A, Poppe WA, Skinner SR, Wheeler CM, Paavonen J, Naud P, et al. Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women aged 15-25 years with and without serological evidence of previous exposure to HPV-16/18. *Int J Cancer*. 2011;131:106-16.
71. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*. 2007;356:1915-27.
72. FUTURE I/II Study Group, Dillner J, Kjaer SK, Wheeler CM, Sigurdsson K, Iversen OE, et al. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;341:3493.
73. WHO position on HPV vaccines. *Vaccine*. 2009;27:7236-7.
74. Human papillomavirus vaccines. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2009;84:118-31.
75. Schwarz TF, Spaczynski M, Schneider A, Wysocki J, Galaj A, Perona P, et al. Immunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. *Vaccine*. 2009;27:581-7.
76. De Carvalho N, Teixeira J, Boteli-Martins CM, Naud P, De Borja P, Zahaf T, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young adult women. *Vaccine*. 2010;28:6247-55.
77. Schwarz TF, Spaczynski M, Schneider A, Wysocki J, Galaj A, Schulze K, et al. Persistence of immune response to HPV-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. *Hum Vaccin*. 2011;7:958-65.
78. Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Chapter 12: Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S3/106-13.
79. Schiller JT, Davies P. Delivering on the promise: HPV vaccines and cervical cancer. *Nat Rev Microbiol*. 2004;2:343-7.
80. Nardelli-Haeffliger D, Wirthner D, Schiller JT, Lowy DR, Hildesheim A, Ponci F, et al. Specific antibody levels at the cervix during the menstrual cycle of women vaccinated with human papillomavirus 16 virus-like particles. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:1128-37.
81. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Edwards RP, Zepp F, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin*. 2009;5:705-19.
82. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Fox B, Scholar S, et al. Comparison of the immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and the HPV-6/11/16/18 vaccine for oncogenic non-vaccine types HPV-31 and HPV-45 in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin*. 2011;7:1359-73.
83. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Fox B, Scholar S, et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine: Follow-up from Months 12-24 in a Phase III randomized

- study of healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin*. 2011;7:1343-58.
84. Einstein MH, Oboth SG. Immunogenicity comparison of two prophylactic human papillomavirus cervical cancer vaccines at month 18. Monte Carlo: EUROGIN; 2010.
85. Hildesheim A, Wacholder S, Rodríguez AC, Solomon D, Bratti MC, Schiller JT, et al. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *JAMA*. 2007;298:743-53.
86. Gravitt P. The known unknowns of HPV natural history. *J Clin Invest*. 2011;121:4593-9.
87. Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, Ault KA, et al; FUTURE I and II Study Group. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ*. 2012;344:e1401.
88. Garland S, Oboth Sg. Does the HPV-16/18 as04-adjuvanted vaccine benefit women with cervical disease? Lisboa: EUROGIN; 2011.
89. Milliez J. HPV vaccination and screening to eliminate cervical cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008;101:216-7.
90. Daley MF CL, Markowitz LE, Black SR, Beaty BL, Barrow J, Babbel C, et al. Human papillomavirus vaccination practices: a survey of US physicians 18 months after licensure. *Pediatrics*. 2010;126:425-33.
91. McCave EL. Influential factors in HPV vaccination uptake among providers in four states. *J Community Health*. 2010;35:645-52.
92. Conroy K, Rosenthal SL, Zimet GD, Jin Y, Bernstein DI, Glynn S, et al. Human papillomavirus vaccine uptake, predictors of vaccination, and self-reported barriers to vaccination. *J Women's Health*. 2009;18:1679-86.
93. Jain N, Shefer A, Lu P, Yankey D, Markowitz L. Human papillomavirus (HPV) awareness and vaccination initiation among women in the United States, National Immunization Survey-Adult 2007. *Prev Med*. 2007;48:426-31.
94. Allen JD, Williams RS, Glenn B, Escoffery C, Fernández M, Tuff RA, et al. A systematic review of measures used in studies of human papillomavirus (HPV) vaccine acceptability. *Vaccine*. 2010;28:4027-37.
95. Al-Dubai SA, Al-Naggar RA, Al-Jashamy K, Baobaid MF, Tuang CP, Abd Kadir SY. Knowledge, attitudes and barriers for human papilloma virus (HPV) vaccines among Malaysian women. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010;11:887-92.
96. Black LL, Short MB, Sturm L, Rosenthal SL. Literature review of human papillomavirus vaccine acceptability among women over 26 years. *Vaccine*. 2009;27:1668-73.
97. Stupiansky NW, Wiehe SE, Zimet GD. Human papillomavirus vaccine acceptability among a national sample of adult women in the USA. *Sex Health*. 2010;7:304-9.
98. Wu JP, Porch E, McWeeney M, Ohman-Strickland P, Levine JP. Knowledge and concerns related to the human papillomavirus vaccine among underserved Latina women. *J Low Genit Tract Dis*. 2010;14:155-61.
99. Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonego J, Ault K, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer*. 2011;105:28-37.