

---

# Desarrollo de nuevas vacunas: vacuna frente al virus del papiloma humano. Criterios para su incorporación al programa de inmunización sistemática

M. Garcés Sánchez

Pediatra. CS Guillem de Castro. Departamento 9 (Generalitat Valenciana). Valencia.  
Vocal del Comité Asesor en Vacunas de la AEP.

---

Rev Pediatr Aten Primaria. 2007;9 Supl 3:S63-75

María Garcés Sánchez, maria.garces.sanchez@gmail.com

## Resumen

*En las dos últimas décadas estamos asistiendo al desarrollo de nuevas vacunas gracias a los avances tecnológicos y la mejoría de la comprensión del sistema inmunitario y de las interacciones de patógenos y huésped humano en el desarrollo de enfermedades. La infección por virus del papiloma humano (VPH) es un claro ejemplo de esta última cuestión. Se sabe que la infección persistente por algunos tipos de VPH de alto riesgo oncogénico constituye un factor causal indispensable para el desarrollo del cáncer de cérvix. Este conocimiento ha permitido el desarrollo de una estrategia de prevención primaria mediante vacunas profilácticas. De manera inminente, vamos a disponer en nuestro mercado de una vacuna para la prevención del VPH. La decisión de las autoridades sanitarias de incluirla o no en el calendario sistemático dependerá del análisis de todos los factores implicados dentro de este problema de salud que se pretende prevenir. Los pediatras de Atención Primaria somos parte de la estructura que sustenta el programa de vacunación. Como parte implicada en el proceso, es importante que conozcamos cuáles son los criterios que se evalúan. Este artículo analiza cada uno de estos criterios, utilizando como ejemplo la enfermedad por VPH y su vacuna, e intentando realizar una aproximación a la perspectiva de salud pública.*

**Palabras clave:** Virus del papiloma humano, Vacuna, Cáncer de cérvix, Programas de inmunización, Salud pública.

## Abstract

*In the last two decades, a better knowledge of immune system and interactions between pathogens and human guest, involved in disease development, has proved to be crucial in the research of new vaccines. A good example of this has been the human papillomavirus (HPV) infection. Thus, high oncogenic risk types of HPV are involved in the development of cervix*

La autora declara no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

*cancer. In those cases, a primary prevention strategy for HPV infection using prophylactic vaccines, plays an important role in prevention of future cervix cancer. The imminent marketing of HPV vaccine in our country, and its consequent inclusion in the Spanish Immunization Schedule, will depend on the results of the analysis of all impact factors in health burden. We primary care paediatricians are the final prescribers of vaccines, so we should know which criteria have been evaluated by Sanitary Authorities. This paper analyzes each one of these criteria for HPV vaccine.*

**Key words:** Human papillomavirus, Vaccine, Cervical cancer, Immunization programs, Public health.

Desde hace más de un siglo, las vacunas constituyen uno de los elementos fundamentales en el control de las enfermedades. Los programas de inmunización son una de las intervenciones de salud pública de mayor rentabilidad sanitaria, ya que generan más beneficios que costes, y representan un modelo de equidad, pues proporcionan protección a toda la población, independientemente de su estrato social. El impacto de la vacunación sobre la salud de la población mundial es tan sólo comparable al de las medidas para potabilizar las aguas<sup>1</sup>.

La reducción de la incidencia de una enfermedad mediante la vacunación se sustenta, además de en la eficacia y la seguridad del producto, en la existencia de un programa vacunal que sea ampliamente cumplimentado por la población susceptible, asegurando coberturas elevadas y mantenidas.

En España, los inicios de la vacunación sistemática se remontan a finales de

1963, fecha en la que se realizó la primera fase de la Campaña Nacional de Vacunación contra la Poliomiélitis, consiguiendo una reducción del 90% de la incidencia de la enfermedad<sup>2</sup>. Posteriormente se incorporó la inmunización frente a difteria, tétanos y tos ferina. Fue en 1975 cuando se establecieron los centros de vacunación permanente y se elaboró el que sería el primer calendario oficial de vacunación sistemática. Desde entonces se han ido incorporando a nuestro calendario nuevas vacunas que han conseguido, gracias al logro de coberturas elevadas, la eliminación o el control de las enfermedades prevenibles.

Los pediatras de Atención Primaria (AP) en nuestro país disfrutamos de una situación de privilegio dentro de la estructura que sustenta el programa de vacunación ya que un elevado porcentaje de nuestra actividad diaria reside en la prevención de la enfermedad. Nos convertimos en los “prescriptores últimos”

de las vacunas de nuestro calendario, contribuyendo al mantenimiento de las coberturas hasta la adolescencia. Como parte implicada en el proceso, es importante que dispongamos de la formación y los conocimientos científicos necesarios para poder realizar una adecuada indicación y proveer de información a los padres o tutores de los niños que tenemos a nuestro cargo.

En las dos últimas décadas estamos asistiendo al desarrollo de nuevas vacunas gracias a los progresivos avances tecnológicos, a la mejoría de la comprensión del sistema inmunitario y a una mayor comprensión de las complejas interacciones de los patógenos y el huésped humano en el desarrollo de enfermedades. La vacuna frente al virus del papiloma es un claro ejemplo de esta última cuestión.

El conocimiento de la etiología viral del cáncer de cuello uterino ha permitido el desarrollo de una estrategia de prevención primaria mediante vacunas profilácticas<sup>3</sup>. La infección persistente por algunos tipos de virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo oncogénico constituye un factor causal indispensable para el desarrollo del cáncer de cérvix<sup>4</sup>. Supone además una fracción importante de la etiología de otras neoplasias del tracto genital femenino y mas-

culino (vulva, vagina, pene y ano)<sup>5,6</sup> y, en un porcentaje menor, de neoplasias de la cavidad oral y faríngea<sup>7,8</sup>.

La adquisición del VPH es más probable a mayor precocidad del inicio de las relaciones sexuales. Además, la mujer adolescente es más susceptible a la infección y a la cronicidad de ésta que la mujer adulta. Esto hace necesario que la prevención se realice en el período prepuberal. Por ello, de nuevo los pediatras nos vemos incorporados a la estrategia de prevención de una patología que se desarrolla en la edad adulta, del mismo modo que sucedió con la vacunación frente a la hepatitis B. Es necesario, pues, que dispongamos de una adecuada información sobre la infección, sobre las vacunas y sus beneficios para que podamos ser "vectores de transmisión" de esta información a los padres de nuestros pacientes.

Los pediatras de AP seguimos estrictamente las recomendaciones oficiales de vacunación. A pesar de ello, la autorización de nuevos productos no incluidos en la vacunación universal descarga sobre nosotros la responsabilidad de la prescripción individual, generándonos dilemas éticos respecto a la equidad de la indicación. La decisión de las autoridades sanitarias de incluir o no una vacuna puede deberse a la limitación de los recursos sa-

nitarios, a pesar del análisis favorable de los expertos en salud pública<sup>9</sup>. Estos expertos realizan un análisis complejo que recoge todos los factores implicados dentro del problema de salud que se pretende prevenir. No es habitual que el pediatra de AP disponga de información ampliamente documentada que explique los criterios evaluados y los motivos de la decisión tomada por las autoridades; lo que sería necesario, ya que somos parte integrante de estos programas de prevención.

Es importante, pues, que conozcamos cuáles son estos criterios de decisión. Vamos a analizar cada uno de estos criterios utilizando como ejemplo la enfermedad por VPH y su vacuna, e intentando realizar una aproximación a la perspectiva de salud pública.

### **Criterios de introducción de una vacuna en el calendario desde la perspectiva de salud pública**

Para la inclusión de una nueva vacuna las autoridades sanitarias evalúan (tabla I):

### **Importancia del problema: carga de la enfermedad**

La carga de la enfermedad constituye el factor fundamental en la toma de decisiones para la vacunación de un grupo diana. Esta carga está constituida por la incidencia, la edad y la distribución geográfica, la gravedad, la morbilidad y la mortalidad que la enfermedad produce<sup>10</sup>. Esta información será imprescindible para conocer cuál es coste directo que genera esa enfermedad, los recursos sanitarios consumidos y el coste indirecto o social.

Para la correcta estimación de estos datos es necesario que existan sistemas de vigilancia epidemiológica. En su defecto, pueden utilizarse estudios epidemiológicos adecuadamente diseñados, con una muestra poblacional suficiente como para aportar cifras fiables del impacto de una determinada patología.

El cáncer de cérvix es uno de los tipos más frecuentes de cáncer que afecta a las mujeres. El VPH es un factor causal y necesario para el desarrollo de este cán-

**Tabla I.** Criterios de introducción de una nueva vacuna

- Carga de la enfermedad
- Alternativas de control de la enfermedad
- Características de la vacuna: seguridad, eficacia y efectividad
- Impacto sobre el calendario sistemático
- Percepción social y sanitaria de la enfermedad
- Costes económicos de la incorporación

cer y sus lesiones precursoras. Se conocen más de cien serotipos de este virus, de los cuales sólo unos veinte tienen potencial oncogénico. Se han descrito diez serotipos de alto riesgo oncogénico. De ellos, el 16 y el 18 son sin duda los más importantes, ya que suponen más del 70% de los vinculados al cáncer de cérvix. En España, no existe ningún sistema de registro que permita estimar con precisión el impacto epidemiológico de la infección por VPH. Según algunos estudios, la tasa media de prevalencia de infección por VPH se estima en el 3%<sup>11</sup>. De los serotipos causantes, la infección por el tipo 16 es la más persistente.

Las principales fuentes de información sobre incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix proceden de registros específicos que operan en algunas provincias o comunidades autónomas. La incidencia de este cáncer se estima entre 7,3 y 10,3 casos por 100.000 mujeres. Respecto a las lesiones precursoras, se estima su incidencia en 30 casos por 100.000<sup>12</sup>. Según datos de Globocan, en 2002 se diagnosticaron 2.103 casos de cáncer de cuello de útero en España, responsables de 739 muertes al año, siendo la tasa de mortalidad de 2,2 casos por 100.000 mujeres.

### **Estrategias disponibles: alternativas de control de la enfermedad**

Pueden existir otras medidas de control, como son las alternativas secundarias (diagnóstico precoz) o terciarias (tratamiento etiológico o específico). Estas estrategias deben ser también evaluadas y comparadas en términos de eficacia, efectividad, seguridad y costes frente a nuevas alternativas, como la prevención primaria (vacunación)<sup>13</sup>. La adopción de unas medidas u otras dependerá de la efectividad en función de su coste y de las características clínico-epidemiológicas de la enfermedad.

Para prevenir con eficacia el cáncer de cérvix, en ausencia de una prevención primaria mediante vacunación, es necesario el establecimiento de un protocolo de prevención secundaria que incluya: técnica de cribado, método diagnóstico, posible tratamiento y un seguimiento asegurado de las lesiones intraepiteliales de alto grado, que tienen mayor riesgo de evolucionar a cáncer de cérvix. Hace ya más de 50 años que se estableció una estrategia de cribado –la técnica de Papanicolau– para la detección de estas lesiones. Su aplicación sistemática ha demostrado disminución de la incidencia y la mortalidad<sup>14</sup>. Su especificidad es alta, pero su sensibilidad no supera el 80%<sup>14,15</sup>.

En España, mediante esta técnica, no se ha conseguido impacto sobre la incidencia del carcinoma de cérvix<sup>16</sup> por la ausencia de una aplicación sistemática. Para que la estrategia de cribado sea eficiente debe ser "poblacional", es decir, que asegure una cobertura de, al menos, el 70% de la población diana. Según datos de la encuesta Eurobarometer<sup>17</sup>, el porcentaje de mujeres que en España realizan cribado sistemático es muy bajo: 28,9% en 1996 y 25,4% en el 2002. Existen, pues, claros problemas en la captación de mujeres o pérdida en el seguimiento de los casos detectados. Se estima un incremento anual del 1% del cáncer de cérvix en nuestro país.

En los últimos años se han desarrollado nuevos procedimientos de citología y sistemas automatizados para su interpretación, con la intención de mejorar la sensibilidad de esta prueba. Además, para mejorar su rendimiento se han propuesto nuevas estrategias que optimizan la eficiencia del cribado convencional<sup>18</sup>, incluyendo la determinación del ácido desoxirribonucleico del VPH en mujeres mayores de 35 años asociado a la citología<sup>19</sup> y ampliando la cobertura poblacional para poder acceder a aquellas mujeres que permanecen al margen del programa<sup>20</sup>, grupo que además concentra la mayoría de los cánceres invasores incidentes.

### **Características de una nueva vacuna: seguridad, eficacia y efectividad**

Cada nueva vacuna que se desarrolla debe demostrar eficacia, inmunogenicidad y seguridad. La eficacia vacunal se refiere al nivel de protección alcanzado en situaciones ideales, como en la realización de un ensayo clínico controlado. Más que la eficacia, será la efectividad (protección que confiere la vacuna tras su aplicación en condiciones reales sobre una población diana) el parámetro más importante a la hora de estimar los beneficios<sup>11</sup>.

Cada uno de los laboratorios farmacéuticos que desarrolla una nueva vacuna debe presentar los resultados de los ensayos clínicos realizados a la Agencia Europea (EMEA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Éstos son los organismos oficiales encargados de comprobar que se cumplen estas características para poder autorizar los productos en términos de riesgo/beneficio<sup>10</sup>.

Al ser un producto que va a ser administrado a una población sana, el perfil de seguridad que se le exige a una vacuna es siempre muy elevado, debiendo los beneficios superar al riesgo de las infrecuentes reacciones adversas graves que puedan presentarse.

Una vez que la vacuna es autorizada y comercializada, es necesario disponer de

un sistema de vigilancia de eventos adversos. Un evento adverso es cualquier incidente asociado a la administración de una vacuna de forma temporal, sin que exista necesariamente una relación causal. Si, sin embargo, se comprueba que existe una posibilidad razonable de relación causal pasa a llamarse reacción adversa.

Las vacunas frente al VPH se desarrollaron a partir del descubrimiento de la síntesis, mediante ingeniería genética, de partículas semivirales denominadas *virus-like particles* (VLP). Las dos vacunas de las que dispondremos en un futuro próximo incluyen estas partículas semivirales en su composición: VLP del fragmento L1 purificadas, con capacidad antigénica, muy inmunógena y sin capacidad de causar infección, siendo por tanto no oncogénicas (tabla II).

La primera vacuna, Gardasil®, incluye VLP de los tipos 6, 11, 16 y 18 y utiliza una sal de aluminio como adyuvante. Está desarrollada y comercializada por Merck&Co (en Europa por Sanofi Pasteur MSD). El esquema de vacunación recomendado incluye tres dosis intramusculares a los 0, 2 y 6 meses y está autorizada para mujeres de 9 a 26 años y hombres de 9 a 15 años. Su eficacia ha sido evaluada en ensayos clínicos (fase II y III) sobre mujeres de 16 a 23 años vacunadas, sin cribado previo para la presencia de infección por VPH<sup>21,22</sup>. Los resultados muestran una eficacia mantenida del 96% (IC95%, 84-100) frente a la infección persistente de VPH, una protección del 100% frente a CIN (neoplasia intraepitelial cervical) 1 y una eficacia del 100% (IC95%, 12-100) frente a CIN 2-3 con

**Tabla II.** Vacunas frente al virus del papiloma humano

Nombre comercial	Gardasil® (Sanofi Pasteur MSD)	Cervarix® (GlaxoSmithKline)
Tipo de vacuna	Tetavalente	Bivalente
Tipos de antígenos incluidos (VPH)	VPH 6 L1 VLP 20 µg VPH 11 L1 VLP 40 µg VPH 16 L1 VLP 40 µg VPH 18 L1 VLP 20 µg	VPH 16 L1 VLP 20 µg VPH 18 L1 VLP 20 µg
Adyuvante	Aluminio (hidrofosfato de aluminio 225 µg)	AS04 (hidróxido de aluminio 500 µg y MPL A 50 µg)
Posología	0, 2, 6 meses	0, 1, 6 meses
Dosis y vía de administración	0,5 ml; IM	0,5 ml; IM
IM: vía intramuscular. VPH: virus del papiloma humano.		

confirmación histológica, a los cinco años de seguimiento<sup>23</sup>. Un estudio realizado en el que se administró una dosis de recuerdo a los cinco años de la primovacunación mostró una rápida e intensa respuesta anamnésica, superior al nivel de anticuerpos observados al mes de la vacunación anterior<sup>24,25</sup>, dato que sugiere la presencia de memoria inmunológica y duración prolongada de la capacidad protectora. Se ha observado también reactividad cruzada de esta vacuna para los tipos 45, 31, 52 y 58 del VPH filogenéticamente próximos a los cubiertos por la vacuna<sup>26</sup>. Los estudios de inmunogenicidad muestran una respuesta inmunitaria mayor en niños y niñas de 9 a 15 años que en mujeres adultas jóvenes<sup>27</sup>. En Europa, el comité de expertos de la EMEA emitió sus recomendaciones en julio de 2006, estableciendo la indicación para la prevención de cánceres cervicales y lesiones cervicales (CIN 2-3), neoplasia intraepitelial vulvar (VIN 2-3) y verrugas genitales, reconociendo su efectividad en la neoplasia intraepitelial vaginal (VaIN 2-3) y CIN 1 y la relación entre prevención de cáncer de cuello de útero y CIN 2-3, recomendando su implementación en ambos sexos<sup>28</sup>. Desde abril de 2007, la vacuna está disponible en 18 países de la Unión Europea.

La segunda vacuna, Cervarix<sup>®</sup>, incluye VLP de los tipos 16 y 18 y utiliza como

adyuvante AS04, una sal compuesta de aluminio y un lipopolisacárido A (MPL) con capacidad de incrementar la respuesta inmunogénica. Está desarrollada y comercializada por GlaxoSmithKline. El esquema de vacunación incluye tres dosis intramusculares a los 0, 1 y 6 meses y está autorizada para mujeres de 10 a 55 años. Los estudios en fase II publicados muestran una eficacia del 100% (IC95%, 30-100) frente a la infección persistente por VPH y del 100% (IC95%, 42-100) frente a CIN a los 4-5 años de seguimiento<sup>21,29</sup>. Se ha observado un cierto grado de protección cruzada frente a infección para los tipos 31 (55%) y 45 (94%) del VPH. En la actualidad, está siendo evaluada por la EMEA.

Ambas vacunas no han presentado efectos secundarios apreciables<sup>25</sup>, mostrando valores de inmunogenicidad muy por encima de los producidos por la infección natural a los 4 años de seguimiento. Por el momento se desconoce si será necesaria la administración de una dosis de recuerdo.

### **¿Podemos incluir la nueva vacuna? Impacto de su introducción en el calendario sistemático. Percepción social y sanitaria de la enfermedad**

Para evaluar cuál puede ser el impacto de una nueva vacuna sobre la enfer-



medad es necesario tener en cuenta<sup>11</sup>: la distribución de la patología según grupos de edad; su capacidad de interferir en la transmisión de la enfermedad; la duración de la inmunidad que confiere y si es o no necesario administrar una dosis de refuerzo; y la capacidad del programa de vacunación de conseguir coberturas elevadas.

Respecto a este último punto, cuando los programas están adecuadamente establecidos, la introducción de una nueva vacuna no suele afectarles, sino que consigue incluso reforzar los ya existentes, manteniendo las coberturas<sup>2</sup>.

Previa a la introducción de la vacuna, debe garantizarse la existencia de un aparato logístico que asegure la cadena del frío, sistemas de registro vacunal, sistema de vigilancia epidemiológica sobre la enfermedad y reacciones adversas<sup>11</sup>. Del mismo modo, debe garantizarse el suministro de vacunas a largo plazo<sup>10</sup>.

La percepción de la población y de los profesionales sanitarios también va a influir a la hora de introducir una nueva vacuna. Aunque en términos de magnitud la incidencia de una enfermedad pueda ser baja, su gravedad puede tener un elevado impacto social. Este factor puede contribuir a alcanzar y mantener coberturas vacunales elevadas.

Otro factor que puede influir en la toma de decisiones es la presión social, como sucedió en la campaña de vacunación frente a la meningitis C en 1997<sup>11</sup>.

La mejor época para incorporar la vacuna frente al VPH es la preadolescente, ya que para proteger de la infección por virus del papiloma ha de aplicarse antes del inicio de la actividad sexual<sup>23</sup>. Además, se ha observado una mayor respuesta de anticuerpos en ambos sexos en esta etapa anterior a la adolescencia. Existen pocos estudios en España sobre la edad de inicio de las relaciones sexuales. Según los datos de la Encuesta de Salud y Hábitos Sexuales del año 2003<sup>30</sup>, realizada por el Instituto Nacional de Estadística, la edad media de inicio en nuestro país es de 18,6 años. Los hombres las inician un año antes (18,1 años) que las mujeres (19,1 años), aunque el 10% de la población inicia sus relaciones antes de los 15 años. Afortunadamente en nuestro país disponemos de un adecuado programa de salud infantil que asegura la posibilidad de alcanzar coberturas vacunales altas en las preadolescentes. En la actualidad, según datos de los años 2004 y 2005, las coberturas vacunales entre los 12 y los 16 años son superiores al 80% frente a la hepatitis B del adolescente y refuerzo de dT<sup>31</sup>. La edad para la vacunación probablemente recomendada en

nuestro país sería entre los 11 y los 12 años, con posibilidad de ampliar este rango de los 10 a los 13 años.

Algunos estudios plantean como barrera para su introducción la posible reticencia de los padres o de los adolescentes a una vacuna que protege de una enfermedad de transmisión sexual<sup>32</sup>. Los pediatras de AP llevamos ejerciendo un papel fundamental en el sostenimiento de coberturas en nuestro país. Es poco probable que eso suceda en nuestro medio, dada nuestra influencia sobre los padres y adolescentes como informadores y prescriptores de la inmunización.

### ¿Cuánto cuesta?

#### Costes económicos de la incorporación de una nueva vacuna

La evaluación económica va a ser otro factor fundamental a la hora de introducir la nueva vacuna. Existen diferentes tipos de análisis de costes. El más utilizado para medir el impacto de las intervenciones sanitarias es el análisis del coste y la efectividad<sup>2</sup>. La forma más completa de evaluación es el análisis del coste y el beneficio<sup>11</sup>.

El análisis económico se realiza evaluando las dos opciones posibles: "vacunar" o "no vacunar":

- En la opción de "no vacunar" se cuantifica el impacto económico

que supone padecer la enfermedad. Se evalúa el gasto sanitario (hospitalización, tratamiento, etc.) en términos de costes directos. A éstos deberán sumarse los costes indirectos o sociales, por ejemplo, la pérdida de productividad laboral.

- En la opción de "vacunar" se cuantifica la diferencia entre el coste adicional de administrar la vacuna y el ahorro por no haber padecido la enfermedad (costes directos e indirectos ahorrados).

En España se han publicado recientemente dos estudios que evalúan los costes directos e indirectos de los tumores más frecuentes en nuestro medio. Según la estimación de los autores, el coste anual del cáncer de cérvix asciende a 92 millones de euros, 49 millones por costes directos o costes sanitarios<sup>33</sup> y 43 millones por costes indirectos o sociales, medidos en pérdidas de productividad laboral<sup>34</sup>. El conocimiento de estos costes es fundamental para poder realizar estudios económicos, a través de modelos matemáticos, para estimar el impacto de la vacunación en nuestro país. Otros países han publicado ya sus estimaciones de coste y efectividad adecuándolas a su práctica clínica actual, intentando estimar el impacto de la introducción de esta nueva estrategia<sup>35-38</sup>.

De manera inminente, vamos a disponer en nuestro mercado de una vacuna para la prevención del VPH. A pesar de nuestro papel activo en la contribución al éxito de los programas de vacunación, la decisión última de la inclusión de una nueva vacuna en el calendario sistemático compete exclusivamente a las autoridades sanitarias. Esperemos que la valo-

ración exhaustiva de los responsables sanitarios concluya con la recomendación de su inclusión. La prevención en la infancia de una enfermedad característica de la edad adulta viene a ampliar nuestro papel permitiéndonos, desde nuestro abordaje preventivo, mejorar la salud de nuestros niños aún más allá de la edad pediátrica.

---

## Bibliografía

1. Plotkin SL, Plotkin S. A short history of vaccination. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. Philadelphia: Elsevier Inc; 2004. p. 1-15.
2. Grupo de trabajo de la ponencia Programas y registro de vacunaciones. Criterios para la modificación de programas de vacunas. Madrid: Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2004. p. 1-14. [Consultado el 30/04/2007]. Disponible en [www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/criteriosVacunas.pdf](http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/criteriosVacunas.pdf)
3. Muñoz N, Bosch FX. Relación causal entre virus del papiloma humano y cáncer cervicouterino y consecuencias para la prevención. *Bol Oficina Sanit Panam*. 1996;21:550-66.
4. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189:12-9.
5. Tilston P. Anal human papillomavirus and anal cancer. *J Clin Pathol*. 1997;50:625-34.
6. Goffin F, Mayrand MH, Gauthier P, Alobaid A. High-risk human papillomavirus infection of the genital tract of women with a previous history or current high-grade vulvar intraepithelial neoplasia. *J Med Virol*. 2006;78:814-9.
7. Herrero R, Castellsague X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balaram P, et al. IARC Multicenter Oral Cancer Study Group. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer Multicenter Study. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:1772-83.
8. Smith EM, Ritchie JM, Pawlita M, Rubenstein LM. Human papillomavirus seropositivity and risks of head and neck cancer. *Int J Cancer*. 2007;120:825-32.
9. Díez Domingo J. Vacunas: política sanitaria y decisión personal. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2005;7 (Supl 4):S15-8.
10. Navarro JA. Papel de la salud pública en la introducción de vacunas en los calendarios rutinarios. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2005;7 (Supl) 4: S19-27.
11. De Sanjosé S, Almirall R, Lloveras B, Font R. Cervical human papillomavirus infection in the female population in Barcelona, Spain. *Sex Transm Dis*. 2003;30:788-93.
12. Documento de Consenso de las Sociedades Científicas. Vacunas profilácticas frente al VPH. Enero de 2007. [Consultado el 30/04/2007]. Disponible en [www.vacunasaep.org/pdf/2007/consenso\\_sociedades\\_vacuna%20\\_vph.pdf](http://www.vacunasaep.org/pdf/2007/consenso_sociedades_vacuna%20_vph.pdf)
13. Zubizarreta R, Farjas P. Criterios para la incorporación de vacunas en los calendarios sistemá-

ticos. En: Aristegui J. Vacunaciones en el niño. Bilbao: Ciclo Editorial; 2004. p. 231-41.

14. Kitchener HC, Castle PE, Cox JT. Achievements and limitations of cervical cytology screening. *Vaccine*. 2006;24 (Suppl 3):S63-70.

15. Puig-Tintoré LM, Alba Menéndez A, Bosch FX, Castellsagué X, Coll Capdevila C, Cortes Bordey X, et al. La infección por papilomavirus. Documento de Consenso SEGO, SEC, AEPCC. Madrid: Meditex-Sanex; 2003. [Consultado el 30/04/2007]. Disponible en [www.aepcc.org](http://www.aepcc.org)

16. Olazabal Ulacia JC, Montero Luengo J, Pastor Mateos F, Alario García MJ, García Paniagua R, García Gutiérrez JF. Diez años de citologías de cérvix uterino en un centro de salud. *Aten Primaria*. 1997;20:293-8.

17. European Commission Health & Consumer Protection Directorate-General Directorate C / Public Health and Risk Assessment C2 / Health information. [Consultado el 30/04/2007]. Disponible en [http://ec.europa.eu/health/ph\\_information/dissemination/echi/echi\\_15\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_information/dissemination/echi/echi_15_en.pdf)

18. Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ. Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing in the United Kingdom, The Netherlands, France, and Italy. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:888-95.

19. Goldie SJ, Kim JJ, Myers E. Cost-effectiveness of cervical cancer screening. *Vaccine*. 2006;24 (Suppl 3):S164-70.

20. Holmes J, Hemmett L, Garfield S. The cost-effectiveness of human papillomavirus screening for cervical cancer. A review of recent modelling studies. *Eur J Health Econ*. 2005;6:30-7.

21. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol*. 2005;6:271-8.

22. Shi L, Sings HL, Bryan JT, Wang B, Wang Y, Mach H, et al. GARDASIL: prophylactic human papillomavirus vaccine development. From bench top to bed-side. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;81:259-64.

23. Koutsky LA, Harper DM. Current findings from prophylactic HPV vaccine trials. *Vaccine*. 2006;24 (Suppl 3):S114-21.

24. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine*. 2006;24:5571-83.

25. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Brit J Cancer*. 2006;95:1459-66.

26. Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. *Vaccine*. 2006;24 (Suppl 3):S106-13.

27. Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KE, Marchant CD. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics*. 2006;118:2135-45.

28. European Medicines Agency (EMA). EPARs for authorised medicinal products for human use. Gardasil®. [Consultado el 30/04/2007]. Disponible en [www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/070306en6.pdf](http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/070306en6.pdf)

29. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet*. 2006;367:1247-55.

30. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de Salud y Hábitos Sexuales, 2003. [Consultado el 30/04/2007]. Disponible en [www.ine.es/prodyser/pubweb/saludyhs03/saludyhs03\\_resu.pdf](http://www.ine.es/prodyser/pubweb/saludyhs03/saludyhs03_resu.pdf)
31. Ministerio de Sanidad y Consumo. Datos de coberturas de vacunación. [Consultado el 30/04/2007]. Disponible en [www.msc.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm](http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm)
32. Zimet G, Liddon N, Rosenthal S, Lazcano-Ponce E, Allen B. Psychosocial aspects of vaccine acceptability. *Vaccine*. 2006;24 (Suppl 3):S201-9.
33. Antoñanzas F, Oliva J, Velasco M, Zozaya N, Lorente R, López-Bastida J. Costes directos e indirectos del cáncer en España. *Información Comercial Española, Revista de Economía*. 2006;72:281-309. [Consultado el 30/04/2007]. Disponible en [www.revistasice.info/RevistasICE/CICE/pagUltimoNumero.htm](http://www.revistasice.info/RevistasICE/CICE/pagUltimoNumero.htm)
34. Oliva J, Lobo F, López-Bastida J, Zozaya N, Romay R. Pérdidas de productividad laboral ocasionadas por los tumores en España. Documento de trabajo de la Universidad Carlos III de Madrid. Working Paper 05-04. Serie 02. 2005.
35. Barnabas RV, Laukkanen P, Koskela P, Kontula O, Lehtinen M, Garnett GP. Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modelling analyses. *PLoS Med*. 2006;3:e138.
36. Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:1915-23.
37. Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, Wright TC, Bosch FX, et al. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:604-15.
38. Garnett G, Kim J, French K, Goldie S. Modelling the impact of HPV vaccines on cervical cancer and screening programmes. *Vaccine*. 2006;24 (Suppl 3):S178-86.

