
Efectividad e impacto de las vacunas frente al virus del papiloma humano

J. Ruiz Contreras

Pediatra. Profesor Titular. Hospital Universitario 12 de Octubre.

Servicio Madrileño de Salud (Área I I). Madrid.

Rev Pediatr Aten Primaria. 2007; 9 Supl 3:S77-88

Jesús Ruiz Contreras, jruizc.hdoc@salud.madrid.org

Resumen

El cáncer de cérvix constituye un problema de salud pública a nivel mundial de gran importancia. La infección por el virus del papiloma humano (VPH) está relacionada causalmente con prácticamente la totalidad de los casos de cáncer de cérvix; también con una cierta cantidad de otros cánceres de mucosa genital, anal y orofaríngea, y casi la totalidad de las verrugas genitales. El desarrollo de dos vacunas frente a la infección por el VPH abre la posibilidad de prevenir estas patologías; ambas vacunas contienen los VPH tipos 16 y 18, responsables de, al menos, el 70% de los cánceres de cérvix. Además, la vacuna tetravalente contiene los tipos 6 y 11 del VPH, responsables de, al menos, el 90% de las verrugas genitales. Los datos disponibles parecen indicar una alta eficacia protectora frente a las lesiones precancerosas en mujeres jóvenes en estudios tras cinco años de observación; la vacuna tetravalente también protege eficazmente frente a las verrugas genitales. Sin embargo, quedan muchos aspectos por aclarar relacionados con la efectividad real y el coste-beneficio de estas vacunas.

Palabras clave: Cáncer de cérvix uterino, Virus del papiloma humano, Vacunas, Vacunaciones sistemáticas, Efectividad vacunal.

Abstract

Cervical cancer is a worldwide important public health problem. The infection by human papillomavirus (HPV) is causally related to almost every case of cervical cancer; also to a certain amount of other cancers of the genital, anal and nasopharyngeal mucosa, and almost all genital warts. The development of two vaccines against the infection by HPV opens the possibility of preventing these conditions; both vaccines contain HPV serotypes 16 and 18, responsible of, at least, 70% of cervical cancers. Besides, the tetravalent vaccine contains the HPV serotypes 6 and 11, responsible of, at least, 90% of genital warts.

Data available seem to point to a high protective effect against precancerous lesions in young women in studies after five years of follow up; the tetravalent vaccine also gives effec-

Declaración de posibles conflictos de intereses: el autor declara no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación del presente artículo.

tive protection against genital warts. Nevertheless, there still remain many aspects to be explained related to the real effectiveness and cost-benefit of these vaccines.

Key words: *Uterine cervix cancer, Human papillomavirus, Vaccines, Systematic vaccines, Vaccination effectiveness.*

Introducción

El cáncer de cérvix uterino es el segundo cáncer más frecuente en las mujeres, sobre todo en los países subdesarrollados, donde representa el 80% de todos los cánceres. Cada año se diagnostican más de 500.000 casos y se producen casi 300.000 fallecimientos, de forma que representa la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres¹.

El primer paso en el desarrollo de este cáncer es la infección por el virus del papiloma humano (VPH). No se conoce ninguna otra asociación causal más fuerte entre una infección vírica y un cáncer humano que la que ocurre entre la infección cervical por el VPH y el cáncer de cérvix uterino²⁻⁶. El ácido desoxirribonucleico (ADN) del VPH se detecta en el 99,7% de los cánceres cervicales⁷, y las mujeres infectadas tienen un riesgo de padecer este cáncer entre 50 y más de 150 veces mayor que el de las no infectadas^{2,4-6}. Se considera el VPH, por tanto, una condición necesaria, aunque no suficiente, para el desarrollo de cáncer de cérvix. Esto significa que el carcinoma cervical no se desarrollará en

ausencia de infección persistente por el VPH⁶ y que si se previene la infección por este virus se evita el cáncer de cérvix. Sin embargo, la gran mayoría de las infecciones por VPH no acabará en cáncer. Otros factores como una edad temprana en el desarrollo de relaciones sexuales, la promiscuidad sexual o el tener una pareja promiscua, el uso de anticonceptivos orales, el tabaquismo, la inmunosupresión y otros desconocidos contribuyen al desarrollo de esta neoplasia^{3,4,5,8}.

En los países desarrollados, los programas de escrutinio para detectar las lesiones precancerosas en el cérvix han sido extraordinariamente efectivos en la prevención de este cáncer. Sin embargo, la carencia de estos mismos programas en los países de renta baja, junto con la elevada prevalencia de la infección por VPH⁹, son las razones más importantes de la elevada mortalidad asociada a esta neoplasia en las mujeres jóvenes.

La mayoría de las infecciones por VPH son transitorias y de corta duración^{4,10-12}. Alrededor de un 70% se aclara espontáneamente en el primer año y un 90% en

los dos primeros años^{4,10,11}. El 10% restante son infecciones persistentes, aunque algunas de ellas también desaparecerán finalmente. La persistencia de la infección a lo largo de los años induce cambios neoplásicos epiteliales y da lugar a lesiones precancerosas de bajo grado que pueden regresar espontáneamente hasta en un 60% de los casos¹³. Otras veces progresan hacia lesiones precancerosas de alto grado, algunas de las cuales, de no ser tratadas, conducirán indefectiblemente al cáncer de cérvix¹⁰. Los cambios que llevan al cáncer cervical se producen a lo largo de años o incluso décadas.

Hay más de cien tipos de VPH. Aproximadamente, sesenta de ellos tienen tropismo por la piel y causan las verrugas comunes. Otros cuarenta infectan las mucosas y son responsables de las lesiones precancerosas y de los cánceres anogenitales (serotipos de alto riesgo) y de las anomalías cervicales de bajo riesgo, verrugas genitales y papilomas respiratorios (serotipos de bajo riesgo oncogénico)^{2,3,4,6}.

Los VPH 16 y 18 son responsables de, aproximadamente, el 70% de todos los cánceres cervicales¹⁴ (60% el VPH 16, y 10-15% el VPH 18), seguidos en frecuencia por los serotipos 45, 31, 33, 51, 52, 58 y 35^{2,3,5,6}. También el 80-90% de

los cánceres anales está causado por los VPH 16 o VPH 18 y, como mínimo, el 40% de los cánceres vulvares está relacionado con los VPH^{3,6}. Por último, diferentes proporciones de cánceres de pene, vagina, uretra, boca, faringe y laringe están, también, relacionadas con estos virus. Los VPH 6 y 11, llamados de bajo riesgo², son responsables del 90% de las verrugas y condilomas genitales.

Papel y repercusión potencial de las vacunas frente al VPH en el siglo XXI

En actualidad, se dispone de dos vacunas frente a los VPH que pueden suponer un hito en el control de las enfermedades asociadas a estos virus. Ambas están basadas en la proteína L1, una proteína de la cápside del virus que induce la respuesta inmune a éste. El gen que codifica dicha proteína se inserta en un plásmido y se expresa en una levadura o en un vector viral para que se transcriba y se traduzca dando lugar a las moléculas de L1, que se ensamblan formando partículas similares al virus, pero sin ADN, y por tanto inmunógenas pero sin capacidad patógena. Las dos vacunas contienen los VPH 16 y 18, responsables del 70% de los cánceres cervicales; una de ellas contiene, además, las L1 de los VPH 6 y 11, responsables del 90% de las

verrugas genitales. Ambas vacunas, que se administran según un esquema de tres dosis, han mostrado ser seguras, inmunógenas y con una eficacia superior al 90% frente a la infección transitoria y permanente por el VPH, y frente a la aparición de cambios citológicos precancerosos vaginales y cervicales¹⁵⁻¹⁸. Esta eficacia se mantiene, al menos, durante cinco años^{19,20}. La vacuna tetravalente ha mostrado, además, una eficacia del 100% frente a lesiones genitales externas como verrugas, condilomas y neoplasias vulvares¹⁶.

¿Cuál puede ser el papel de estas vacunas en la prevención del cáncer cervical? Son muchos los factores que pueden influir, pero la incidencia de la infección por VPH y de cáncer de cérvix, los hábitos sexuales, la edad de vacunación, las coberturas vacunales, la duración de la inmunidad inducida por la vacuna y la existencia o no de los programas de detección precoz en un determinado país se encuentran entre los más importantes.

Las vacunas actuales frente al VPH son profilácticas y carecen de efectos en las mujeres infectadas por los serotipos vacunales²¹. La vacunación debe llevarse a cabo, por tanto, antes de que se produzca la infección, lo que, a su vez, depende de la precocidad del inicio de relaciones sexuales. En España, aproxi-

madamente un 15% de las adolescentes ha mantenido relaciones sexuales a la edad de 15 años.

En todos los países desarrollados, la incidencia y la prevalencia de la infección son más altas en las mujeres jóvenes menores de 30 años, y disminuyen a partir de esta edad^{4,22-24}. Estudios llevados a cabo en los EE. UU. han demostrado que a los 12 meses de iniciar contactos con una nueva pareja sexual o de realizar el primer coito, un 20-30% de las jóvenes universitarias se infecta por el VPH, porcentaje que alcanza hasta el 50% a los tres años^{8,25}. Este virus es muy contagioso y se ha estimado que la probabilidad de transmisión desde un varón infectado a una mujer oscila entre el 5% y el 100% por cada coito. Si se toma la mediana del 40%, la transmisión sería del 100% en once coitos²⁶.

Además del inicio de las relaciones sexuales, hay otras razones para llevar a cabo la vacunación antes de la adolescencia. Una de ellas es la mayor inmunogenicidad de la vacuna en los niños menores de 15 años con respecto a las mujeres mayores de esta edad²⁷. La otra es el mejor cumplimiento de los calendarios vacunales en los niños que en los adolescentes.

La vacunación de mujeres sexualmente activas es controvertida, y su utilidad

dependerá de cuántas estén infectadas a una edad concreta. En uno de los ensayos de la vacuna tetravalente frente a VPH, que reunió a más de 20.000 mujeres con una edad media de 20 años (el 94% de ellas no eran vírgenes), se encontró que el 71% de ellas no habían estado expuestas a los VPH 6, 11, 16 y 18²⁵, por lo que también se beneficiarían de la vacunación.

Para la valoración hipotética de la repercusión de la vacunación frente al VPH se han utilizado dos modelos: los de cohortes y los de transmisión dinámica. Ambos modelos suelen partir del supuesto de que se vacuna al 90% de las niñas antes de su primer contacto sexual.

El fundamento de los modelos de cohorte es calcular el número de cánceres de cérvix y lesiones precancerosas que se evitarían en una cohorte de mujeres y niñas vacunadas, asumiendo unas determinadas coberturas vacunales. Estos modelos tienden a infravalorar el efecto de la vacuna, ya que no tienen en cuenta la inmunidad de grupo o rebaño.

Los modelos de transmisión dinámica estiman que la probabilidad de que un individuo adquiera la infección depende de los patrones de contacto sexual y de la distribución de la infección en la población²⁸. En general, pronostican una alta efectividad de la vacunación vacu-

nando a las niñas, pero con poco efecto adicional si se vacuna también a los niños²⁸. Se han calculado reducciones de hasta el 78% de los cánceres cervicales asociados al VPH 16 y 18, y hasta un 83% de las verrugas genitales si se inmuniza a las niñas de 12 años con la vacuna tetravalente, siempre y cuando la inmunidad que genera la vacuna dure toda la vida. Sin embargo, el efecto sobre la incidencia de cáncer cervical no comenzará a percibirse hasta transcurridos veinte años y para la máxima reducción se necesitarán 50-70 años²⁸. Si, además de la vacunación de las niñas de 12 años, se hace un *catch up* temporal durante cinco años a mujeres de 12-24 años, la reducción del cáncer de cérvix podría verse más precozmente, a partir de los 10-15 años. Como se ha expuesto antes, la vacunación de los niños tendría poca repercusión en los primeros 30-40 años, pero aumentaría las tasas de reducción hasta más del 90% a partir de los 60-70 años. En las lesiones precancerosas (neoplasias intraepiteliales cervicales o CIN 2/3), el efecto de la vacuna sería evidente a los cinco años y las reducciones máximas se obtendrían a partir de los cuarenta años. El *catch up* de mujeres y la vacunación de niños tendría el mismo efecto que se ha comentado anteriormente. Por último, la

reducción de verrugas genitales y condilomas se vería a los pocos meses de la vacunación, y se alcanzarían reducciones muy importantes en los primeros diez años²⁹.

En general, se estima que el impacto de la vacuna es mucho mayor cuando no existen programas de detección precoz de cáncer cervical²⁸.

En España, las tasas de infección por el VPH y de cáncer cervical son de las más bajas del mundo^{9,30,31} y los programas de detección precoz del cáncer de cérvix han sido muy efectivos. Sin embargo, es necesario determinar el papel de las vacunas frente al VPH en la prevención del cáncer de cérvix y otras neoplasias anogenitales. La valoración de la eficiencia de esta vacuna requiere cálculos muy complejos, ya que el análisis de coste-beneficio debe tener en cuenta no sólo el número de cánceres y neoplasias intraepiteliales que se previenen, sino las exploraciones periódicas que se realizan cuando una de estas neoplasias es diagnosticada, y que se evitarían con la vacuna. No se debe tampoco olvidar la carga de sufrimiento que una medida preventiva evita.

Los análisis de coste-beneficio y los análisis de coste-utilidad se utilizan para tomar decisiones de farmacoeconomía y salud pública. Estiman la razón entre

el costo económico de una intervención llevada a cabo en salud pública y el beneficio que produce. Una forma de expresar el beneficio es mediante los años de vida de calidad ajustada (QALY), que son los años que la persona vive en un estado de salud completa. La importancia de este concepto es que tiene en cuenta la repercusión de la enfermedad en la calidad de vida del paciente. Para determinar la calidad de vida se utilizan escalas o sistemas de evaluación que dan como resultado un coeficiente tanto más bajo cuanto peor sea la calidad. Finalmente, se obtienen los QALY multiplicando el coeficiente por el número de años de vida del paciente desde que adquiere la enfermedad (un paciente que viviera ocho años con una calidad de vida de 0,5 tendría $8 \times 0,5 = 4$ QALY, los mismos que un paciente que viviera cuatro años con una calidad de vida de 0,8)³².

Varios de estos análisis se han publicado en el caso de las vacunas frente a VPH³³, pero es dudoso que sus conclusiones sean aplicables en nuestro país, ya que los resultados dependen de factores muy diferentes como los distintos programas de cribado y sus costes, así como los costes sanitarios de la enfermedad. Además, dado que no se conocen algunos datos esenciales en este ti-

po de estudios, como la efectividad de la vacuna a largo plazo o la protección cruzada de los serotipos vacunales con otros serotipos no contenidos en la vacuna, los resultados son, por fuerza, provisionales. En general, estos estudios demuestran que el incremento del costo por QALY ganado, con respecto a las prácticas actuales es alto; oscila entre 14.538 y 24.300 dólares americanos y es especialmente sensible al costo y a las modificaciones de los programas de cribado³³. Sin embargo, varios de estos estudios usan un modelo estático que no tiene en cuenta la inmunidad de grupo, por lo que el costo-efectividad de los programas vacunales podría ser infravalorado. Además, prácticamente ninguno de estos estudios ha tenido en cuenta la reducción de las verrugas genitales³³, que también suponen un gasto no despreciable.

Un estudio realizado en los EE. UU. basado en modelos de transmisión dinámica estima que, administrando la vacuna tetravalente a todas las niñas de 12 años y realizando un *catch up* temporal durante cinco años a mujeres entre 12 y 24 años, cada QALY costaría 4.666 dólares, asumiendo los programas de cribado vigentes en ese país. La inclusión de chicos y hombres sería más efectiva en la prevención de casos de verrugas genitales,

cáncer y CIN, pero el costo por cada QSLY se incrementaría hasta 45.056 dólares americanos²⁹. Otro estudio de cohortes realizado en Canadá, un país con un sistema sanitario más parecido al nuestro, ha encontrado que vacunando a todas las niñas de 12 años y manteniendo los programas de cribado, cada QSLY costaría 20.000 dólares canadienses con la vacuna tetravalente y 31.060 con la bivalente³⁴. Considerando que los autores estiman que 40.000 dólares canadienses por cada QSLY ganado sería una evidencia fuerte de coste-efectividad, la vacunación con la VPH sería costo-efectiva con la vacuna tetravalente, incluso aunque la inmunidad proporcionada por la vacuna sólo durara treinta años y hubiera que administrar una dosis de recuerdo. Como los autores comentan, este modelo no tiene en cuenta la inmunidad de grupo, por lo que es conservador³⁴. El mismo estudio considera que el *catch up* de mujeres entre 12-20 años podría ser, también, coste-efectivo. Otro estudio ha mostrado en los EE. UU. que la mejor razón coste-efectividad está en el esquema de vacunación a los 12 años, más cribaje cada 2 años, comenzando a los 24 años³⁵.

La vacuna tetravalente frente al VPH se ha incorporado a los calendarios vacunales de los EE. UU.³⁶, Canadá, Australia y varios países de la Unión Euro-

pea, utilizando diversas pautas vacunales y diferentes esquemas de financiación. Es importante que en nuestro país se lleven a cabo, con celeridad, los estudios necesarios de coste-beneficio de las diferentes estrategias vacunales, teniendo en cuenta la epidemiología de las infecciones por VPH en nuestro medio. La decisión de adoptar la vacunación universal frente al VPH no eliminará los programas de detección precoz del cáncer de cérvix, ya que hay otros tipos de VPH implicados no contenidos en las vacunas. Como se ha señalado, los programas de cribado han sido extraordinariamente eficaces en el control del cáncer de cérvix y no pueden ser utilizados como moneda de cambio de la vacunación. Sin embargo, la vacunación universal frente al VPH podría aconsejar algunos cambios y abaratar los programas de cribado. Se ha propuesto que la detección del ADN de los VPH oncogénicos, seguida de citología en los casos positivos y aumentando los intervalos en los casos negativos³⁷⁻³⁹, podría ser el nuevo método de cribado. La detección del ADN de los tipos de VPH de alto riesgo oncogénico mediante el test de captura de híbridos (CH) es capaz de detectar los trece tipos más frecuentes de VPH de alto riesgo. La sensibilidad de este test es mayor que la de la cito-

logía pero su especificidad es menor. El valor predictivo negativo (VPN) de ambos test, CH y citología realizados conjuntamente, es extremadamente alto, del 99,9%, por lo que el riesgo de tener una lesión CIN2 con ambos test negativos es menor de 1 por 1.000³⁹. Por tanto, en cualquier mujer con ambos test negativos posteriores cribados pueden distanciarse. La influencia de las vacunas frente al VPH en los programas de cribado puede ser sustancial. Como se ha visto anteriormente, el riesgo de cáncer de cérvix va ligado, sobre todo, a los serotipos 16 y 18. Hay estudios que demuestran que las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado en mujeres están causadas, la mayoría de las veces, por VPH 16. Además, el cáncer de cérvix precoz está causado casi exclusivamente por estos dos mismos serotipos. Por tanto, la eliminación de estos serotipos mediante la vacunación permitiría retrasar el inicio del programa de cribado. Además, si la inmunidad de la vacuna es duradera, y por la misma razón, también se podrían alargar los intervalos entre los cribados y suprimir o distanciar citologías³¹. La determinación específica de los serotipos VPH 16 y 18 mediante PCR podría incluso permitir un mayor alargamiento de los intervalos, así como determinar la naturaleza

persistente (y, por tanto, con potencial cancerígeno) o transitoria de la infección³¹.

La vacunación de las adolescentes frente al VPH requerirá el acuerdo de los padres, por lo que su aceptación dependerá, en gran medida, de las actitudes de aquellos con respecto a las vacunas frente al VPH. Algunos de ellos consideran que el uso de estas vacunas puede aumentar la promiscuidad sexual^{24,40} entre los adolescentes o incluso disminuir el uso de condones²⁴. Otros podrían rechazar la vacuna pensando que sus hijos no son sexualmente activos, un tema que puede ser difícil de aclarar con el adolescente si los padres están presentes en la discusión.

Quedan otros aspectos por aclarar. Quizás el más importante es saber cuál será la efectividad real de las vacunas frente al VPH. El cáncer cervical surge muchos años después de la infección por el VPH y todos los estudios de eficacia se han basado en su capacidad protectora frente a la infección persistente y las lesiones CIN 2/3, consideradas lesiones preinvasoras. La efectividad real frente al cáncer cervical no podrá conocerse hasta que un gran número de personas hayan sido vacunadas y seguidas durante décadas. Factores como la inmunidad de grupo, la posible inmunidad

cruzada de los tipos 16 y 18 con otros serotipos de alto riesgo oncogénico y la duración de la inmunidad vacunal determinarán la efectividad última de la vacuna. También será prioritario realizar el seguimiento adecuado para detectar una posible emergencia de serotipos con capacidad oncogénica, que son poco frecuentes en la actualidad.

El advenimiento de las nuevas vacunas frente al VPH es una oportunidad inmejorable para que los pediatras, los médicos de familia y las autoridades sanitarias inicien campañas de información a los adolescentes sobre la más frecuente de todas las enfermedades de transmisión sexual. El conocimiento que los adolescentes, sus padres y las mujeres, en general, tienen acerca del VPH, de su transmisión y de sus consecuencias es muy escaso^{24,40}. Un estudio realizado en los EE. UU. ha demostrado que sólo un 13% de las adolescentes ha oído algo acerca de este virus⁴¹. La población percibe que la forma más eficaz de recibir esta información es a través de los profesionales de la salud, por encima de las clases de educación sanitaria, Internet, amigos o familia⁴⁰. La información dada por los médicos puede cambiar la actitud de la población hacia la infección por el VPH, de ahí la necesidad de que aquella sea clara y objetiva⁴⁰. Sin embargo, es posible que

los profesionales sanitarios no estén del todo preparados para proporcionar esta información. Una encuesta anónima reciente, realizada a pediatras italianos, ha demostrado que hay lagunas importantes en el conocimiento del VPH, sus mecanismos de transmisión y su prevención⁴².

Por último, es importante recalcar que el mayor beneficio de la vacunación se obtendría en los países no desarrollados, donde la carga del cáncer de cérvix es mayor y donde faltan los programas de cribado^{1,31}. Sin embargo, estos países no podrán pagar las tres dosis de vacu-

na al precio actual. No se conoce la efectividad de una o dos dosis de vacunas, pero de algunos de los análisis por intención de tratar en los que se ha valorado la eficacia de estas vacunas se desprende que la efectividad puede ser significativa. Esquemas más baratos y programas especiales, basados en ayudas gubernamentales, de agencias privadas y de las propias compañías que elaboran las vacunas, evitarían ahondar en la falta de equidad sanitaria que padecen estos países e impedirían un gran número de muertes por cáncer de cuello uterino³⁷.

Bibliografía

1. World Health Organization. Human papillomavirus infection and cervical cancer. [Consultado en 05/2007.] Disponible en www.who.int/vaccine_research/diseases/hpv/en/

2. Muñoz N, Bosch FX, De San José 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.

3. Muñoz N, Castellsagué X, Berrington de González A, Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006;24S3:S3/1-S/10.

4. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine*. 2006;24S1:S1/4-S1/15.

5. Castellsagué X, Díaz M, De San José S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical ade-

nocarcinoma and its cofactors: implication for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:303-15.

6. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55:244-65.

7. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189:12-9.

8. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol*. 2003;157:218-26.

9. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJF, Vacarella S, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytol-

gically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet*. 2005;366:991-8.

10. Ho YF, Biermen R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 1998;338:423-8.

11. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine*. 2006;24S3:S3/42-S3/51.

12. Molano M, Van den Brule A, Plummer M, Weiderpass E, Posso H, Aíslan A, et al. Determinants of clearance of human papillomavirus infections in Colombian women with normal cytology: a population-based, 5-year follow-up study. *Am J Epidemiol*. 2003;158:486-94.

13. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, et al. Regression of low-grade intra-epithelial lesions in young women. *Lancet*. 2004;364:1678-83.

14. Saslow D, Castle PE, Cox T, Davey DD, Einstein MH, Ferris DG, et al. American Cancer Society Guideline for Human Papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin*. 2007;57:7-28.

15. The Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*. 2007;356:1915-27.

16. 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.

17. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16

and 18 in young women: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2004;364:1757-65.

18. Joura EA, Leopoldter S, Hernández-Ávila M, Wheeler CM, Pérez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6,11,16 and 18) L1 virus-like particle vaccine against high-grade vulvar and vaginal lesions: a combined analysis of three randomized clinical trials. *Lancet*. 2007;369:1693-702.

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

20. 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 randomized control trial. *Lancet*. 2006;367:1247-55.

21. Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodríguez AC, Solomon D, Bratti MC, et al. Effect of papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection. *JAMA*. 2007;298:743-53.

22. Burchell AN, Winer RL, De San José S, Franco EL. Epidemiology and transmission dynamics of genital HIV infection. *Vaccine*. 2006;24S3:S3/52-S3/61.

23. Weller SC, Stanberry LR. Estimating the population prevalence of HPV. *JAMA*. 2007;297:876-8.

24. Frazer IH, Cox JT, Mayeaux EJ, Franco EL, Moscicki AB, Palefsky JM, et al. Advances in prevention of cervical cancer and other human papillomavirus-related diseases. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:S65-81.

25. Wright TC, Van Damme P, Schmitt HJ, Meheus A. HPV vaccine introduction in industrialized countries. *Vaccine*. 2006;24S3:S3/122-S3/131.
26. Burchell AN, Richardson H, Mahmud SM, Trotter H, Tellier P, Hanley J, et al. Modeling the sexual transmissibility of human papillomavirus infection using stochastic computer simulation and empirical data from a cohort study of young women in Montreal, Canada. *Am J Epidemiol*. 2006;163:534-43.
27. Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacopletti KED, Marchant CD, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in a male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics*. 2006;118:2135-45.
28. Garnett GP, Kim JJ, French K, Goldie SJ. Modelling the impact of HPV vaccines on cervical cancer and screening programs. *Vaccine*. 2006;24S3:S3/178-S3/186.
29. Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:28-41.
30. De San José S, Almirall R, Lloveras B, Font R, Díaz M, Muñoz N, et al. Cervical human papillomavirus infection in the female population in Barcelona, Spain. *Sex Transm Dis*. 2003;30:788-93.
31. Schiffman M, Castle PE. The promise of global cervical-cancer prevention. *N Engl J Med*. 2005;353:2101-4.
32. Petrou S. What are health utilities? [En línea][consultado en 08/2007]. Disponible en www.evidence-based-medicine.co.uk/what_is_series.html.
33. Newall AT, Beutels P, Wood JG, Edmunds WJ, Macintyre CR. Cost-effectiveness analyses of human papillomavirus vaccination. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:289-96.
34. Brisson M, Van de Velde N, De Wals P, Boily MC. The potential cost-effectiveness of prophylactic human papillomavirus vaccines in Canada. *Vaccine*. 2007;25:5399-408.
35. Kulasingam SL, Myers ER. Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA*. 2003;290:781-9.
36. Centers for Disease Control and Prevention. Quadrivalent human papillomavirus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2007;56/RR-2:1-23.
37. Franco PE. Commentary: health inequity could increase in poor countries if universal HPV vaccination is not adopted. *Br Med J*. 2007;335:378-9.
38. Schiffman M. Integration of human papillomavirus vaccination, cytology, and human papillomavirus testing. *Cancer Cytopathol*. 2007;111:145-53.
39. Wright TC. Cervical cancer screening in the 21st century: is it time to retire the PAP Smear? *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50:313-23.
40. Zimet GD. Understanding and overcoming barriers to human papillomavirus vaccine acceptance. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2006;18:S23-8.
41. Dell DL, Chen H, Ahmad F, Stewart DE. Knowledge about human papillomavirus among adolescents. *Obstet Gynecol*, 2000;96:653-6.

