

# Vacunas Profilácticas frente al VPH

## DOCUMENTO DE CONSENSO de las Sociedades Científicas

31 de enero de 2007



Asociación Española  
de Vacunología



**Documento de Consenso**  
**Vacunas profilácticas frente al VPH**

## **Integrantes del Grupo**

**Dr. Eduardo Vilaplana**

*Sociedad Española de Citología*

**Dr. Enrique Bernaola**

*Asociación Española de Pediatría*

**Dr. Carlos Rodrigo**

*Sociedad Española de Vacunología*

**Dr. Angel Gil**

*Sociedad Española de Vacunología*

**Dr. José Antonio Vidart**

*Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia*

**Dr. José Ramón de Juanes**

*Sociedad Española de Medicina Preventiva*

**Dr. Andrés Poveda**

*Sociedad Española de Oncología Médica.*

**Dra. Marisa G<sup>a</sup> de Paredes**

*Asociación Española contra el Cáncer*

**Dr. Luis Puig-Tintoré**

*Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia*

## **Coordinador**

**Dr. Javier Cortés**

*Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia.*

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

El VPH es un virus DNA de transmisión casi exclusivamente sexual<sup>1</sup>. Existen más de 120 tipos descritos. Un tipo se diferencia de otro en que los aminoácidos estructurales del fragmento L1 inmunogénico de sus cápsulas presentan una diferencia secuencial superior al 10%<sup>2</sup>. Únicamente 15 están considerados de alto riesgo (AR) para el desarrollo de un cáncer de cuello de útero (CCU)<sup>3</sup>.

El VPH es causa necesaria pero no suficiente para el desarrollo de un CCU<sup>4</sup>. El VPH es el responsable causal del 100% de los cánceres de cuello uterino, escamosos o glandulares<sup>5</sup>: no hay posibilidad de desarrollo de cáncer de cuello uterino en ausencia de VPH. Además, se relaciona causalmente con el 90% de los cánceres de canal anal y con el 40% de los cánceres de vulva y pene<sup>6</sup>. Su relación con otros cánceres (orofaringe) está siendo investigada.

La prevalencia del VPH en la población femenina general se sitúa en un 10-15% a partir de los 30-35 años a nivel mundial, con importantes diferencias territoriales. En España, la tasa media, en el segmento bajo, se sitúa alrededor del 3%<sup>7</sup>. En edades más jóvenes las tasas son más elevadas, pero la mayoría de estas presencias virales desaparecerán espontáneamente sin secuelas durante el primer o segundo año<sup>8</sup>.

En las mujeres, los tipos de AR persisten más que los de bajo riesgo; el tipo 16 (AR) es el que más persiste; la infección múltiple es un importante determinante de persistencia<sup>9</sup>. Los tipos 16 y 18 son los responsables de un 70-75% de CCU<sup>3</sup>.

Los primeros datos sobre prevalencia e historia natural de la presencia del VPH en hombres, indican que la incidencia media acumulada en heterosexuales entre 18 y 44 años oscila entre el 56 y el 65%, con un 26-50% para los tipos de AR. Los tipos más prevalentes serían 16, 31, 51, 84. La duración media de la infección es de 4-5 meses, igual para los virus de AR que para los de BR. La infección múltiple y la localización en surco balano/prepucial serían variables ligadas positivamente a la persistencia<sup>10</sup>.

El **objetivo final a largo plazo** de la vacuna frente al VPH es la prevención del cáncer invasor de cuello de útero. La incidencia media de este cáncer en España es del 8 por cien mil mujeres, con un rango que oscila entre un 4 en Cuenca y un 12 en Mallorca. Estas cifras corresponden al segmento medio / bajo europeo<sup>11, 12</sup>. Objetivos asociados son la prevención de los otros cánceres relacionados con el VPH: vulva, vagina, ano y pene y, probablemente, orofaringe.

El **objetivo a corto / medio plazo** de la vacuna es la prevención de las lesiones precursoras del cáncer de cuello de útero, neoplasia intraepitelial de cuello de útero, CIN, especialmente la considerada lesión precursora necesaria, CIN 3. Los registros que informan sobre tasas poblacionales muestran cifras del orden del 30 por cien mil mujeres<sup>12</sup>. Además, una de las vacunas (la tetravalente) plantea la posibilidad a corto plazo de prevenir las verrugas/ condilomas genitales y la papilomatosis respiratoria recurrente (PRR), causadas por los tipos 6 y 11 del VPH.

Se espera que el impacto apreciable a corto plazo provocado por la vacuna frente al VPH sea la gran disminución de resultados citológicos cervicales anómalos (RCA)<sup>13</sup>, que incluyen atipias incier-

tas y lesiones intraepiteliales de bajo grado, que traducen la respuesta aguda a la presencia viral, pasajera la mayoría de veces, y cuyo proceso de evaluación representa una carga elevada de ansiedad para la mujer, de trabajo para el profesional médico y de costes para el sistema sanitario.

La tasa de estos RCA emitidos por un grupo de Laboratorios de Citología de referencia españoles, encuestados expresamente para la elaboración de este documento, está detallada en el anexo I.

Se desconoce la prevalencia / incidencia de los condilomas, pero constituyen un motivo muy frecuente de consulta ginecológica de mujeres (vulva) o dermatológica en ambos sexos.

La PRR es una enfermedad de curso tórpido, causada fundamentalmente por los tipos 6 y 11, de tratamiento no resuelto y pronóstico grave. Datos de EE.UU. estiman que un recién nacido de cada 500 partos en mujeres VPH + desarrollan la enfermedad<sup>14</sup>. En España se cree que la prevalencia es baja, debido quizá a un infraregistro.

## **II LA CITOLOGÍA EN LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO. NUEVAS ESTRATEGIAS.**

Está bien documentado que la aplicación sistemática a una población de la citología, en estrategia de cribado poblacional, provoca descensos muy intensos de la incidencia y la mortalidad por CCU<sup>15</sup>.

Es un procedimiento eficaz pero mejorable ya que la sensibilidad de la citología para CIN 3 no supera, en el mejor de los casos el 80%<sup>16</sup>, lo que provoca reiteraciones en su práctica; además, los cribados citológicos se han mostrado ineficaces en la prevención del adenocarcinoma de cuello de útero<sup>17</sup>.

En España, mediante esta técnica, no se ha conseguido ningún impacto sobre la incidencia del carcinoma escamoso invasor de cuello de útero, que registra un incremento anual del orden del 1% probablemente por la estructura oportunista del cribado aplicado. Este mal resultado es únicamente compartido en Europa por países como Eslovaquia y Eslovenia<sup>18</sup>. Por otro lado, la incidencia del adenocarcinoma de cuello de útero mantiene una tendencia al incremento en toda Europa<sup>19</sup>.

En España ha sido propuesta una nueva estrategia para el cribado<sup>20</sup>, que incluye, en mujeres mayores de 35 años, la determinación del DNA del VPH por Captura Híbrida II, asociado a la citología. Está descrito que esta política mejora la eficacia, es más eficiente que el cribado citológico convencional y puede tener impacto sobre las tasas de adenocarcinoma de cérvix<sup>21</sup>.

### **III VACUNAS PROFILÁCTICAS FRENTE AL VPH: SITUACIÓN ACTUAL**

Hay dos vacunas en fase inmediata de aplicación clínica. Ambas están elaboradas con Virus-Like Particles (VLP) del fragmento L1 de la cápside del VPH, inmunogénico, no oncogénico:

- I. Gardasil<sup>®</sup>, desarrollada y comercializada por Merck Reaserch Laboratories y en Europa por Sanofi Pasteur MSD, que incluye VLPs de los tipos 6, 11, 16 y 18. Utiliza una sal de aluminio como adyuvante. El esquema de vacunación recomendado tras el desarrollo clínico incluye tres dosis intramusculares a los 0, 2 y 6 meses.

El programa de desarrollo clínico de Gardasil<sup>®</sup> incluyó mas de 27.000 voluntarios (adolescentes entre 9 y 15 años de edad y mujeres de 16 a 26 años) en 33 países.

La eficacia de Gardasil<sup>®</sup> fue evaluada en 4 ensayos clínicos de Fase II y III, que incluyeron un total de 20.541 mujeres de 16 a 26 años de edad reclutadas y vacunadas sin cribado previo para la presencia de infección por VPH.<sup>22</sup>

Los resultados publicados<sup>23,24</sup>, describen, a los cinco años de seguimiento, una eficacia mantenida del 96% (95% IC, 84-100) frente a la infección persistente de VPH, una protección del 100% frente a CIN I y una y una eficacia del 100% (95% IC, 12-100) frente a CIN 2-3 con confirmación histológica. Este parámetro fue definido por las agencias reguladoras internacionales (FDA, OMS, EMEA) como único marcador clínico subrogado del cáncer

cervical y por tanto requisito imprescindible para autorizar la indicación de la vacuna en la prevención del cáncer de cuello.<sup>25</sup> Recientemente se ha comunicado<sup>26</sup>, con un seguimiento de 18 meses, una protección del 100% (95%IC, 56-100) frente a VIN 2-3, ValN 2-3 y verrugas genitales.

Asimismo, se han presentado datos prometedores de reactividad cruzada de Gardasil<sup>®27</sup> para los tipos -45, 31, 52 y 58 del VPH filogenéticamente próximos a los cubiertos por la vacuna. Actualmente se están realizando estudios para demostrar que Gardasil<sup>®</sup> previene la enfermedad causada por dichos tipos de VPH. También están en marcha estudios de eficacia en varones adultos y en poblaciones especiales (pacientes inmunosuprimidos, portadores de VIH, etc.), así como de administración concomitante con otras vacunas.

Los resultados de los estudios de inmunogenicidad de la vacuna tetravalente también demuestran que la respuesta inmunitaria de niños y niñas de 9 a 15 años es significativamente superior a la de las mujeres adultas jóvenes (16 a 23 años)<sup>28</sup>.

Un subgrupo de mujeres vacunadas que recibió una dosis de Gardasil<sup>®</sup> cinco años después de la vacunación, mostró una rápida e intensa respuesta anamnésica que excedía el nivel de anticuerpos observados 1 mes después de la vacunación inicial<sup>29</sup>. Esta observación indica la presencia de memoria inmunológica y permite anticipar que la capacidad protectora de la vacuna será de duración muy prolongada

La evidencia científica tan sólida ha hecho posible que la FDA de Estados Unidos aprobara la comercialización de la vacuna tetra-

valente Gardasil® en Junio de 2006 y que el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) del CDC,<sup>30,31</sup> recomendara administración rutinaria de tres dosis de esta vacuna a niñas de 11-12 años, ampliando la recomendación de licencia al período entre 9 y 26 años. En dicho documento se precisa que la vacuna debe ser administrada antes del comienzo de las relaciones sexuales, pero que las mujeres sexualmente activas también deberían vacunarse. Queda pendiente para más adelante, la decisión de recomendar la vacunación a los hombres. También la OMS ha publicado unas directrices para la implementación de la vacunación en los diferentes países<sup>32</sup>.

En Europa, el Comité de Expertos de la EMEA (CHMP) ha emitido con fecha del 27 de Julio de 2006<sup>22</sup> una opinión positiva del Gardasil®. Dicha recomendación positiva recoge las indicaciones de prevención de CCU (escamoso y glandular), CIN 2-3, VIN 2-3 y verrugas genitales. Además reconoce la efectividad en VaIN 2-3 y CIN 1, y resalta la relación entre prevención de Cáncer de Cuello de Útero y CIN 2-3.

Este grupo de expertos recomienda implementar la vacunación en ambos sexos.

El 20 de Septiembre de 2006, Gardasil® ha sido aprobado por la Comisión Europea<sup>22</sup> y la vacuna ya está disponible en trece países de la Unión Europea.

2. Cervarix®, desarrollada y comercializada por GlaxoSmithKline, incluye VLPs de los tipos 16 y 18. Utiliza como adyuvante AS04, una sal compuesta de aluminio y MPL, un lipopolisacárido, al que se ha

atribuido un incremento de la respuesta inmunogénica<sup>33</sup>. La pauta de vacunación recomendada incluye tres dosis intramusculares a los 0, 1 y 6 meses.

Los resultados en fase II<sup>34,35</sup> publicados describen, a los 4-5 años de seguimiento, una eficacia del 100% (95% IC, 30-100) frente a la infección persistente de VPH y una protección del 100% (95% IC, 42-100) frente a CIN.

La vacuna bivalente -16/-18 ha mostrado resultados preliminares sugiriendo un cierto grado de protección cruzada frente a infección para los tipos -31 (54,5% de eficacia) y -45 (94.2% de eficacia) del VPH<sup>35</sup>.

En este momento, el dossier de la vacuna bivalente está siendo evaluado por la Comisión Europea

Ambas vacunas, han demostrado un alto grado de aceptación y aplicabilidad, no describen efectos secundarios apreciables, locales o generales, que hayan provocado abandonos en proporción significativa en las mujeres vacunadas.

El seguimiento de estas cohortes (4-5 años) ha permitido establecer que la inmunogenicidad provocada por la vacuna se sitúa muy por encima de la producida por la infección natural, con niveles estables por el momento, pero no es posible predecir hoy, con la información disponible, si será necesario administrar dosis de recuerdo<sup>36</sup>. Estudios de proyección matemática, testados con otras vacunas ya comercializadas, sitúan la duración de la respuesta sobre los 15 años<sup>37</sup>.

Estas vacunas son estrictamente profilácticas: las mujeres VPH + pueden ser vacunadas, no siendo necesario cribado previo a la

vacunación. Los datos disponibles describen que el curso de su presencia viral no está modificado por la vacuna, aunque se ha detectado, en estas mujeres, que la vacuna genera un incremento de su tasa de anticuerpos<sup>38</sup>.

La eficacia en hombres no ha sido evaluada. Desconocemos el grado de protección que la vacuna pueda ofrecerles o su capacidad de alterar la transmisibilidad del VPH. Ensayos en curso aportarán datos al respecto.

La aceptabilidad inicial de la vacuna por padres y educadores, aunque desconocida, es previsible que se incremente mediante una adecuada y rigurosa información por parte de los medios (radio y TV), personal (entrevistas), y material divulgativo escrito a través de la prensa diaria y científica<sup>39</sup>.

El papel de los profesionales sanitarios en toda esta labor es básico y muy importante: todos los niveles de responsabilidad situados en la cercanía de la población diana de la vacuna deben involucrarse en el proceso. Las Sociedades Científicas deben facilitar información actualizada y consensuada, promoviendo iniciativas de todo tipo, usando todos los medios disponibles<sup>40</sup>.

## **IV VACUNA FRENTE AL VPH Y CRIBADO DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO**

La vacunación no eliminará la necesidad de continuar con el cribado poblacional. Los protocolos habituales deberán ser mantenidos en las poblaciones no vacunadas. Pero el hecho conocido de que una fracción de cánceres de cuello de útero (+/- 30%) está producida por tipos no incluidos en la vacuna obliga a que se deberá seguir protegiendo con el cribado a las mujeres vacunadas.

Será necesario hacer un trabajo de adecuación de las políticas de cribado en las poblaciones vacunadas, que probablemente podrán iniciarlo más tarde (30-35 años) y con intervalos entre controles más largos (5 años)<sup>13</sup>.

Además, en poblaciones vacunadas, con tasas bajas previsibles de RCA y prevalencias igualmente bajas de lesiones precursoras, la citología, con problemas de sensibilidad<sup>16</sup>, no tendría el perfil adecuado para ser usada como test de cribado en primera línea: los tests con sensibilidad baja están penalizados cuando la lesión en búsqueda es poco prevalente.

Es probable que el mejor test inicial de cribado pueda ser la determinación de DNA del VPH, muy sensible<sup>41</sup>, con la citología en segundo nivel en la selección de conducta de los casos VPH + y la colposcopia en tercero, recibiendo los casos con citología positiva. Esta estrategia está siendo evaluada en la actualidad<sup>42</sup>.

## **V** RECOMENDACIONES

Según la evidencia descrita y resumida en los apartados anteriores, y asumiendo que el objetivo final de la vacunación es la prevención primaria de la patología VPH dependiente, fundamentalmente el cáncer de cuello uterino, pero también el de ano, vulva, vagina y probablemente pene y orofaringe, y además, para la vacuna tetravalente, las verrugas genitales y la papilomatosis respiratoria recurrente, este Grupo de Consenso cree pertinente establecer las siguientes **recomendaciones**:

- La vacunación debe ser prioritaria en niñas con edades comprendidas entre los 9 y 14 años con objetivo de cobertura universal.
- El segundo objetivo debería ser la prolongación de edad de vacunación a mujeres hasta los 26 años.
- Como tercer objetivo debería considerarse recomendar la vacunación a niños de entre 9 y 13 años, teniendo muy presente que su eficacia no está demostrada, aunque si su inmunogenicidad y que la vacunación a niños es coste/eficaz solo en el caso de no conseguir la cobertura descrita en niñas<sup>37</sup>.
- Las políticas de cribado de cáncer de cuello uterino aplicadas a las poblaciones vacunadas deben ser, una vez reordenadas y redefinidas, mantenidas.

## **AGRADECIMIENTOS**

**Los responsables de este Documento agradecen al Dr. Xavier Bosch, del Institut Català d'Oncologia, sus comentarios y ayuda en la redacción final.**

# **ANEXO I**

## **ENCUESTA ESPAÑOLA SOBRE RESULTADOS CITOLÓGICOS ANORMALES. AÑO 2005.**

*Vilaplana, E.; Puig Tintoré, LM; Cortés, J.*

### **Laboratorios Encuestados**

**Dra. Prieto** *Hospital Universitario La Fe, Valencia*

**Dr. Martínez Parra** *Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz*

**Dr. López Marín** *Institut Universitari Dexeus, Barcelona*

**Dr. De Agustín** *Madrid*

**Dra. Santamaría** *Hospital de Navarra, Pamplona*

**Dr. Lacruz** *Hospital Gregorio Marañón, Madrid*

**Dr. García Ureta** *Hospital Juan Canalejo, A Coruña*

**Dr. Cortés** *Palma de Mallorca*

**Dr. Sáenz de Santamaría** *Hospital Universitario Perpetuo Socorro, Badajoz*

**Dr. Vilaplana** *Alicante*

**Dra. Puig** *Puertollano*

**Dr. Casanova** *Barcelona*

**Dr. Borrego** *Hospital Reina Sofía, Córdoba*

**Dr. Dallari** *Barcelona*

**TOTAL CITOLOGÍAS 409.443**

| RESULTADO      | Mujeres | n.          | %    | Rango % |      |
|----------------|---------|-------------|------|---------|------|
|                |         |             |      | Máx.    | Mín. |
| ASC.US         | 274.148 | 4.394       | 1,60 | 2,84    | 0,03 |
| ASC.H          | 204.331 | 274         | 0,13 | 0,16    | 0,01 |
| ASC.US/ASC.H * | 127.524 | 355         | 0,28 | 1,56    | 0,01 |
| AGC **         | 69.817  | 48          | 0,07 | 0,16    | 0,03 |
| L.SIL ***      | 409.44  | 4.911       | 1,20 | 1,90    | 0,26 |
| H.SIL          | 409.443 | 1.162       | 0,28 | 0,40    | 0,13 |
| <b>TOTAL</b>   |         | <b>3,56</b> |      |         |      |

\* 5 Laboratorios no diferencian ASC.US / ASC.H

\*\* 2 Laboratorios aportan datos de AGC

\*\*\* 1 Laboratorio diferencia L.SIL / HPV.A efectos estadísticos se ha contabilizado como L.SIL

## BIBLIOGRAFÍA

1. Burchell AN, Winer RL, De Sanjosé S, Franco E. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006; 24(Supl 3): S3/52-61.
2. International Committee on Taxonomy of Viruses. (Acceso 19 Dic 2006). Disponible en: <http://phene.cpmc.columbia.edu/lctv/index.htm>
3. Muñoz N, Bosch FX, De Sanjosé S, Herrero O, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-27
4. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJL, Shah KV. The casual relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002; 55: 244-65.
5. Castellsagué X, Díaz M, De Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S, et al. Worldwide human Papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 303-15.
6. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006; 118: 3030-4
7. De Sanjosé S, Almirall R, Lloveras B, Font R, Diaz M, Muñoz N, et al. Cervical Human Papillomavirus Infection in the Female Population in Barcelona, Spain. *Sex Transm Dis.* 2003; 30: 788-93.
8. Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D, et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet* 2003; 362: 1871-76.

9. T. Duration of type-specific HPV infection: Results from the Ludwig-McGill Cohort Study. Abstract presentado en la 23rd International Papillomavirus Conference, 1-7 de septiembre de 2006-Praga, República Checa.
10. Partridge JM. The Natural History of Genital HPV Infection in Men. Abstract presentado en la 23rd International Papillomavirus Conference, 1-7 de septiembre de 2006-Praga, República Checa.
11. Ferlay J, Bray F, Pisan P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase n°5 Version 2.0. Lyon: IARC Press; 2004.
12. Galcerán J, Marcos-Gragera R, Izquierdo A, Borrás J. Carcinoma invasor y lesiones premalignas del cuello uterino en los registros poblacionales: utilidad y limitaciones. En: El virus del papiloma humano y cáncer: Epidemiología y prevención. 4ª Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología, S. de Sanjosé y Ana M. García, 2006. Capítulo 1, p. 15-29.
13. Franco EL, Cuzick J, Hildesheim A, De Sanjosé S. Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. *Vaccine* 2006; 24 (Supl 3): S3/S171-77.
14. Broker T. Recurrent Respiratory Papillomatosis, from under diagnosis to cancer progression. Symposium Session Title: Beyond the Cervix Uteri: Role of the Human Papillomavirus - Potential of the Quadrivalent HPV vaccine en la 23rd International Papillomavirus Conference, 4 de septiembre de 2006-Praga, República Checa.
15. U.S Preventive Services Task Force (USPSTF). Screening for Cervical Cancer, Recommendations and Rationale. (acceso 29 Oct 2006) Disponible en: <http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/cervcan/cervcanrr.htm#clinical>.

16. Kitchener HC, Castle PS, Cox JT. Achievements and limitations of cervical cytology screening. *Vaccine* 2006; 24 (Supl 3): S3/63-70.
17. Visioli C.B, Zappa M, Ciatto S, Iossa A, Crocetti E. Increasing trends of cervical adenocarcinoma incidence in Central Italy despite extensive screening programme, 1985-2000. *Cancer Detect Prev* 2004; 28: 461-64.
18. Bray F, Loos AH, McCarron P, Weiderpass E, Arbyn M, Moller H. Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: Changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 677-86.
19. Bray F, Carstensen B, Moller H, Zappa M, Zakelj MP, Lawrence G, et al. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European Countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2191-99.
20. Puig Tintoré LM, Cortés J, Castellsague X, Torné A, Ordi J, De Sanjose S, y cols.: Prevención del cáncer de cuello uterino ante la vacunación frente al virus del papiloma humano. *Prog Obstet Ginecol*, 2006; 49 Supl 2: 5-62.
21. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJLM, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Clinical applications of HPV testing: A summary of meta-analysis. *Vaccine* 2006; 24 (Supl 3): S3/78-89.
22. European Public Assessment Report. (EPAR) (Acceso 02.II.06). Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/human-docs/Humans/EPAR/gardasil/gardasil.htm>

23. Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RA, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) LI virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *The Lancet Oncology* 2006; 6: 271-78.
24. Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RA, Paavonen J, Iversen O-E, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 LI virus-like particle vaccine through 5 years of follow up. *Br J Cancer* 2006; 95: 1459 - 66.
25. Pagliusi SR and Teresa Aguado M. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine* 2004;23: 569-578.
26. Paavonen J. Efficacy of a quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 LI virus-like particle vaccine against vaginal and vulvar pre-cancerous lesions: a combined analysis. Abstract presentado en el 42nd American Society of Clinical Oncology (ASCO) , 2-6 de Junio 2006, Atlanta, Georgia, USA.
27. Smith JF. HPV Vaccine Induced Antibodies Cross-Neutralize Pseudovirions of Vaccine-Related HPV Types. Abstract presentado en el 42nd American Society of Clinical Oncology (ASCO) , 2-6 de Junio 2006, Atlanta, Georgia, USA.
28. Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KED, Marchant CD, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16 y 18) LI virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006; 118: 2135-45.

29. 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.
30. HPV vaccine. Advisory Committee on Immunization Practices. Centers for Disease Control and Prevention. (Acceso 02.11.06). Disponible en: <http://www.cdc.gov/nip/ACIP/minutes/acip-min-jun06.pdf>
31. Recommended Immunization Schedules for persons aged 0-18 years.- United States, 2007. CDC; MMWR, January 5, 2007/ 55 (51); Q1-Q4. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm551a7.htm>
32. Preparing for the introduction of HPV vaccines: policy and programme guidance for countries. World Health Organization 2006 (Acceso 27.12.06). Disponible en: <http://www.who.int/reproductive-health/publications/es/hpvpvaccines/text.pdf>
33. Giannini SL, Hanon E, Moris P, Van Mechelen M, Morel S, Dessy F, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV 16/18 LI VLP vaccine formulated with the MLP / aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine* 2006; 24: 5937-5949. Disponible en [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com).
34. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al. Efficacy of a bivalent LI virus-like particle vaccine in prevention of infection with papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1757-65.

35. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki A-B, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4-5 years of a bivalent LI virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367: 1247-55.
36. Stanley, MA.: HPV vaccines. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2006; 20: 279-293.
37. Kim, JJ.: Mathematical models to explore HPV vaccine implementation for cervical cancer prevention. Comunicación al III Foro Internacional de Vacunas. 19 Octubre 2006, Madrid.
38. Koutsky LA, Harper DM. Current findings from prophylactic HPV vaccine trials. *Vaccine* 2006; 24 (Supl.3) : S3/I 14-21
39. Zimet GD, Liddon N, Rosenthal SL, Lazcano-Ponce E, Allen B. Psychosocial aspects of vaccine acceptability. *Vaccine* 2006; 24 (Supl 3): S3/201-09.
40. Sherris J, Friedman A, Wittet S, Davies P, Steben M, Saraiya M. Education, training and communication for HPV vaccines. *Vaccine* 2006; 24 (Supl 3): S3/210-18.
41. Ordi J, Alonso I, Torné A, Esteve R, Sierra E, Campo E, Puig-Tintoré LM. Human Papillomavirus load in Hybrid Capture II assay: does increasing the cut-off improve the test? *Gynecol Oncol* 2005; 99: 313-19.
42. Cuzick J, Maryrand MH, Ronco G, Snijders P, Wardle J. New dimensions in cervical cancer screening. *Vaccine* 2006; 24(Supl 3): S3/90-98.

## **APROBACIÓN Y FIRMAS:**

### ■ **Presidente de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia:**



Firma:

Dr. José Mª Bajo Arenas

Fecha:

18-Enero-2007

### ■ **Presidente de la Sociedad Española de Patología Cervical y Colpocopia:**



Firma:

Dra. Montserrat Cararach

Fecha:

26-Enero-2007

### ■ **Presidente de la Sociedad Española de Citología**



Firma:

Dr. Cesar La Cruz Pelea

Fecha:

26-Enero-2007

■ **Presidente de la Sociedad Española de Oncología Médica**



Firma:

Dr. Alfredo Carrato

Fecha:

17-Enero-2007

■ **Presidente de la Sociedad Española de Medicina Preventiva**



Firma:

Dr. Vicente Domínguez

Fecha:

22-Enero-2007

■ **Presidente de la Sociedad Española Vacunología**



Firma:

Dr Dr. José Mª Bayas

Fecha:

26-Enero-2007

■ **Presidente de la Sociedad Española de Pediatría**



Firma:

Dr Dr. Alfonso Delgado Rubio

Fecha:

22-Enero-2007