

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

SITUACIÓN ACTUAL, VACUNAS Y PERSPECTIVAS DE SU UTILIZACIÓN

FEBRERO 2007

Grupo de trabajo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones:

Isabel Pachón del Amo
Alejandro Arteaga Rodríguez¹
Dirección General de Salud Pública
Ministerio de Sanidad y Consumo.

Maria Victoria Martínez Aragón
Isabel Peña Rey
Beatriz Pérez Gómez
Julia del Amo Valero
Marina Pollán Santamaría
Centro Nacional de Epidemiología.
Instituto de Salud Carlos III.

Alfredo García Saiz
Marta Ortiz Rivera
Centro Nacional de Microbiología.
Instituto de Salud Carlos III.

Francisco Salmerón García
Agustín Portela Moreira y
Marta Soler Soneira
Agencia Española del Medicamento.
Ministerio de Sanidad y Consumo.

Fermín García Rodríguez
Comunidad de Andalucía

Amós José García Rojas
Comunidad de Canarias.

Joan Batalla Clavell
Comunidad de Cataluña.

Eliseo Pastor Villalba
Comunidad Valenciana.

José Antonio Taboada Rodríguez
Comunidad de Galicia.

Dolores Barranco Ordóñez
Comunidad de Madrid.

José Antonio Navarro Alonso
Comunidad de Murcia.

¹MIR: Servicio Medicina Preventiva. Hospital 12 de Octubre

Colaboradores externos:

Francesc Xavier Bosch José.
Servei d'Epidemiologia i Registre del Càncer, Institut Català d'Oncologia, Hospital Durán i Reynals.

Javier Cortés Bordoy
Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia.

El documento ha sido aprobado por la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones de las Comunidades Autónomas, el 20 de febrero de 2007

Fermin García Rodríguez (Andalucía).
Manuel Méndez Díaz (Aragón).
Ismael Huerta González (Asturias).
Maria Teresa Barge Franco (Islas Baleares).
Amós José García Rojas (Canarias).
Alvaro González de Aledo Linos (Cantabria).
M^a Jesús Rodríguez Recio (Castilla-León).
Arturo Caballero Carmona (Castilla-La Mancha).
Joan Batalla Clavell (Cataluña).
José Antonio Lluch Rodrigo (C.Valenciana)

Eulalio Ruiz Muñoz (Extremadura).
José Antonio Taboada Rodríguez (Galicia).
Dolores Barranco Ordóñez (Madrid).
José Antonio Navarro Alonso (Murcia).
Aurelio Barricarte Gurea (Navarra).
José María Arteagoitia Axpe (País Vasco).
Milagros Perucha González (La Rioja).
José Ruiz Olivares (Melilla).
Javier Carrillo Albornoz (Ceuta)

INDICE

RESUMEN DEL DOCUMENTO	4
1. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH).....	7
1.1. CARACTERÍSTICAS	7
1.2. MÉTODOS DE DETECCIÓN DE LA INFECCIÓN DE VPH	8
2. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES POR VPH Y RIESGO DE CARCINOMA CÉRVICO UTERINO Y OTROS TUMORES ANO-GENITALES.....	11
2.1. INTRODUCCIÓN.....	11
2.2. EL IMPACTO NUMÉRICO DE LAS INFECCIONES POR VPH.....	11
2.3. LA HISTORIA NATURAL DE LA INFECCION POR VPH	12
2.4. EL IMPACTO NUMÉRICO DE LOS TUMORES GENITALES FEMENINOS....	13
2.5. LAS INFECCIONES POR VPH Y EL RIESGO SUBYACENTE DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO	14
2.6. VPH Y OTROS CÁNCERES ANO-GENITALES	15
3. LA INFECCIÓN POR VPH EN POBLACIÓN GENERAL Y DE ALTO RIESGO DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO EN ESPAÑA	17
3.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR VPH EN MUJERES DE LA POBLACIÓN GENERAL EN ESPAÑA	17
3.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR VPH EN MUJERES DE LA POBLACIÓN DE RIESGO EN ESPAÑA: MUJERES INGRESADAS EN PRISIÓN Y MUJERES QUE EJERCEN LA PROSTITUCIÓN	19
4. INCIDENCIA Y MORTALIDAD POR CÁNCER DE CÉRVIX EN ESPAÑA.....	22
4.1. INTRODUCCIÓN: CÁNCER Y VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.....	22
4.2. INCIDENCIA Y MORTALIDAD POR CÁNCER DE CÉRVIX EN EL MUNDO... 23	
4.3. INCIDENCIA Y MORTALIDAD POR CÁNCER DE CÉRVIX EN ESPAÑA	24
5.- VACUNAS FRENTE AL VPH.....	30
5.1. GARDASIL.....	30
5.2. CERVARIX.	35
6. SITUACIÓN ACTUAL DEL CRIBADO DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO EN ESPAÑA.....	36
6.1. SITUACIÓN ACTUAL.....	36
6.2. PERSPECTIVAS FUTURAS	38
7. CONSIDERACIONES EN SALUD PÚBLICA	40
8. REVISIÓN DE LOS ESTUDIOS DE COSTE EFECTIVIDAD DEL CRIBADO DE CÉRVIX Y DE LA VACUNA FRENTE AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.	45
9. CONCLUSIONES	55
10. RECOMENDACIONES.....	56
11. BIBLIOGRAFÍA.....	58

RESUMEN DEL DOCUMENTO

El **virus del papiloma humano (VPH)** representa una de las infecciones de transmisión sexual más común, conociéndose más de 100 tipos virales que, en relación a su patogenia oncológica, se clasifican en tipos de alto y de bajo riesgo oncológico. Los genotipos de alto riesgo, VPH16 y 18, provocan la mayoría de los carcinomas de cuello de útero, vulva, vagina, ano y pene. Los genotipos de bajo riesgo, VPH6 y 11 producen un elevado porcentaje de displasias cervicales leves y más del 90% de las verrugas genitales o condilomas. Generalmente las infecciones por VPH ceden espontáneamente en un plazo máximo de dos años, pero pueden persistir y producir lesiones precancerosas de cuello uterino que si no se tratan pueden evolucionar en 20-30 años a un cáncer cervical. Por ello, la detección precoz mediante cribados sistemáticos representa una estrategia de prevención secundaria muy eficiente para prevenir la presencia de cáncer cervical.

La **prevalencia de infección** por el VPH está asociada a la edad, siendo más alta en las edades inmediatas al inicio de las relaciones sexuales (entre los 15-25 años de edad) relacionado con el patrón de comportamiento sexual de la comunidad; posteriormente se produce una disminución muy marcada, entre los 25-40 años para estabilizarse a partir de esta edad. En algunas poblaciones se ha observado un segundo pico de prevalencia en las mujeres post-menopáusicas cuya interpretación es todavía objeto de investigación.

Los datos de **incidencia** indican que el **cáncer de cuello de útero** es el segundo tumor en frecuencia en mujeres en el mundo. A nivel mundial el cáncer de cuello de útero es el segundo tumor en frecuencia en mujeres en el mundo. Se estima que anualmente se producen más de 500.000 casos nuevos de cáncer de cuello de útero y en torno a las 280.000 defunciones. Aproximadamente el 70% de los casos de cáncer de cuello de útero son producidos por los tipos de VHP 16 o 18.

En **España**, la **prevalencia de infección** por VHP es una de las más bajas de Europa, en los estudios realizados en población general, en torno al 3,4% (Sanjosé, 2003), detectándose valores más altos, entre un 10% (González 2006) o un 17% (Múgica 1992), en estudios realizados en mujeres que asisten a centros asistenciales (con citología normal). Los genotipos detectados también varían en función de los estudios, siendo los más frecuentes el VPH16 y 31 en el estudio de Sanjosé (2003) y el VPH18 y el VPH16 en el estudio de González (2006). Se ha identificado un mayor riesgo asociado a un mayor número de parejas sexuales así como una suave tendencia decreciente con la edad.

La **incidencia de cáncer cervical en España**, se ha estimado en 2002 por la IARC (International Agency of Research on Cancer) en 2103 casos nuevos de cáncer de cuello de útero, lo que supone una tasa estandarizada de 7,6 casos por 100.000 mujeres, una de las más bajas de Europa. La **mortalidad** detectada en 2004 por el INE ha sido de 538 fallecimientos por cáncer de cuello de útero, lo que supone una tasa ajustada por edad de 2 muertes por 100.000 mujeres, con una edad media de defunción de 60,5 años.

La tendencia temporal del cáncer de cuello de útero en España, en base a los registros disponibles, y en el periodo de tiempo de 1986-2000, muestra una reducción global en la incidencia de un 0,7% anual. Sin embargo, esta reducción no era homogénea por edad, aumentando un 4,1% anual entre las mujeres más jóvenes (20-39 años), mientras que en mayores de 50 años se redujo alrededor de un 2% al año.

El análisis de la tendencia mediante modelos de edad-periodo-cohorte, hasta 1997, indica para España que el riesgo de presentar cáncer de cuello de útero ha ido aumentando de forma clara para la cohorte de nacimiento, probablemente debido a cambios socioculturales que han modificado la probabilidad de la exposición al virus en las sucesivas generaciones de mujeres.

Existen **dos vacunas frente al VHP**: Gardasil, vacuna tetravalente recombinante, que incluye los tipos 6,11,16 y 18 y que ha obtenido la autorización de comercialización europea y Cervarix, vacuna bivalente recombinante que incluye los tipos 16 y 18, que está en proceso de evaluación.

Gardasil es una vacuna para la prevención de la displasia cervical de alto grado (CIN 2/3), carcinoma cervical, lesiones displásicas vulvares de alto grado (VIN 2/3), y las verrugas genitales externas, relacionadas causalmente con los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH.

La eficacia de Gardasil, en mujeres sin infección previa, es del 100% frente a CIN 2/3 o AIS relacionados causalmente con VPH16 o 18 (IC95%:92,9-100) y frente a los cuatro tipos de VHP (6,11,16,18) relacionados con verrugas genitales externas (IC95%:93,7-100); la eficacia no es tan evidente frente a neoplasia vulvar (IC95%:41,4-100) y neoplasia vaginal (IC95%:0-100). La eficacia disminuye en los estudios realizados en población general, lo que puede deberse a falta de eficacia en pacientes previamente infectados (sujetos PCR positivos y/o seropositivos en el momento de la vacunación). No se ha demostrado eficacia terapéutica.

Los resultados de inmunogenicidad indican respuestas superiores al 99% y estuvo relacionada con la edad, con niveles más altos en los sujetos jóvenes, menores de 12 años.

La observación de persistencia de inmunidad se ha realizado en mujeres de 18-26 años durante dos años y se ha demostrado una respuesta inmunitaria de memoria después de 5 años de administrada la vacuna.

La vacuna puede administrarse conjuntamente con la vacuna de la Hepatitis B y se puede administrar en personas que estén tomando anticonceptivos orales. Se encuentra en estudio la compatibilidad con otras vacunas.

La vacuna es muy segura y sólo se ha detectado un incremento de reacciones locales con dolor y tumefacción. No debe administrarse a mujeres embarazadas. Puede administrarse en el periodo de lactancia.

Existen estudios en marcha de eficacia y seguridad en varones hasta los 23 años y de eficacia en mujeres hasta los 45 años y en personas infectadas por el VIH y de protección a largo plazo.

La información en España sobre **cribado de cáncer de cuello uterino** es consistente con una actividad de cribado oportunista. Según una encuesta poblacional reciente, en torno a un 75,5% de las mujeres se les ha realizado una citología en los últimos 3 años, cobertura que presenta grandes diferencias territoriales y es menor en personas de baja clase social, ambiente rural y edad mayor de 55 años. Antes de los 16 años inician las relaciones sexuales entre un 7,2% y un 18% variando con la edad, sexo y nivel de estudios de los encuestados.

La introducción de un programa de vacunación frente a VPH no eliminará la necesidad del cribado ya que el cáncer puede estar producido por otros tipos de VPH no incluidos

en la vacuna, pero sí deberá adaptarse las recomendaciones sobre edad de inicio y frecuencia del mismo y la secuencia de utilización de otros test diagnósticos histológicos.

Desde una **perspectiva de salud pública sobre el uso de la vacuna frente a VPH** se establecen las conclusiones siguientes:

- Ante una recomendación de vacunación universal, la estrategia que garantiza una óptima efectividad es la vacunación de niñas antes del inicio de la actividad sexual.
- Existen otras opciones adicionales a la vacunación universal que se pueden valorar en función de la eficacia de la vacuna en edades en que ya se ha estado expuesta a la infección y de la cobertura a alcanzar (vacunación oportunista en consultas con decisión informada, *catch-up* en función de recursos y factibilidad, vacunación a otras cohortes, ...)
- En la actualidad faltan datos de eficacia y seguridad para recomendar la vacunación en varones, al margen de las decisiones en cuanto a coste-efectividad de la estrategia.
- Falta información acerca de la duración de la inmunidad inducida por la vacuna, por lo que se necesita una vigilancia a largo plazo para obtener una adecuada medida de la duración de la eficacia de la vacuna que permita valorar la necesidad de una dosis de refuerzo.
- La vigilancia deberá permitir conocer el comportamiento de los tipos de VPH no incluidos en la vacuna.
- Asegurar campañas adecuadas de educación sanitaria para evitar que la percepción de seguridad tras la introducción de la vacuna, lleve a un aumento de prácticas sexuales no seguras, de forma especial entre los adolescentes vacunados.

En función de lo estudiado, la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones, en su reunión celebrada el día 20 de febrero, acuerda proponer a la Comisión de Salud Pública, las siguientes **recomendaciones**:

- ❖ Iniciar la vacunación sistemática de las niñas de una cohorte, a elegir entre los 11-14 años de edad por cada Comunidad Autónoma, en función de sus necesidades y prioridades.
- ❖ Dicha Ponencia revisará periódicamente estas recomendaciones cuando se obtengan nuevas evidencias.

Por otra parte, la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones hace las siguientes consideraciones:

1. Debe ponerse en marcha un grupo de trabajo específico que elabore las recomendaciones pertinentes para la mejora del cribado de cáncer de cuello de útero, en el contexto de una vacunación universal.
2. Se deberán realizar estudios periódicos para conocer los genotipos de Virus del Papiloma Humano circulantes.

1. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)

Alfredo García Saiz; Marta Ortiz Rivera; Montserrat Torres Hortal. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.

1.1. CARACTERÍSTICAS

El Género Papillomavirus, integrado en la Familia Papillomaviridae, es un grupo de virus conocido desde la antigüedad pero descrito por primera vez en los años 30. Está ampliamente distribuido en la naturaleza e infecta a la mayoría de los mamíferos y aves, con la posible excepción del ratón de laboratorio. Dentro de esta Familia, el Papilomavirus humano (VPH) presenta una creciente importancia en Salud Pública, fundamentalmente, por asociación con el cáncer de cérvix.

Los papilomavirus son virus pequeños y sin envuelta. Las partículas virales tienen un diámetro de 52 a 55 nm y un coeficiente de sedimentación de 300 S. La cápsida viral es icosaédrica y está organizada en 72 capsómeros. Cada uno de estos capsómeros está constituido por dos proteínas estructurales, ambas codificadas por el virus, que se unen y estabilizan la cápsida mediante puentes disulfuro (la proteína mayor L1, que tiene un peso molecular de 55 Kd y representa el 80% del total de la cápsida, cada capsómero presenta 5 copias idénticas y; la proteína menor L2, que está en menor proporción que L1 y tiene un peso molecular de aproximadamente de 75 Kd).

Los genes de expresión temprana son expresados en las células no diferenciadas de la epidermis. A partir de un promotor temprano (P_E) se generan las proteínas virales tempranas: E1, E2, E4, E5, E6 y E7 que son proteínas no estructurales, relacionadas con el control de la replicación, la transcripción y la expresión genética del virus. Su expresión está estrechamente regulada tanto por factores celulares específicos de tejido, como por las propias proteínas virales. Mientras que los genes de expresión tardía, se expresan en las células diferenciadas del epitelio a partir de un promotor tardío (P_L) para sintetizar las proteínas estructurales de la cápsida viral: L1 y L2.

Los papilomavirus son muy específicos de las especies que infectan y tienen un tropismo muy definido por las células del tejido epitelial estratificado queratinizado. Las primeras capas proporcionan un reservorio celular para las capas superiores pero también un perfecto espacio para la propagación viral.

La infección por papilomavirus ocurre a través de abrasiones en el epitelio, que exponen las células de la capa basal a la entrada de las partículas virales. Una vez en el interior, el ciclo del virus está íntimamente unido al programa de diferenciación de las células y aprovechando la maquinaria celular se replica y se propaga. Se puede hablar de infección productiva, cuando el virus expresa los genes tempranos en las capas basal y parabasal y los genes tardíos en las capas suprabasales, de manera paralela a la maduración del epitelio cervical dando lugar a la producción de partículas infecciosas; y de infección latente (persistente) cuando el virus permanece en el núcleo de las células de la capa basal replicándose como un plásmido multicopia estable (episoma) pero sin la producción de virus infeccioso. Sólo bajo la influencia de ciertos factores endógenos y exógenos (inmunodepresión local o general) no demasiado conocidos todavía, esta latencia evoluciona a infección productiva.

La introducción de las técnicas de biología molecular permitió el resurgir del estudio de papilomavirus, así como el conocimiento de las funciones de los diferentes genes virales, fundamentalmente los oncogenes, además de las propiedades biológicas y bioquímicas del virus. El desarrollo tecnológico permitió el descubrimiento de tipos de

papilomavirus que infectaban a distintas especies animales, pudiendo cursar en forma clínica o latente. Aún con todo esto, el establecimiento de la relación causal entre la infección viral y el desarrollo de carcinoma ha llevado algún tiempo.

El papel oncogénico del papilomavirus humano (VPH) fue sugerido por primera vez a principios del año 1976 y el primer VPH genital fue identificado en 1978. En el año 1981, se detectó la presencia de ADN de VPH en neoplasias siendo descrita la capacidad de las proteínas virales E6 y E7 de VPH 16, para inmortalizar y transformar queratinocitos humanos en el año 1989. De esta manera el reconocimiento de su importancia médica y la mejora de las herramientas para el análisis de papilomavirus ayudaron a su resurgimiento.

Las relaciones que existen entre los más de 118 tipos de VPH identificados actualmente con sus manifestaciones clínicas, nos permiten clasificarlos en tres grupos de acuerdo con su localización en la infección: epitelio cutáneo, epitelio mucoso del sistema respiratorio y epitelio mucoso del tracto ano-genital.

La observación de que ciertos tipos de VPH que infectaban el tracto ano-genital estaban muy relacionados con el desarrollo de cánceres, como es el caso del carcinoma cervical, dio lugar al establecimiento de una clasificación epidemiológica para los tipos de VPH, siendo considerados de alto o bajo riesgo en base a su presencia o no, en el carcinoma cervical o en lesiones precursoras. Existe otra clasificación de los VPHs, desde el punto de vista filogenético, establecido en base a las secuencias de nucleótidos del genoma. Esta última, permite la clasificación de nuevos tipos de VPH, aún cuando no pueda establecerse con claridad su clasificación epidemiológica, ya que está siempre supeditada a estudios clínicos con un elevado número de muestras. Por las razones anteriormente expuestas, no siempre coincide la clasificación filogenética y epidemiológica de los VPH (tabla 1.1) ^{1,2}.

Tabla 1.1. Clasificación de los tipos de VPH según datos obtenidos mediante estudios filogenéticos y epidemiológicos.

		EPIDEMIOLOGICA	
		Alto riesgo	Bajo riesgo
FILOGENÉTICA	Alto riesgo	16, 18, 26, 31, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 82	70
	Bajo riesgo	73	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81, CP6108

(Muñoz, N et al N Engl J Med. 2003;348(6):518-27)

1.2. MÉTODOS DE DETECCIÓN DE LA INFECCIÓN DE VPH

❖ Métodos moleculares

La mayor parte de los métodos de identificación directa de infección por VPH están basados en la detección del genoma del virus. De manera ideal, un método para la detección del ADN de VPH debe ser capaz de detectar, identificar y cuantificar la

presencia de múltiples tipos de VPH. Debe además ser un método que pueda realizarse con facilidad, alta reproducibilidad y elevada especificidad y sensibilidad.

Actualmente, la tecnología disponible para la detección molecular del ADN viral, consiste en sistemas de hibridación directa en soporte sólido (hibridación *in situ*, Southern blotting), hibridación en soporte líquido (captura de híbridos) y los métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), utilizando oligonucleótidos sintéticos específicos y/o consenso para su aplicación en métodos "in house" y comerciales³.

El método de captura de híbridos, comercializado por la empresa *Digene Corporation*, utiliza la metodología *Hybrid Capture® (hc)* que está disponible en dos formatos. El formato *hc2 HPV DNA Test* incluye dos mezclas de sondas, una para la detección de 13 tipos de VPH de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) y otra para la detección de 5 tipos de bajo riesgo (6,11, 42, 43, 44). El ensayo puede realizarse con la sonda de bajo riesgo y/o de alto riesgo. Por otro lado, el formato *hc2 High Risk DNA Test* incluye sólo la mezcla de sondas para la detección de los 13 tipos de VPH de alto riesgo. Este método ha sido aprobado por la FDA en 2003. La sensibilidad de la técnica es de 1 pg de ADN de VPH-16 clonado por ml de muestra, lo que equivale a 100.000 copias por ml de muestra ó 5.000 copias por ensayo. El límite de detección para los dieciocho tipos de VPH incluidos en las sondas de alto y bajo riesgo, según las instrucciones del fabricante, varía entre 0,62-1,39 pg por ml de muestra, con un valor promedio de 1,09 equivalente a 109.000 copias⁴

Los sistemas de PCR se diferencian según el diseño del sistema de amplificación, en función de que detecten tipos específicos, o bien aquellos capaces de identificar un amplio número de tipos, denominados de amplio espectro. Las PCR específicas de tipo, utilizan cebadores que han sido diseñados para detectar un tipo determinado de VPH, por consiguiente, la detección de diferentes tipos implica la realización de múltiples reacciones de PCR. Los diseños de PCR múltiple (múltiples cebadores específicos de tipo en una única reacción) simplifican la realización de la técnica, pero la estandarización del método suele ser complejo. Los sistemas de PCR de amplio espectro, son los más utilizados en la detección de VPH y la mayoría están diseñados en la región L1, dado que es una de las regiones más conservadas dentro del genoma de los VPHs.

La determinación de la carga viral se ha convertido en una necesidad debido a que los diferentes estudios realizados indican que un alto número de copias de ADN viral, o al menos de VPH del tipo 16, está relacionado con el incremento en el riesgo del desarrollo de una lesión cervical asociada a VPH. Actualmente, no existe un consenso sobre cuál de los métodos disponibles es el más exacto para la cuantificación de ADN viral en una muestra, pero la metodología que se desarrolla con mayor rapidez y tiene importantes ventajas frente al resto es el método de PCR en tiempo real.

❖ **Detección de anticuerpos**

Los métodos serológicos de VPH no se utilizan en el diagnóstico habitual. Hasta el momento no hay ningún método comercial validado. Las limitaciones de los métodos serológicos en el estudio de la infección por VPH, desde el punto de vista clínico, están asociadas con la gran variedad de tipos, con las reacciones cruzadas que existen entre diversos tipos y la respuesta inmunológica variable (la ausencia de anticuerpos no implica, como en otras infecciones víricas, la ausencia de infección). Hasta el momento, todos los métodos serológicos descritos son de diseño "in house" y se realizan en un número limitado de laboratorios.

Algunos de estos ensayos se basan en la utilización de “virus-like particles” (VLPs), partículas originadas por el autoensamblaje de la proteína L1 ó L1/L2, que sirven como antígeno unido a soportes sólidos para detectar los anticuerpos presentes en el suero frente a las proteínas estructurales. Otra estrategia establece el uso de proteínas recombinantes y péptidos sintéticos de VPH, como antígenos. La técnica ELISA con antígenos VLP es específica de tipo y la más frecuentemente utilizada. Sin embargo, la sensibilidad de la técnica varía en función del antígeno y el protocolo utilizado⁵. El desarrollo de nuevos métodos en formato múltiple (Luminex), es una tecnología que permitirá la detección de anticuerpos frente a diferentes tipos de VPH simultáneamente. Asimismo, se han desarrollado sistemas de detección de anticuerpos neutralizantes, basados en técnicas de cultivos celulares y biología molecular⁶.

2. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES POR VPH Y RIESGO DE CARCINOMA CÉRVICO UTERINO Y OTROS TUMORES ANO-GENITALES.

Francesc Xavier Bosch José. Servei d'Epidemiologia i Registre del Càncer, Institut Català d'Oncologia, Hospital Durán i Reynals.

2.1. INTRODUCCIÓN

El virus del papiloma humano (VPH) representa una de las infecciones de transmisión sexual más común, y no obstante, es todavía poco conocida. La familia de VPH cuenta con más de 150 tipos virales que, en relación a su patogenia oncológica, se clasifican en tipos de alto y de bajo riesgo oncológico. El paradigma de los primeros lo constituyen el VPH 16 y 18 y el de los segundos el VPH 6 y 11. Las infecciones por tipos de alto riesgo siguen predominantemente un curso silente, tienden a establecer infecciones persistentes y generan alteraciones citológicas características englobadas mayoritariamente en el grupo de Neoplasia Cervical Grado 1 (CIN 1) o lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL). En una proporción menor, las infecciones por VPH de alto riesgo pueden inducir lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (CIN 2/3, HSIL) y cáncer cervical. Algunos de los tipos virales de alto riesgo están también asociados a tumores en otras localizaciones ano-genitales. Una fracción considerable de las infecciones por VPH es autolimitada, particularmente las que se asocian a variaciones morfológicas del tipo de CIN 1/2. Los VPH de tipo 6 / 11 rara vez se encuentran en lesiones neoplásicas y cursan predominantemente con infecciones clínicamente visibles denominadas condilomas acuminados. Ocasionalmente las infecciones por VPH se transmiten de la madre al recién nacido abocando a infecciones del tracto respiratorio superior y ocasionan una rara entidad clínica denominada papilomatosis laríngea.

2. 2. EL IMPACTO NUMÉRICO DE LAS INFECCIONES POR VPH

Es difícil establecer estimaciones del volumen de mujeres portadoras de infecciones ocultas por VPH y del espectro de lesiones asociadas. Mediante técnicas de hibridación molecular de alta sensibilidad (por ejemplo, PCR específicas de tipo), una aproximación plausible de la prevalencia de ADN de VPH en la población femenina oscila entre el 5 y 10% en los países desarrollados y en cifras ligeramente superiores al 15% en los países en vías de desarrollo⁷. Para la población de los 25 países integrantes de la comunidad europea en 2005, las cifras estimadas de la población a riesgo sería de 195 millones de mujeres mayores de 15 años, de ellas 15,5 millones serían portadoras de VPH, 2 millones de mujeres tendrían condilomas acuminados, 2 millones con lesiones LSIL, 95.000 mujeres con HSIL y entre ellas se generarían 33.000 casos nuevos de carcinoma invasor (cerca de 60.000 en toda Europa). En otros parámetros, y en una aproximación muy cruda, podríamos estimar que aproximadamente 20 millones de mujeres mayores de 15 años de los 195 millones censados en la Unión Europea (10,3% de la población en este grupo de edades) tienen, en un momento determinado, una afección genital, clínica o subclínica, atribuible a infecciones por VPH o a alguna de sus secuelas neoplásicas.

En la población española, las estimaciones generadas a partir de muestras poblacionales de la región de Barcelona indicarían un rango en la prevalencia de ADN viral del 2-5%, lo que correspondería a unas 350.000-900.000 mujeres portadoras. Entre 175.000 y 350.000 mujeres serían portadoras de condilomas acuminados, un número equivalente serían portadoras de LSIL y existirían entre 8.500 y 9.000 casos de mujeres con HSIL.

Para el año 2002, en España, se estima una incidencia de carcinoma invasor de 2.103 casos nuevos y una mortalidad aproximada de 739 casos por año.

2.3. LA HISTORIA NATURAL DE LA INFECCION POR VPH

Tanto la mujer como el hombre pueden ser portadores asintomáticos y vehículos de la infección genital por VPH. La transmisión se produce por contactos sexuales y los órganos más susceptibles de infección con potencial de iniciar una transformación neoplásica son el cuello uterino (zona de transición) y la línea pectínea del canal anal. Las infecciones por VPH son frecuentemente en sabana, en cuyos casos el ADN viral puede recuperarse del cuello uterino, vulva, vagina, canal anal, pene y escroto. Socialmente pueden identificarse grupos de alta prevalencia en la población de prostitución, en la población reclusa asociada al consumo de drogas y en los grupos infectados por el VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana).

La prevalencia de ADN de VPH esta asociada a la edad. Típicamente la prevalencia es más alta en las edades inmediatas al inicio de las relaciones sexuales y responden al patrón de comportamiento sexual de la comunidad. En las poblaciones liberales donde el número de compañeros sexuales distintos y ocasionales es elevado, la prevalencia puede ser tan elevada como del 30-40 % en los grupos de 15-25 años de edad. Este primer pico de prevalencia va seguido por una disminución muy marcada de modo que en las edades intermedias (25-40 años) la detección viral se estabiliza a niveles entre el 3 y el 10 %. Esta fracción prevalente se interpreta como medida indirecta del grupo de mujeres portadoras crónicas de la infección viral, y el grupo de alto riesgo para la progresión neoplásica. En algunas poblaciones, y en los análisis ajustados de revisión de la literatura⁷, se ha observado un segundo pico de prevalencia en las mujeres post-menopáusicas cuya interpretación es todavía objeto de investigación. La curva de prevalencia específica por edad es consistente con la incidencia específica por edad aportada por los estudios de cohortes⁸. En relación a la menor probabilidad de nuevas infecciones en este grupo de edad, este segundo pico podría reflejar la reactivación de una infección latente que hubiera pasado indetectable en el curso de las edades intermedias de la vida, y que se hace aparente asociada a la reducción fisiológica de la inmunidad natural en las mujeres de edad avanzada. La resolución espontánea de la infección parece ofrecer un cierto grado de protección frente a re-infecciones por el mismo tipo de VPH, habiéndose descrito (en pocos estudios) un cierto grado de inmunidad cruzada entre tipos virales. Los determinantes conocidos de la progresión neoplásica son el tipo viral, la persistencia de la infección en exámenes repetidos y, probablemente, la carga viral por unidad celular. Las infecciones por VIH constituyen un factor de riesgo para la infección y para la progresión neoplásica, en particular en los periodos que cursan con inmunosupresión. Factores ambientales adicionales de progresión son la utilización prolongada de anticonceptivos orales, la alta paridad y el tabaquismo. Factores posibles son la coinfección por otras enfermedades transmitidas sexualmente, en particular por *Chlamydia Trachomatis* y por el virus de Herpes simplex tipo 2.

La distribución característica por edades es informativa en relación a las posibilidades de intervención preventiva. Las vacunas profilácticas deberían utilizarse de forma prioritaria en los grupos de edades previos al grueso de las infecciones, cuando la mayor parte de las mujeres no han estado expuestas a las infecciones por VPH. La eficacia de la vacunación debería disminuir con la edad, en función del ritmo de exposición a VPH 16 y 18 y el envejecimiento de la respuesta inmunitaria.

En algunos estudios de cohorte se ha estimado que la probabilidad acumulativa de una infección por uno o ambos tipos de VPH (16/18) en un país de alto riesgo como

Colombia oscila entre el 20-25%. La prevalencia de una o ambas infecciones en una muestra de la población general del área de Barcelona con citología normal es del 1%. La implicación práctica es que la mayoría de la población (75-80% en Colombia y probablemente > 80% en España) permanece susceptible a las infecciones por alguno de estos dos tipos y son por tanto candidatas a la protección ofrecida por la vacunación. En las poblaciones norteamericanas y probablemente también en las poblaciones europeas, la segunda moda en la prevalencia de ADN de VPH puede traducir en parte nuevas exposiciones generadas en los grupos de edad intermedios en relación probable a la tasa de divorcios y nuevas parejas en los años siguientes a la etapa fértil y procreativa de la vida.

Las características de la historia natural de la infección por VPH están también relacionadas con el tipo viral. El grupo de VPHs asociados a alto riesgo neoplásico (unos 15 tipos virales) tienden a establecer infecciones persistentes y a progresar con mayor frecuencia que los tipos de riesgo bajo. La duración media estimada de las infecciones por virus de alto riesgo es de 8-12 meses. Las infecciones por VPH 16 o 18 tienden a persistir por periodos mas prolongados entre 16-24 meses. Los estudios de cohortes con seguimientos sistemáticos prolongados (10+ años) han definido diferencias en la capacidad de progresión a HSIL/CIN3 asociadas al tipo viral. En el estudio de Guanacaste en Costa Rica, las infecciones por VPH 16 y 18 progresaron a lesiones de CIN 3+ en un 17.2% y 13.6% respectivamente mientras que las infecciones por otros tipos virales de alto riesgo (utilizando la prueba de captura de híbridos de segunda generación, *Digene Corporation* (HC2®) positivos y tipos distintos del 16 o 18) progresaron en un 3.0%. Las diferencias son estadísticamente significativas. Las mujeres negativas para VPH progresaron a CIN 3+ en un 0.8%⁹. Estas observaciones han sido confirmadas por otros estudios en países desarrollados¹⁰ y sugieren un potencial oncogénico significativamente superior de los VPH 16 y 18. Las implicaciones clínicas de estos hallazgos son todavía inciertas.

2.4. EL IMPACTO NUMÉRICO DE LOS TUMORES GENITALES FEMENINOS

Los tumores del tracto genital femenino representan una quinta parte de los tumores de la mujer en las estimaciones mundiales. El tumor más frecuente es el de cáncer de cuello uterino (11.6%), seguido del cáncer de ovario (4.3%), endometrio (3.7%), y de los cánceres de vagina y vulva. Aproximadamente la mitad de los casos fallecen a consecuencia de la enfermedad¹¹.

En España disponemos de estimaciones de la incidencia de cáncer para el periodo 1993-1996. Este análisis ha sido realizado integrando datos de los 9 registros de cáncer poblacionales (incidencia) y datos del Instituto Nacional de Estadística (censo y mortalidad). Según esta estimación, la incidencia global de cáncer para las mujeres fue en este periodo de 55.480 casos nuevos por año (tasa ajustada de 161,50 casos por 100.000 mujeres por año) de los que 13.490 corresponderían a cáncer de mama (24.3% de los casos en mujeres; tasa ajustada de 44,6 casos por 100.000 por año) 3.230 casos a cáncer de endometrio (5.8%; tasa ajustada de 9,7 por 100.000 por año), 2.863 a cáncer de ovario (5.2%; tasa ajustada de 12,1 por 100.000 por año) y 1.408 a cáncer de cuello uterino (2.5%; tasa ajustada de 5,3 por 100.000 por año)¹².

Las tendencias temporales en la mortalidad indican que, en la mayor parte de los países desarrollados, la mortalidad atribuible al cáncer de cuello uterino desciende de forma sostenida desde, prácticamente, la segunda mitad del siglo. Un análisis por grupos histológicos de los datos de 62 Registros de Tumores de 24 países durante el periodo 1973-1991 (incluyendo cerca de 180.000 casos) concluyó que el incremento observado en la incidencia en algunos países era atribuible en gran parte al subgrupo

de adenocarcinomas y carcinomas adeno-escamosos, pero no al grupo mayoritario de los carcinomas escamosos. Esta observación ha sido confirmada en otros estudios específicos^{13,14}. Los adenocarcinomas, por un crecimiento frecuente en el canal endocervical, escaparían más fácilmente al muestreo con espátula, tal y como se realiza habitualmente en los programas de cribado y a la lectura citológica¹⁵. El aumento de las tasas de mortalidad reflejaba además insuficiencias concretas de los programas de cribado en estos países.

En términos de incidencia, el carcinoma cervical es el cuarto más frecuente en Europa mientras que en términos de mortalidad es el séptimo. Esta diferencia refleja de forma indirecta la capacidad del cribaje para la realización de diagnósticos precoces y de tratamientos curativos.

Las tendencias temporales en la mortalidad por cáncer cervical por grupos de edad en algunos países, sugiere la relativa pobre sensibilidad del cribado convencional en las edades avanzadas. En los datos españoles las tendencias recientes de la mortalidad sugieren un aumento en todos los grupos de edad. Sin embargo, cuando estas tasas se corrigen por las diferencias en la codificación de los certificados de defunción por neoplasias uterinas en el periodo y en particular por la disminución de las certificaciones como útero no especificado, se obtienen descensos en la mortalidad en todos los grupos de edad. Es importante seguir monitorizando la tendencia en la incidencia del cáncer cervical en mujeres jóvenes. Algunos registros españoles (Zaragoza) han comunicado tendencias crecientes en la incidencia en mujeres 20-34. El impacto de la migración de mujeres jóvenes procedentes de países sin experiencia de cribado y eventualmente en búsqueda de tratamiento puede alterar de forma importante este importante parámetro.

2.5. LAS INFECCIONES POR VPH Y EL RIESGO SUBYACENTE DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO

Los estudios epidemiológicos o clínicos que han incorporado técnicas de biología molecular detectan determinados tipos oncogénicos o de alto riesgo de VPH en prácticamente el 100% de los cánceres cervicales cuando la muestra es adecuada y la tecnología de detección viral es de alta sensibilidad. Formalmente ha llegado a descartarse la existencia de cánceres cervicales no asociados a VPH^{4,16}. Igualmente, el ADN viral se detecta en la mayoría (70-90%) de las lesiones precursoras o HSIL¹⁷ y, en una menor proporción (50-70%), en las LSIL¹⁸. Las HSIL incluyen a las llamadas neoplasias cervicales intraepiteliales o CIN 2 (displasia moderada) y CIN 3 (displasia grave y carcinoma in situ). Las LSIL incluyen los cambios citológicos o histológicos característicos de la infección VPH y CIN 1 o displasia leve. Estas últimas lesiones contienen en su mayor parte virus de bajo riesgo, razón por la que raramente van a progresar. Finalmente, en la primera de las clasificaciones citológicas de Bethesda se definió una categoría de lesiones citológicas de naturaleza incierta (ASCUS y AGUS – Células Escamosas de Significado Incierto -) en las que la detección de VPH es cercana al 50% en una lectura citológica experta. La variabilidad en las cifras encontradas en la literatura es en gran parte atribuible a la dificultad en reproducir el diagnóstico citológico en programas poblacionales que incluyen múltiples lectores y grandes volúmenes de citologías.

Los estudios de casos y controles de carcinoma invasor indican riesgos relativos (factor multiplicador de la probabilidad de enfermar sobre una probabilidad de referencia) superiores a 50 para la detección de ADN de VPH y riesgos entre 100 y 200 para los tipos 16 y 18. En algunos estudios estas cifras alcanzan valores superiores a los 500. Las fracciones de cáncer cervical atribuibles al VPH (proporción

de casos en una población en los que el VPH está considerado como un agente causal) calculadas a partir de estos estudios oscilan alrededor del 90-95%. Las asociaciones observadas entre la infección por VPH y el cáncer de cuello uterino están entre las más fuertes de las identificadas en cancerología humana, existiendo un consentimiento creciente en calificarlas como causa necesaria (ausencia de enfermedad en ausencia de infección) e insuficiente (presencia de infección sin presencia de enfermedad)¹⁹.

En un grupo de estudios caso-control completados en diferentes países coordinados por la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer, en los que se incluyen datos del territorio español, el riesgo global de cáncer de cuello uterino asociado a la detección de VPH en células cervicales fue de 91.4 (95% IC:71,2-117,4). Los datos fueron muy consistentes a través de todos los estudios. Datos similares con un riesgo de 81.27 (95% IC: 42,04-157,11) fueron observados para los tumores de cuello uterino con histología de adenocarcinoma^{4,20}.

El riesgo estimado para los tipos VPH 16 y 18 es extraordinariamente elevado. Los riesgos estimados para los restantes VPH de alto riesgo estadísticamente no difieren significativamente del riesgo estimado para VPH 16. Esta observación sugiere que el pronóstico de una infección persistente con cualquiera de estos tipos es equivalente. Las observaciones recientes de un potencial de progresión superior para las infecciones persistentes por VPH 16 / 18 podrían abocar a la recomendación de realizar tests tipo específico para el seguimiento de las pacientes con diagnósticos de VPH positivos¹¹.

2.6. VPH Y OTROS CÁNCERES ANO-GENITALES

La tecnología para detectar marcadores de exposición a VPH y la descripción de nuevas familias de VPH ha permitido estudiar la presencia viral en muestras de tejido neoplásico de localizaciones múltiples. La presencia de ADN de los tipos fuertemente asociados a cáncer de cuello uterino se encuentra en cifras superiores al 85% en los tumores del canal anal²¹. Esta localización anatómica incluye una región de transición epitelial semejante a la observada en el cuello uterino. Algunas comparaciones basadas en registros de tumores han estimado que la incidencia de cáncer de canal anal en varones homosexuales es semejante a la incidencia estimada del cáncer de cuello uterino en poblaciones no protegidas por programas de cribado.

Los cánceres de vulva parecen responder a dos modelos etiológicos. El cáncer de vulva de la mujer menor de 50 años estaría etiológicamente ligado al VPH, presentaría morfología basaloide o verrucosa, cursaría con lesiones coexistentes de neoplasia vulvar intraepitelial (VIN) de alto grado y presentaría los factores de riesgo epidemiológicos característicos del cáncer cervical (promiscuidad sexual, edad joven de inicio de relaciones sexuales, antecedentes de otras ETS y antecedentes de citología anormal). El cáncer de vulva de la mujer de edad superior a los 50 años sería en una proporción importante independiente de la infección viral, estaría asociado a mutaciones de p53 y cursaría sin coexistencia de lesiones VIN. La histología de estos casos correspondería predominantemente al carcinoma escamoso queratinizante. La fracción de casos de cáncer de vulva atribuible al VPH estaría entre el 30 y 70% de casos, con estimaciones recientes del 50%²².

El cáncer de pene muestra marcadores virales en un 70-80% de los casos y el cáncer de vagina en un 40-50% de los casos. Estas estimaciones están en general basadas en pocos casos, con tecnología de detección viral variable y en la mayor parte de los casos en ausencia de controles adecuados.

El VPH está también implicado en la etiología de una fracción de los casos de cáncer de la cavidad oral y orofaringe. La evidencia es todavía inestable, pero los estudios más recientes sugieren que la intervención viral estaría predominantemente focalizada en los tumores de la amígdala y del anillo de Waldeyer, con poca implicación en los tumores escamosos del resto de la cavidad oral.

En todas estas localizaciones la predominancia es del VPH 16 traduciendo su mayor potencial de persistencia y de progresión. Eventualmente, el impacto de una vacunación VPH 16 y 18 se extendería a otras neoplasias.

En conclusión, la identificación de la etiología viral del cáncer de cuello uterino y de los principales elementos de la historia natural y de la patogénesis ha abierto opciones nuevas para la prevención secundaria y ofrecen por primera vez en cancerología opciones de prevención primaria^{23, 24}.

3. LA INFECCIÓN POR VPH EN POBLACIÓN GENERAL Y DE ALTO RIESGO DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO EN ESPAÑA

Julia del Amo Valero. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.

En España son pocos los trabajos sobre la epidemiología de la infección por VPH, realizados en Barcelona, Madrid y Alicante, principalmente, y en menor medida en Oviedo y Zaragoza. Estos estudios se han realizado en diferentes poblaciones y momentos y con diferentes estrategias de muestro, por lo que su interpretación y generalización debe de tener en cuenta potenciales sesgos de selección y de información.

3.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR VPH EN MUJERES DE LA POBLACIÓN GENERAL EN ESPAÑA

Los primeros trabajos de prevalencia de infección por VPH en España se publican a principios de los 90. En 1992, Múgica-Van Herckenrode et al.²⁵ encuentran una prevalencia de VPH de alto riesgo del 17% (IC95%: 14%-19%) en 1178 mujeres con citologías normales en el País Vasco, siendo los tipos 16 y 18 los más frecuentes. Muñoz et al.²⁶ publican en 1996 los resultados de prevalencia de 810 mujeres con citología normal y que acudían a un centro sanitario en España, Colombia, y Brasil. La prevalencia total de VPH fue del 10,5 %, pero fue mayor en las áreas con alta incidencia de cáncer cervical (17 % Brasil y 13 % Colombia) que en España (4,9 %).

En España, el único estudio realizado en una muestra de base población, realizado por de Sanjose et al.²⁷, en 2003, en una muestra aleatoria de 973 mujeres adultas de población general de 4 barrios del Área de Salud de la Costa de Poniente del área metropolitana de Barcelona entre octubre 1998 y junio 2000. Este trabajo estima una prevalencia de VPH en población general del 3,4% (IC95%: 2,3-4,5), siendo una de las más bajas de Europa, en concordancia con las bajas tasas de cáncer cervical del país. De Sanjose et al. identifican como factores de riesgo para la infección por VPH en el análisis multivariante haber nacido fuera de España (OR=8,1; IC95%:1,9-33,5), estar divorciada (OR=6,7; IC95%:1,9-24,3), haber tenido más de 5 parejas sexuales a lo largo de la vida (OR=2,6; IC95%:1,0-6,5) y fumar marihuana (OR=5,2; IC95%:1,2-21,7), e identifican como factores protectores el uso sistemático del preservativo con la pareja regular (OR=0,14; IC95%:0,02-1,0). La prevalencia de VPH era más alta en las mujeres más jóvenes (7% en menores de 25 años frente a 3% en mujeres de 25-34 años) aunque estas diferencias no alcanzan significación estadística. No obstante, el patrón decreciente a mayor edad coincide con la distribución etaria de la prevalencia de VPH descrita ampliamente en la literatura científica. Se observa una tendencia decreciente en función del nivel de formación alcanzado; a menor nivel de estudios mayor prevalencia de VPH, pero las diferencias tampoco alcanzan significación estadística. La distribución de subtipos de VPH entre las muestras positivas señala al VPH16 como el más frecuente (20,7%), seguido de las infecciones duales por 31 y 51 (13,8%) y del VPH 51 (10,3%) (Tabla 3.1).

Font et al.²⁸, en 2004, en una muestra consecutiva de 1383 mujeres atendidas en 11 centros de planificación familiar del área metropolitana de Barcelona entre Octubre de 1999 y Octubre de 2001, seguidas durante 3 años, encontraron una prevalencia estable de 8,3%- 9,2% en un periodo de 3 años en 1383 mujeres, de las que el 96% eran españolas. En el análisis multivariante se identifica una mayor prevalencia de VPH en mujeres con más de una pareja sexual (OR=1,78; IC95%:1,04-3,05) y un riesgo tres veces mayor en aquellas solteras (OR=2,55; IC95%:1,04-6,26), separadas o viudas (OR=2,70; IC95%:1,15-6,34) comparadas con las casadas (OR=1). Aunque

se observa una tendencia descendente de la prevalencia por edad en el análisis univariante que es estadísticamente significativa ($p=0,04$), estas diferencias desaparecen en el análisis multivariante (Tabla 3.1).

Puig et al.²⁹, en 2005, encuentran una prevalencia del 10,6% de infección por VPH en 298 mujeres de una red de centros urbanos de detección precoz de cáncer de Zaragoza en el 2002. En este estudio se excluyeron a las mujeres con citología anormal en los 6 meses previos y se identificaron como factores predictores de infección por VPH el número de compañeros sexuales en el último año y la frecuencia de relaciones sexuales vaginales en el último año (Tabla 3.1).

En un estudio de 1011 mujeres realizado mediante muestreo consecutivo en un Centro de Planificación Familiar de Alicante entre mayo 2003 y enero 2004, González et al.³⁰ encontraron una prevalencia global del 10% (IC95%:8,2-12), siendo de 8,2% (IC95%:6,43-10,26) en españolas, de 27,5% (IC95%:14,60-43,83) en colombianas, de 23,1% (IC95%:8,97-43,64) en ecuatorianas y de 22,7% (IC95%:7,82-45,37) en mujeres de otros países latinoamericanos. Los factores de riesgo para la infección a VPH en el análisis multivariante en este estudio fueron ser de origen latinoamericano (OR=3,29; IC95%:1,17-9,19) y tener más de 3 parejas sexuales a lo largo de la vida (OR=3,27; IC95%:2,11-5,08). Si bien en el análisis univariante se identificaron como factores de riesgo la edad de la primera relación sexual (menor de 17 años), acudir por primera vez a la consulta y haberse realizado la prueba de VIH, estas asociaciones desaparecen al ajustar por el país de origen de las mujeres. No se observa la tendencia decreciente de la prevalencia por edad descrita en otros trabajos, aunque estratificando por resultado citológico se observa como entre las mujeres con citología normal, aquellas de menos de 24 años tienen prevalencias de infección por VPH mayores. Los tipos más comunes en mujeres con citologías normales fueron el VPH18 (20%), VPH16 (14%) y VPH33 (11%) (Tabla 3.1).

Ortiz et al.³¹, en 2006, en un trabajo multicéntrico con 1 889 mujeres de cinco centros clínicos en Alicante y Madrid estudian la prevalencia global y tipo-específica de VPH y la distribución de variantes de VPH16. Las poblaciones de estudio son tanto mujeres de población general como mujeres con mayores prácticas sexuales de riesgo como el colectivo que ejerce la prostitución y las mujeres reclutadas en prisión. Los autores analizan la distribución de 75 muestras de VPH-16 y encuentran que, si bien el 79% eran variantes europeas, se detectaron variantes Asia-Americanas (AA) en un 16%, un 4% de variantes Africanas A₁ y un 1,3% de variantes Africanas A₂.

Para conocer la incidencia de la infección por VPH es preciso realizar estudios de cohortes, que también permiten establecer la persistencia y la aclaración de la misma. Dada su dificultad, existe un menor número de trabajos de este tipo. De nuevo, el muestreo en estas poblaciones puede ser probabilístico y de base poblacional, lo que añade mayor dificultad y restringe todavía más el número de trabajos. La mayoría de los trabajos han utilizado muestras de conveniencia desde dispositivos sanitarios y/o universidades que han permitido seguir a las mujeres a lo largo del tiempo.

Apenas existen estudios de seguimiento que permitan estimar tanto la incidencia como la tasa de aclaramiento en mujeres en España. Font et al.²⁸ en la muestra de 1383 mujeres atendidas en 11 centros de planificación familiar del área metropolitana de Barcelona previamente descrito, encuentran una incidencia de nuevas infecciones del 2% anual a lo largo de un seguimiento de 3 años. El 50% de las mujeres VPH positivas a la entrada aclaró su infección a los 367 días. González et al.³⁰, en mujeres que acuden a un centro de planificación familiar en Alicante, encuentran una incidencia anual de 3 por 100 mujeres-año (IC 95%:2,04-4,46) y una tasa de aclaración similar a la arriba descrita.

Tabla 3.1. Estudios de prevalencia de VPH realizados en población general en España

Autores	Muestreo y ámbito	n	Técnica diagnóstica	Prevalencia VPH	Factores de riesgo identificados	Tipos más frecuentes
Múgica-Van Herckenrode et al, 1992	Mujeres con citología normal en CPF ¹ País Vasco	1178	Slot-blot hybridization y PCR	17%	ND ²	6, 11, 16, 18
Muñoz et al, 1996	Mujeres con citología normal en centro sanitario en 9 provincias españolas	810	PCR	4,9%	-Infección por Clamydias -Nivel socio-económico -Nº parejas sexuales	ND ²
De Sanjosé et al, 2003	Muestreo aleatorio de población general de Barcelona	973	PCR	3%	- País de origen -Estar divorciada -Tener más de una pareja sexual -Fumar cannabis o derivados	16, 31, 35
Font et al, 2004	Muestreo sistemático de CPF ¹ Barcelona	1383	Captura de híbridos II y PCR	8,3-9,2%	-Estado civil -Compañeros sexuales -Paridad -Resultado citológico	ND ²
Puig et al, 2005	Muestreo consecutivo en centros de diagnóstico precoz de cáncer de cervix y consulta de anticoncepción en Zaragoza	298	PCR	10,6%	-Nº parejas sexuales/mes en el último año -Frecuencia de relaciones sexuales vía vaginal/mes en el último año	ND ²
González et al, 2006	Muestreo consecutivo de CPF ¹ de Alicante	1011	Captura de híbridos II y PCR	10%	-País de origen -Nº parejas sexuales -Resultado citológico	16, 18

¹ Centro de Planificación Familiar

² ND: No disponible

3.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR VPH EN MUJERES DE LA POBLACIÓN DE RIESGO EN ESPAÑA: MUJERES INGRESADAS EN PRISIÓN Y MUJERES QUE EJERCEN LA PROSTITUCIÓN

En España, de Sanjosé et al.³² en una muestra de conveniencia de mujeres ingresadas en régimen preventivo en el centro penitenciario de mujeres de Barcelona entre Febrero de 1996 y Junio de 1996, describieron una prevalencia de VPH del 46% en 157 mujeres, de las que un 56% eran VIH positivas. El VPH16 fue el tipo más común (8,9%), seguido de VPH31 (7,1%); las infecciones múltiples también fueron comunes. Ser VIH-positiva se asoció con una mayor riesgo de infección por VPH, (OR=4,7; IC95%=1,96–11,4), así como haber consumido drogas durante más de 10 años (OR 2,9; IC95%=1,0–8,2), (Tabla 3.2).

González et al.³³ en una muestra de conveniencia de 189 mujeres ingresadas en la prisión de Alicante reclutadas entre Mayo de 2004 y Agosto de 2005, han encontrado una prevalencia de VPH del 29%. El 70% de las mujeres eran españolas y el 17% de las mujeres eran VIH-positivas. En estas mujeres, los factores de riesgo para el VPH en el análisis multivariante fueron la edad, la edad de la primera relación sexual y ser VIH positiva. Las mujeres coinfectadas por el VIH tenían una prevalencia de VPH significativamente mayor (41,4%) que las VIH-negativas (24,6%), manteniéndose esta diferencia en el análisis multivariante ajustando por edad (OR=3,5; IC95%:1,3-9,4) (Tabla 3.2).

Tabla 3.2. Estudios de prevalencia de VPH en España en mujeres en el ámbito penitenciario

Autores	Área geográfica	Tamaño muestral	Técnica diagnóstica	Prevalencia de VPH	Factores de riesgo identificados	Tipos más frecuentes
De Sanjosé et al, 2000	Barcelona	157	PCR	46%	-VIH+ -Consumo de drogas durante más de 10 años	16, 31
González et al, 2005	Alicante	189	Captura de híbridos II y PCR	29%	-VIH+ -Edad -Nº parejas sexuales	ND ¹

¹ ND: No disponible

Touze et al.³⁴ en un estudio realizado en las ciudades de Oviedo y Barcelona, en 177 mujeres que ejercen la prostitución (mayoritariamente latinoamericanas) y 283 mujeres de la población general (el mayor porcentaje eran españolas), de edades comprendidas entre 19-49 años, encontraron prevalencias de 61,6% y 10,2% respectivamente. Además, la prevalencia para los subtipos de alto riesgo (16, 18, 31 y 58) fue también bastante mayor en las mujeres que ejercían la prostitución. Un dato a destacar es que la presencia del subtipo 58, más frecuente en América Latina, representó un 15,3% (IC95%=5,9%–39,8%) de todos los hallados en el conjunto de la muestra (Tabla 3.3).

Del Amo et al.³⁵ en una muestra consecutiva de 734 mujeres inmigrantes que ejercen la prostitución en Madrid, atendidas en el Centro Sanitario Sandoval entre enero y septiembre de 2002, estimaron una prevalencia del 39%. El 89% procedían de América Latina, fundamentalmente de Colombia y Ecuador. La prevalencia de VPH fue significativamente mayor en las mujeres sudamericanas (Colombia 39%, Ecuador 42%, otros países Latinoamericanos 36%) y en las del Este de Europa (61%) en comparación con mujeres de África Subsahariana (29%) y Caribe (24%) (Figura 3.2). Este estudio no incluía mujeres españolas. Se encontró un marcado gradiente inverso de la prevalencia de VPH con la edad de las mujeres y un mayor riesgo en aquellas que habían utilizado anticonceptivos hormonales (Tabla 3.3).

Losana et al.³⁶ han descrito una prevalencia del VPH del 31% en 521 mujeres que ejercen la prostitución, reclutadas en un Centro de Información y Prevención del SIDA (CIPS) de Alicante, estudiadas entre Abril 2003 y Diciembre del 2004. Un 56% de estas mujeres procedían de América Latina, fundamentalmente de Colombia y Ecuador, un 16% de Europa, un 17% de España y un 11% de África/Asia. No existían diferencias estadísticamente significativas entre las prevalencias de infección por VPH entre las mujeres españolas (28%) y las mujeres latinoamericanas (Colombia 34%, Ecuador 34%, otros países latinoamericanos 26%) y de otros países Europeos (32%), aunque la prevalencia era significativamente menor en las procedentes de África Subsahariana (14%). También se observa un marcado efecto de la edad en la prevalencia de VPH y un efecto inverso del tiempo de ejercicio de la prostitución. Se destaca la importancia del comportamiento sexual en el ámbito privado como una vía de infección poco estudiada, al mantener estas mujeres relaciones sexuales no protegidas con las parejas en contraposición con el sexo seguro que mantienen en la mayor parte de sus relaciones sexuales comerciales (Tabla 3.3).

En conclusión, los datos revisados sugieren que la prevalencia de VPH en población general en España es inferior a la de otros países del mismo entorno, identificándose tanto los factores de riesgo descritos en la literatura, como una suave tendencia

decreciente con la edad y un mayor riesgo asociado a un mayor número de parejas sexuales. Como era esperable, los estudios realizados en muestras probabilísticas identifican prevalencias inferiores a las de centros asistenciales, que sobrerrepresentan a las mujeres sexualmente activas. El tipo más frecuente es el VPH16, seguido del VPH31 en el estudio de Sanjosé et al.²⁷ y del VPH18 y el VPH16 en el estudio de González et al.³⁰ Es de destacar que en mujeres procedentes de Latinoamérica residentes en España se ha identificado una elevada prevalencia, similar a las descritas en sus países de origen, y que ésta está asociada a la edad y a los comportamientos sexuales.

En mujeres que ejercen la prostitución, la prevalencia es elevada tanto en españolas como en extranjeras, y está fuertemente asociada a la edad y a las prácticas sexuales. Se destaca la importancia del comportamiento sexual en el ámbito privado como una vía de infección poco estudiada, ya que las trabajadoras sexuales mantienen altos niveles de sexo seguro en las relaciones comerciales. En mujeres en prisión se detecta una elevada prevalencia de VPH asociada fuertemente a la edad y a la coinfección con el VIH.

Tabla 3.3. Estudios de prevalencia de VPH en España en mujeres que ejercen la prostitución

Autores	Muestreo y ámbito	Tamaño muestral	Técnica diagnóstica	Prevalencia VPH	Factores de riesgo identificados	Tipos más frecuentes
Touzé et al, 2001	Muestreo consecutivo en clínica de ETS ¹ en Oviedo	177	PCR	61,6%	ND ²	16,18,31,58
Del Amo et al, 2005	Muestreo consecutivo en un centro de ETS ¹ de Madrid	734	Captura de híbridos II y PCR	39 %	-Edad - País de origen -Uso anticonceptivos orales	ND ²
Losana et al, 2005	Muestreo consecutivo en un centro de ETS ¹ de Alicante	521	Captura de híbridos II y PCR	31%	- Edad -País de origen	ND ²

¹ ETS: Enfermedades de Transmisión Sexual

² ND: No disponible

4. INCIDENCIA Y MORTALIDAD POR CÁNCER DE CÉRVIX EN ESPAÑA

Beatriz Pérez Gómez; Marina Pollán Santamaria. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.

4.1. INTRODUCCIÓN: CÁNCER Y VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

La Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (International Agency of Research on Cancer, IARC) está integrada en la OMS y su finalidad es coordinar y realizar investigación sobre las causas del cáncer en humanos, los mecanismos de carcinogénesis y desarrollar estrategias científicas para el control del cáncer. Entre sus actividades figura la creación de grupos multidisciplinares de expertos que revisan la literatura científica, ponderan el peso de la evidencia que existe sobre la posibilidad de que un agente concreto pueda producir cáncer, y clasifican en mismo de acuerdo con los datos disponibles, publicando sus resultados en monografías específicas. Esta institución evaluó la relación entre el virus del papiloma humano y el cáncer en 1995³⁷, y actualizó dicha valoración en febrero de 2005³⁸. Aunque la monografía que contendrá la reevaluación completa aún no ha sido publicada, sus principales conclusiones son públicas, y están disponibles en la página web de esta institución.

En ellas constatan que, aunque la mayoría de las infecciones por VPH se resuelven antes de 2 años, la infección genital persistente puede conducir a la aparición de cáncer, incluido el cáncer de cérvix. Para la IARC, la evidencia epidemiológica, obtenida a partir de estudios de casos y controles, de cohortes prospectivas y de series de casos, confirma la carcinogenicidad de los tipos 16 y 18 en el cérvix. Hay, además evidencia convincente, procedente de estos tres tipos de estudios, de que la infección con virus de los tipos 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 o 66 puede también conducir a cáncer de cuello uterino. Para el VPH 16, la evidencia también apoya un papel causal en cáncer de vulva, vagina, pene, ano, cavidad oral y oro-faringe, y una asociación limitada con cáncer de laringe y piel periungueal. El VPH 18 también muestra una asociación, aunque limitada, con los tumores en estas localizaciones. Los VPH 6 y 11, que no contribuyen de forma significativa a la aparición de cáncer de cérvix, sí se asocian a cánceres de células escamosas de laringe y a formas muy poco habituales de tumores de vulva, pene y ano. Se reconocen, además, como cofactores las coinfecciones con Chlamydia o VIH, el consumo de tabaco y la paridad elevada (más de tres hijos).

Como conclusión definitiva, el grupo de expertos de la IARC considera que los tipos de VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 66 son carcinógenos para los humanos (Grupo 1), y que otros tipos, incluidos el VPH 6 y el VPH 11, son posibles carcinógenos (Grupo 2B).

Según Parkin et al^{39,40} se podría estimar que en el mundo, para el año 2002, se detectarían 561.100 casos nuevos de cáncer atribuibles a la infección por VPH, y de ellos, el 72% serían por VPH 16 y/o 18. Asumiendo las fracciones atribuibles utilizadas por este autor, las estimaciones de casos incidentes de cáncer para España para 2002 de la IARC⁴¹ para cérvix, boca y faringe, y la distribución de casos de orofaringe, pene, vulva-vagina y ano del registro del País Vasco en 1998-1999, el número de casos de cáncer atribuibles a VPH en España rondaría los 2900, lo que corresponde con un 1,8% del total de los casos de cáncer estimados para nuestro país en 2002.

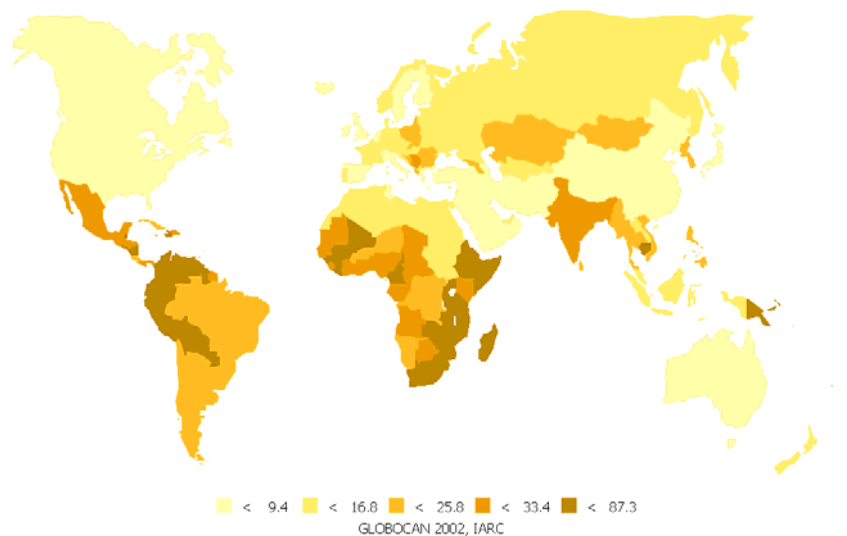
Entre los tumores que se han asociado a este virus destaca, por su frecuencia, el cáncer de cuello de útero, que supondría el 93% del total de los tumores asociados con VPH en mujeres en el mundo y el 88% acumulando ambos sexos. Se considera que el virus del papiloma humano (VPH) es el principal agente causal del cáncer de cérvix¹⁶,

siendo especialmente relevantes los subtipos VPH-16 y 18, a los que se atribuye el 60 y el 15% de los casos respectivamente¹⁹. Como ya se ha comentado, el tabaco⁴² y el uso de anticonceptivos orales⁴³ podrían jugar un papel promotor en las mujeres infectadas. Éste cáncer también se asocia a la coinfección por otros agentes de transmisión sexual⁴⁴, incluido el VIH⁴⁵. Algunos autores sugieren un cierto papel protector para el consumo de folatos y ciertas vitaminas, aunque la evidencia sobre estos aspectos es aún insuficiente⁴⁴.

4.2. INCIDENCIA Y MORTALIDAD POR CÁNCER DE CÉRVIX EN EL MUNDO

El cáncer de cuello de útero o cáncer de cérvix es el segundo tumor en frecuencia en mujeres en el mundo. Se estima que, en conjunto, en 2002 se produjeron 506.983 casos nuevos (9,7% del total de casos estimados para ese año) y 274,000 fallecimientos (9,3% del total de muertes por cáncer). Existe una gran variabilidad en la distribución geográfica de este tumor, mucho más frecuente en países en vías de desarrollo, en donde se diagnostican el 80% de los casos⁴¹.

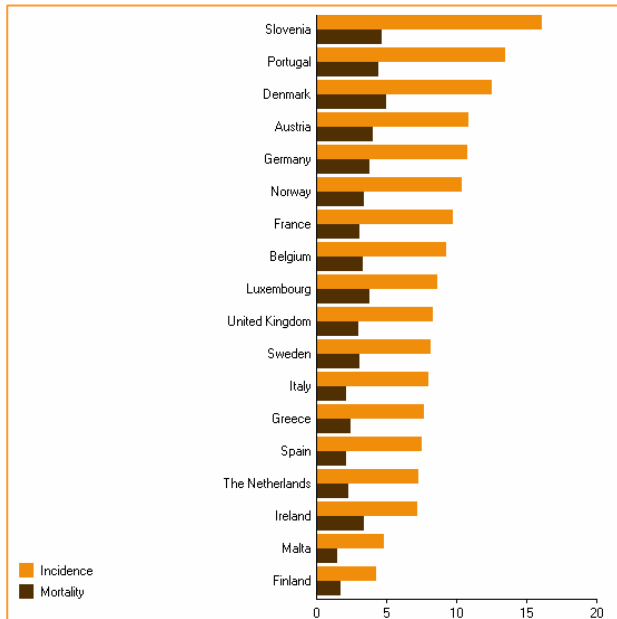
Fig.4.1. Tasas de incidencia de cáncer de cérvix estandarizadas por edad en el mundo. Casos/100.000 hab. Estimaciones 2002⁴¹.



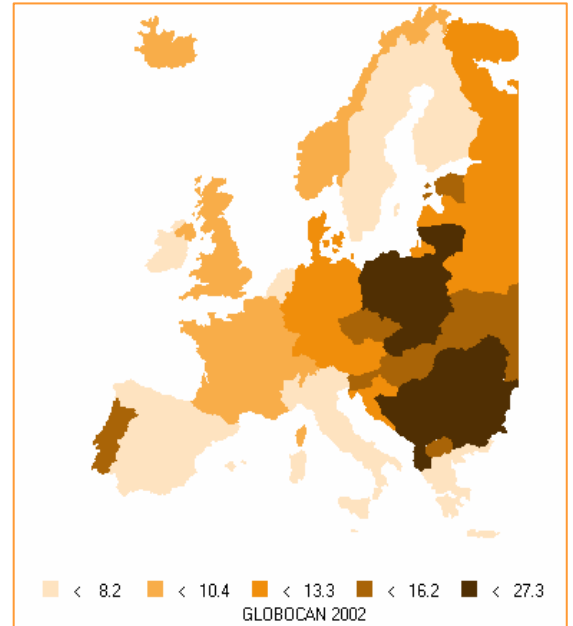
Dentro de Europa, las tasas estandarizadas de incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix son bastante más elevadas en los países de Europa central y del este, mientras que en el sur este tumor tiene mucha menor incidencia⁴¹.

Fig 4.2. Incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix en países europeos. Casos/100.000 hab. Estimaciones 2002⁵.

a) Tasas de incidencia y mortalidad estandarizada por edad



b) Mapa de tasas de incidencia estandarizadas por edad



4.3. INCIDENCIA Y MORTALIDAD POR CÁNCER DE CÉRVIX EN ESPAÑA

En nuestro país no se dispone de información directa sobre el número de casos nuevos que se detectan anualmente al no existir un registro nacional de cáncer. La IARC, utilizando los datos procedentes de los registros poblacionales españoles avalados por ella y cuya información se recoge en sus publicaciones, proporciona estimaciones para España. Según dichas estimaciones, en 2002 se diagnosticaron unos 2103 casos nuevos⁴¹, lo que supone una tasa estandarizada de 7,6 casos por 100.000 mujeres, una de las más bajas de Europa, ocupando el lugar 23º de los 27 países que componen en la actualidad la Unión Europea. Es la séptima localización más frecuente en mujeres españolas.

Fig 4. 3. Incidencia de cáncer en España⁴¹.



De acuerdo con los últimos datos disponibles de mortalidad procedentes del Instituto Nacional de Estadística (INE), en 2004 se registraron 538 fallecimientos por cáncer de cérvix, lo que supone una tasa ajustada por edad de 2 muertes por 100.000 mujeres, con una edad media de defunción de 60,5 años⁴⁶. Este tumor fue responsable del 1,5% de los fallecimientos por cáncer y un 0,3% del total de las muertes en mujeres. De acuerdo con las cifras de mortalidad del GLOBOCAN para 2002 en los países europeos, España también ocupa el lugar 23º de los 27 países que componen en la actualidad la Unión Europea.

La prevalencia estimada a los 5 años para nuestro país es de 8306 enfermas⁴¹, y según las últimas estimaciones disponibles, el pronóstico de estos cánceres es relativamente bueno en España, con supervivencias relativas a los cinco años ajustadas por edad, para casos diagnosticados entre 1990 y 1994, del 69%⁴⁷.

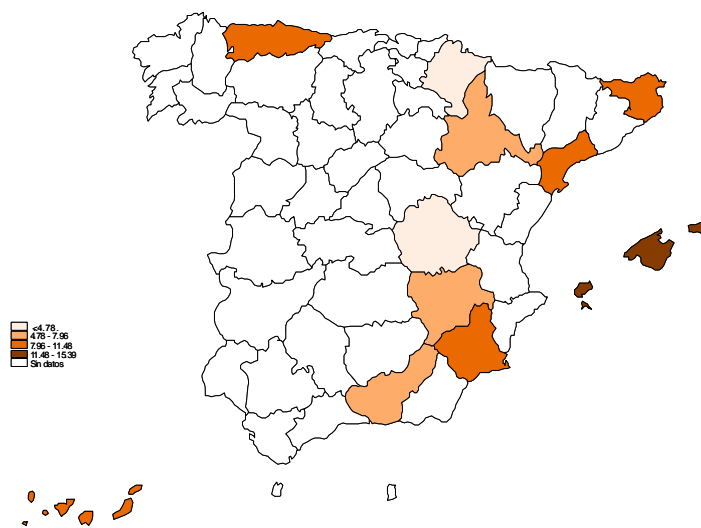
La distribución geográfica del tumor dentro del país tampoco es homogénea. De acuerdo con los datos de incidencia de los registros españoles disponibles, la incidencia de cérvix es más alta en Mallorca, Tarragona, Asturias y Canarias, mientras que Cuenca y Navarra presentan tasas sensiblemente inferiores⁴⁸. Mallorca tiene una tasa 3,5 veces mayor que Cuenca.

Tabla 4.1. Casos y tasas de incidencia (casos/100.000) en los registros de cáncer incluidos en Cancer Incidence in Five Continents VIII (1993-1997)⁴⁸.

	Casos	Tasa estandarizada (Pob. europea)	Escamoso (%)	Adeno- carcinoma (%)
Albacete	60	6,91	60	22
Asturias	277	10,61	77	14
Canarias	198	10,41	67	14
Cuenca	26	4,34	73	23
Girona	81	9,31	67	17
Granada	162	7,96	69	21
Mallorca	198	15,39	83	12
Murcia	194	9,56	76	14
Navarra	72	4,78	74	18
Tarragona	174	11,48	76	15
Zaragoza	168	7,18	70	15

Como ocurre en otros países, la mayoría de los tumores de cuello uterino en los registros españoles son carcinomas de células escamosas⁴⁸, aunque la proporción de éstos oscila entre un 60 y un 83%. La relevancia de la distribución histológica de estos cánceres reside en que los programas de screening permiten detectar básicamente cánceres de células escamosas, mientras que el efecto preventivo en adenocarcinomas es sensiblemente menor.

Fig 4.3. Tasas de incidencia ajustadas por edad de cáncer de cérvix en registros españoles. Casos/100.000 hab.



Fuente: CNE. Elaboración a partir de datos del Cancer Incidence in Five Continents. Vol VIII.

En cuanto a la tendencia temporal de la incidencia de cáncer de cérvix, los registros de Granada, Navarra, País Vasco, Zaragoza, que cubren a un 5,4% de la población española realizaron un análisis conjunto de la información correspondiente al periodo 1986-2000⁴⁹. De acuerdo con sus resultados, en el periodo de estudio la incidencia de cáncer de cérvix se redujo un 0,7% al año, aunque este descenso no era significativo. La evolución temporal sin embargo, no era homogénea por edad. Entre las mujeres más jóvenes (20-39 años), la incidencia en este periodo creció un 4,1% anual, mientras que en mayores de 50 años se redujo alrededor de un 2% al año.

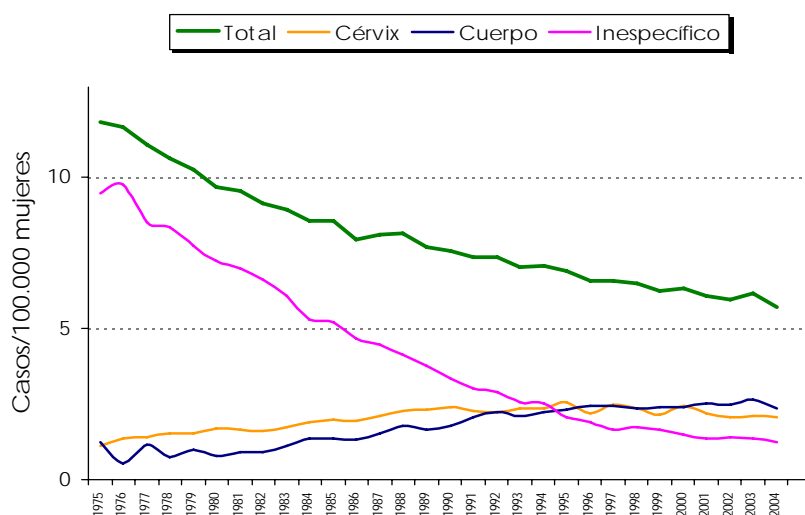
Bray et al. analizaron mediante modelos de edad- periodo-cohorte la tendencia, hasta 1997, en la incidencia de este tumor por tipos histológicos, usando datos de registros procedentes de 13 países europeos, entre los que se encontraba España^{50,51}. Sus resultados para nuestro país muestran que, desde 1940, el riesgo de presentar cáncer de cérvix, para los dos tipos histológicos principales, ha ido aumentando de forma clara con la cohorte de nacimiento, probablemente debido a cambios socioculturales que han modificado la probabilidad de la exposición al virus en las sucesivas generaciones de mujeres. No encuentran, sin embargo, descenso del riesgo asociado al periodo de diagnóstico en el cáncer de células escamosas, al contrario de lo que sucede en otros países como Suecia, el Reino Unido, Francia o Suiza; esta diferencia, según los autores del estudio, podría deberse a la ausencia de un programa de screening de cáncer de cérvix poblacional bien organizado que cubra a todas las mujeres en nuestro país.

Con respecto a la mortalidad, hay que señalar que, a pesar del evidente interés epidemiológico que conlleva el estudio independiente de los tumores de cuello y de cuerpo uterino, la información disponible presenta importantes problemas de clasificación en esta localización anatómica. De acuerdo con los estándares comúnmente aceptados, la calidad de la información de los certificados de defunción para el útero analizado de forma conjunta (CIE 179-182) es buena, con sensibilidad y valor predictivo positivo (VPP) superior a 80⁵². Sin embargo, si se consideran cuerpo y cuello del útero como categorías independientes, existe infracertificación en cérvix, en donde los certificados tienen una tasa de detección del 51% y una tasa de confirmación del 91%. Es decir, hay muchos fallecimientos por cáncer de cérvix que no

se certifican como tales, pero prácticamente todos los que figuran como causa de muerte lo son. En el caso de los tumores de cuerpo de útero la certificación puede considerarse mala, con tasas de detección y de confirmación del 42 y 76% respectivamente⁵². La principal causa de este problema reside en el elevado porcentaje de cánceres uterinos codificados como no especificados. La calidad de la certificación ha ido mejorando con el paso de los años y, consecuentemente, la proporción de casos en esta categoría inespecífica ha ido decreciendo en el tiempo, para pasar desde casi un 80% del total de los tumores uterinos en 1975 hasta un 25% en el periodo 2000-2004. En los registros de incidencia españoles este grupo oscila entre el 1 y el 11%⁴⁸.

La mortalidad por cáncer de útero en conjunto ha descendido de forma clara, pasando de 11,85 casos por 100.000 habitantes en 1975 hasta 5,51 en 2004⁵³. En 1998, este tumor ocupaba el cuarto lugar en mujeres por detrás del cáncer de mama, colon y mal definidos; en 2004 ha pasado a ocupar el octavo puesto. Si se mira la tendencia del cáncer de cérvix, sin embargo, se observa un suave incremento, que se debe básicamente a la paulatina mejora en la certificación de las defunciones por esta causa.

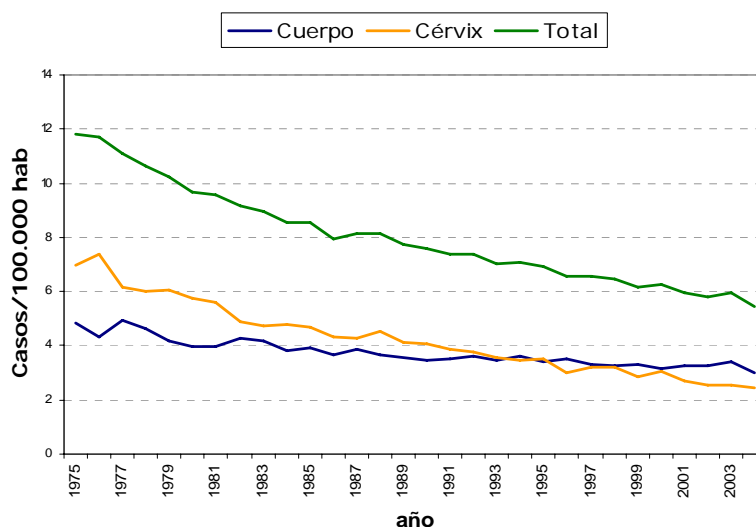
Fig 4. 4. Cáncer de útero: Mortalidad en España 1975-2004. Tasas ajustadas por edad (Pob Europea).



Fuente: CNE. Elaboración propia a partir de datos de fallecimientos y población del INE

Usando el algoritmo y los datos facilitados por Loos et al.⁵⁴ para intentar reclasificar las defunciones inespecíficas, se observa cual sería la tendencia real por esta causa. El resultado (Fig 4.5) refleja un descenso acusado de la tasa de mortalidad.

Fig 4. 5. Cáncer de útero: Mortalidad en España 1975-2004. Tasas ajustadas por edad (Pob Europea), reasignando inespecíficos con algoritmo de Loos ²⁰



Fuente: CNE. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer
Elaboración propia a partir de datos de fallecimientos y población del INE y datos de Loos

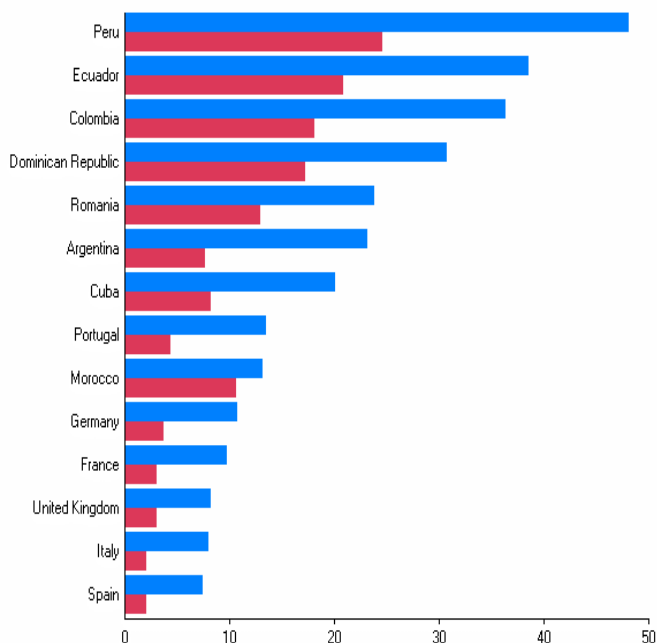
La distribución geográfica de la mortalidad también muestra la variabilidad comentada en la incidencia. Un análisis preliminar de la distribución geográfica de la mortalidad por cáncer de cérvix realizado por el Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer del Centro Nacional de Epidemiología para el periodo 2000-2004 muestra mayor riesgo de morir por esta causa en zonas con altas incidencias, como Baleares y Canarias, junto con excesos en parte de la costa levantina, el oeste de Andalucía, Galicia y Barcelona. Muchas de estas zonas son destinos turísticos muy visitados en fechas veraniegas, lo que podría propiciar patrones de conducta diferenciados con respecto a las comarcas del interior, así como mayor probabilidad de contacto sexual con sujetos procedentes de países con mayor incidencia de la enfermedad.

Otro aspecto a tener en cuenta, que posiblemente tendrá una cierta relevancia en la tendencia futura de la incidencia y mortalidad por esta causa, es la mayor probabilidad de contacto con el virus en los próximos años, no sólo por posibles cambios en la conducta sexual de los sujetos, sino también por el mayor contacto de la población española con personas de otras nacionalidades, bien por turismo o por el incremento de la inmigración, y la mayor proporción de residentes de otros países en España. Al igual que ocurre con la prevalencia del virus, la incidencia y la mortalidad por esta causa en España en la actualidad son más bajas que la gran mayoría de los países de nuestro entorno, y muy inferiores a las de los países en vías de desarrollo.

Fig 4.6. Países de procedencia de residentes extranjeros en España y tasas de incidencia (azul) y mortalidad (rojo), ajustadas por edad de cáncer de cérvix en casos /100.000 mujeres según GLOBOCAN 2002⁴¹

a) Distribución por país de origen de la población residente en España de nacionalidad extranjera (% del total) b) Tasas de incidencia y mortalidad en el país de origen

Ecuador	14,7
Colombia	12,2
Marruecos	10,2
Reino Unido	6,7
Alemania	5,7
Francia	3,4
Perú	3,2
Argentina	3,1
Rumanía	3,1
República Dominicana	2,9
Portugal	2,7
Cuba	2,1
Italia	2,0
Brasil	1,8
China	1,6
Bulgaria	1,5
Ucrania	1,5
Venezuela	1,4
Países Bajos	1,3
Polonia	1,1
Filipinas	1,0



Fuente: INE. Censo 2001. Sólo países con >2%

5.- VACUNAS FRENTE AL VPH

Francisco Salmerón García; Agustín Portela Moreira; Marta Soler Sonería. Agencia Española del Medicamento. Ministerio de Sanidad y Consumo.

Se han desarrollado dos nuevas vacunas con el objetivo de prevenir la enfermedad ocasionada por determinados tipos de Papilomavirus humano; **Gardasil** de la Compañía Farmacéutica Sanofi Pasteur MSD y **Cervarix** de la Compañía Farmacéutica Glaxo SmithKline Biologicals S.A. Ambas compañías han presentado la correspondiente solicitud de autorización en la EMEA.

Gardasil ha obtenido ya la autorización de Comercialización Europea (dictamen positivo, 20 Septiembre 2006), sin embargo Cervarix se encuentra en una fase preliminar del proceso de evaluación. Gardasil ha sido también autorizado por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos (8 de Junio del 2006)⁵⁵.

5.1. GARDASIL.

La vacuna Gardasil está producida por la Compañía Farmacéutica Sanofi Pasteur MSD. Es una vacuna tetravalente recombinante (papilomavirus humano de los tipos 6, 11, 16, 18), fabricada mediante el ensamblaje, por ingeniería genética de las VLP (partículas semejantes a virus), conformadas por las proteínas L1 de las cápsulas de los papilomavirus humanos de tipo 6 (VPH 6), 11 (VPH 11), 16 (VPH 16) y 18 (VPH 18).

Cada dosis tiene un volumen de 0.5 ml y contiene 20 µg, 40 µg, 40 µg, 20 µg de la proteína L1 de los tipos de VPH 6, 11,16 y 18 respectivamente.

La vacuna tiene un periodo de validez de 3 años almacenada entre 2-8º C.

La administración de la vacuna es intramuscular. El esquema de vacunación consta de tres dosis administradas de acuerdo a la siguiente posología: 0, 2 y 6 meses.

De acuerdo con la ficha técnica⁵⁶, <<Gardasil es una vacuna para la prevención de la displasia cervical de alto grado (CIN 2/3), carcinoma cervical, lesiones displásicas vulvares de alto grado (VIN 2/3), y las verrugas genitales externas (condiloma acuminata), relacionadas causalmente con los tipos 6, 11, 16 y 18 del Virus del Papiloma Humano (VPH) >>.

La indicación está basada en la demostración de eficacia en mujeres adultas de edades comprendidas entre los 16-26 años de edad y en la demostración de inmunogenicidad de niños/as y adolescentes (de género masculino y femenino) de 9-15 años. La vacuna no debe administrarse a niños menores de 9 años ni tampoco a sujetos con la respuesta inmune alterada. La eficacia protectora no ha sido evaluada en hombres.

Gardasil sólo protege contra la enfermedad causada por los VPH vacunales, no se ha demostrado que proteja frente a VPH no vacunales.

La vacuna no está indicada para el tratamiento de cáncer cervical, ni para el tratamiento de las displasias CIN 2/3, VIN 2/3 o verrugas genitales puesto que no tiene efectividad terapéutica.

La **eficacia de la vacuna** ha sido valorada en 4 ensayos clínicos doble-cego aleatorios y controlados con un grupo placebo (Estudios de Fase II y III), en los que participaron un total de 20.541 mujeres de edades comprendidas entre los 16-26 años. Los ensayos se llevaron a cabo en varios continentes, la media de edad fue de 20 años, un 94% de las mujeres no eran vírgenes, el 58% de las mismas se encontraba en tratamiento con anticonceptivos hormonales y tenían una media de 2 parejas sexuales.

La duración media de seguimiento fue de 4, 3, 2.4 y 2 años para los protocolos 005, 007, Future I (protocolo 013) y Future II (protocolo 015), respectivamente.

Las lesiones de Neoplasia Intraepitelial Cervical (CIN) de grado 2/3 y AIS (Adenocarcinoma In Situ) se utilizaron en los ensayos clínicos como marcadores subrogados de cáncer cervical.

Gardasil fue administrado sin un cribado previo de presencia de infección por VPH. Por lo tanto, pudieron participar en los ensayos clínicos tanto mujeres con evidencias de una infección anterior o actual a cualquiera de los VPH vacunales, como mujeres sin infección previa por ninguno de los VPH (sujetos *naive*). Un 27% de la población al inicio del estudio eran seropositivos y/o dieron un resultado de PCR positivo a uno de los cuatro VPH vacunales. Este hecho permitió evaluar la efectividad de la vacuna en sujetos con evidencias de infección previa o reciente.

Se procedió a un **análisis diferencial de poblaciones preddefinidas**; el primer análisis de eficacia se llevó a cabo en la **población PPE** (Per-Protocol Population Efficacy) esta población estaba formada por sujetos que recibieron las tres dosis de vacuna durante un periodo de un año, eran seronegativos o *naive* a los cuatro VPH vacunales antes de administrarles la primera dosis de la vacuna, pero también al mes de la administración de la tercera dosis (7 mes). La eficacia se evaluó a partir del mes 7. En total, un 73% de los sujetos resultaron ser *naive* para los cuatro tipos vacunales.

La **población MITT 3** (Modified Intention To Treat 3) se definió como el conjunto de sujetos que recibieron al menos una dosis de vacuna independientemente del estado basal VPH y del resultado del test Pap. Por consiguiente, esta población incluyó también a sujetos que el día 1 del inicio de la vacunación tenían una infección activa (PCR positivos) y/o habían sido previamente infectados por algún VPH vacunal (seropositivos por algún VPH vacunal). El análisis de esta población permitió medir el impacto de Gardasil en la población general. El análisis de eficacia se calculó a partir del mes de recibir la primera dosis.

Los resultados de eficacia para las poblaciones PPE y MITT-3, se resumen de manera integrada para los cuatro ensayos clínicos, en las tablas 5.1, 5.2, 5.3 y 5.4 que se presentan a continuación.

Tabla 5.1. Eficacia integrada frente a lesiones de tipo CIN 2/3 / AIS (Neoplasia intraepitelial cervical grado 2/3) o peor y en relación a VPH 16/18 (P005, P007, P 013, P 015)

VPH 16/18 CIN 2/3 / AIS ^(a)	VPH Vacuna N=10268		Placebo N=10273		Eficacia %	IC 95%
	n	Nº Casos	n	Nº Casos		
PPE	8487	0	8460	53	100	92,9-100
MITT-3	9831	122	9896	201	39,0	23,3-51,7

^(a) = **CIN 2/3/ AIS asociado a HPV-16/18**; representa el número de muestras de tejidos (PCR positivas para VPH 16 y/o VPH 18) diagnosticados por anatomía patológica como lesiones de displasia cervical de grado 2 y 3 o AIS.

PPE = Per-protocol. MITT-3 = Modified intention to treat -3.

Tabla 5.2. Eficacia integrada frente a Condiloma (verrugas genitales externas) en relación a los cuatro VPH vacunales (P007, P013, P015)

VPH 6/11/16/18 Condiloma *	VPH Vacuna N=9075		Placebo N=9075		Eficacia	IC 95%
	n	Nº Casos	n	Nº Casos	%	
PPE	7897	1	7899	91	98,9	93,7-100
MITT-3	8954	58	8962	184	68,5	57,5-77,0

* = VPH 6/11/16/18 Condiloma; representa el número de muestras de tejidos (PCR positivas para cualquiera de los VPH vacunales) diagnosticadas como verrugas genitales externos (Condiloma acuminata)
PPE = Per-protocol. MITT-3 = Modified intention to treat -3.

Tabla 5. 3. Eficacia integrada frente a VIN 2/3 (Neoplasia intraepitelial vulvar de grado 2 /3); asociada los cuatro VPH vacunales, en relación a VPH 16 y/o 18 y con respecto a cualquier tipo de VPH (P007, P013, P015)

Población	Nº Casos VIN 2/3 relacionados con HPV 6,11,16,18			Eficacia (IC 95%)	Nº Casos VIN 2/3 relacionados con HPV 16,18			Nº Casos VIN 2/3 relacionados con cualquier tipo de HPV		
	Gardasil	Placebo	Total		Gardasil	Placebo	Total	Gardasil	Placebo	Total
PPE	0	8	8	100% (41,4-100)	0	5	5			
MITT-3	7	22	29	68,1% (22,7-88,5)	7	18	25	14	28	42

PPE = Per-protocol. MITT-3 = Modified intention to treat-3.

Tabla 5.4. Eficacia integrada frente a VaIN 2/3 (Neoplasia intraepitelial vaginal de grado 2/3); asociada los cuatro VPH vacunales, en relación a VPH 16 y/o 18 y con respecto a cualquier tipo de VPH (P007, P013, P015)

Población	Nº Casos VaIN 2/3 relacionados con HPV 6,11,16,18			Eficacia (IC 95%)	Nº Casos VaIN 2/3 relacionados con HPV 16,18			Nº Casos VaIN 2/3 relacionados con cualquier tipo de HPV		
	Gardasil	Placebo	Total		Gardasil	Placebo	Total	Gardasil	Placebo	Total
PPE	0	5	5	100% (<0-100)	0	5	5			
MITT-3	2	9	11	77,7% (<0-97,7)	2	9	11	8	16	24

PPE = Per-protocol. MITT-3 = Modified intention to treat-3.

En el análisis integrado de eficacia en la población PPE de los protocolos 005, 007, 013 y 015, la eficacia de Gardasil frente a CIN 2/3 o AIS₁ relacionados causalmente con la presencia de VPH 16 o VPH 17, fue de un 100% (IC95%: 92,9-100%) (Ver tabla 5.1). En esta misma población la eficacia de la vacuna frente a la prevención de verrugas genitales relacionadas causalmente con los cuatro papilomavirus vacunales fue de un 98.3% (IC95%: 90,2-100). Con respecto a la eficacia frente a las lesiones vulvares de alto grado (VIN 2/3) relacionadas con VPH 6, 11,16 o 18 fue del 100% (IC

95%: 41,4-100), (Tabla 5.3). Y por último, la eficacia frente a lesiones vaginales de alto grado VaIN 2/3 no alcanzó significación estadística. (Tabla 5.4).

Los **porcentajes de eficacia integrada en la población MITT-3** (población general) se reducen considerablemente; se obtuvo un 39.0% (IC95%; 23,3-51,7) de eficacia frente a la prevención de CIN 2/3 o AIS relacionados con VPH 16 o VPH 18 y un 68,5% de eficacia frente a la prevención de verrugas genitales relacionadas causalmente con cualquiera de los VPH vacunales. La disminución de la eficacia en esta población, se debe a la falta de eficacia preventiva de la enfermedad en pacientes previamente infectados (sujetos PCR positivos y/o seropositivos en el momento del inicio de la vacunación).

Los estudios presentados no han demostrado eficacia terapéutica. Sin embargo, los individuos que habían sido previamente infectados frente a uno o más VPH vacunales fueron protegidos de la enfermedad clínica causada por los restantes tipos de VPH de la vacuna.

La **eficacia de Gardasil frente a la infección persistente** (definida como detección de al menos 2 muestras positivas en un intervalo mínimo de 12 meses), en el protocolo 005 fue del 93% (IC95%: 79,1-98,7) para VPH 16; en el protocolo 007 fue del 100% (IC95%: 43,3-100) para la infección persistente por VPH 16 o VPH 18.

Con respecto a la **inmunogenicidad de la vacuna** no se ha identificado una correlación de protección inmunológica en los vacunados. No existe por tanto un parámetro subrogado de protección.

Para valorar la inmunogenicidad frente a cada tipo específico de VPH se empleó el Inmunoensayo, competitivo Luminex, basado en el inmunoensayo (cLIA).

El primer análisis de inmunogenicidad fue llevado a cabo en la población PPE; un 99,8%, 99,8%, 99,9% y 99,6% de los individuos que recibieron Gardasil fueron seropositivos a VPH 6, 11, 16 y 18 respectivamente. Los análisis se realizaron transcurrido un mes (séptimo mes) de la administración de la tercera dosis de vacuna. La inmunogenicidad estuvo relacionada con la edad y los niveles de anti-VPH en el mes séptimo fueron estadísticamente más altos en los sujetos jóvenes menores de 12 años.

En el estudio de inmunogenicidad llevado a cabo en el protocolo 007 (de Fase II) en mujeres de edades comprendidas entre los 18 y los 26 años, el mayor pico de anticuerpos se observó en el mes séptimo del inicio de la vacunación y frente a los cuatro tipos de papilomavirus incluidos en la vacuna. Posteriormente, se produjo un descenso paulatino de las GMTs y al llegar al mes 24 se estabilizaron, manteniéndose constantes hasta el mes 60.

Al analizar en esta misma población los porcentajes de seroconversión con el paso del tiempo se observó que un 25% de las mujeres de 18-26 años fueron seronegativas frente a VPH-18, a los 24 meses de la vacunación.

La observación de la persistencia de la inmunidad en estudios en Fase III se limitó a 2 años en mujeres de 18-26 años y 18 meses en adolescentes. Por lo tanto, la duración exacta de la inmunidad después de administrar las tres dosis del programa de vacunación no ha sido establecida.

Sin embargo, la existencia de una respuesta inmunitaria de memoria se puso en evidencia en los sujetos previamente seropositivos frente a un VPH vacunal cuando se

les administró la vacuna y se observó un aumento considerable del título de anticuerpos frente a dicho VPH. Por otra parte, y más importante aún, es el hecho de que a un subconjunto de individuos (aproximadamente 80 sujetos) pertenecientes a una extensión del protocolo 007, llevado a cabo en Brasil y Europa, se les administró una dosis extra (cuarta dosis o booster) de vacuna a los 60 meses de la primera vacunación y se detectó una rápida y vigorosa respuesta inmunitaria de memoria frente a los cuatro VPH vacunales, que excedió los niveles de GMTs observados al mes de la administración de la tercera dosis (séptimo mes). Esta dosis extra fue bien tolerada.

En los ensayos clínicos realizados, la respuesta inmune generada con la vacunación no se vio afectada en las mujeres en tratamiento con anticonceptivos hormonales.

Se analizó la **administración concomitante** de Gardasil con la vacuna de hepatitis B (de tipo recombinante) del mismo laboratorio y no interfirió con la respuesta inmune a los cuatro tipos VPH. Con respecto a la respuesta inmune de la vacuna de Hepatitis B se observó que la respuesta medida en GMTs fue menor en el grupo que recibió la administración concomitante de las dos vacunas (534 IU/ml) que en el que recibió únicamente Gardasil (792 IU/ml). No obstante, la tasa de seroprotección (proporción de sujetos que alcanzaron un nivel de seroprotección anti-HBs mayor de 10 mUI/ml) no fue afectada (96.5% para la vacunación concomitante y 97.5% para la vacuna frente a la hepatitis B sola). Se desconoce la implicación clínica de esta observación.

No se han presentado resultados de la administración concomitante con otras vacunas.

Con respecto a las **reacciones adversas**; el porcentaje de discontinuidades debido a la aparición de reacciones adversas fue mínimo (0.2%).

La seguridad fue evaluada en cinco estudios clínicos donde participaron niños y adolescentes de ambos géneros (9 a 15 años) y mujeres jóvenes de 16-26 años. El perfil de reacciones adversas fue muy similar en el grupo de sujetos que recibió placebo y en el grupo que recibió la vacunación. Únicamente se encontró un incremento en el porcentaje de pacientes que presentaron fiebre e inflamación, eritema y dolor en la zona de inyección en el grupo vacunado con respecto al grupo placebo.

No se han llevado a cabo estudios específicos de la vacuna en **mujeres embarazadas**, por lo tanto la vacuna no puede ser administrada a mujeres que se encuentren en dicha situación, sin embargo durante el programa de pre-comercialización, alrededor de 2266 mujeres que participaron en el estudio reportaron al menos un embarazo. En general, las proporciones de embarazos con un resultado adverso fueron comparables en sujetos que recibieron Gardasil y los que recibieron placebo. Para los embarazos con inicio estimado dentro de los 30 días después de la vacunación, se observaron 5 casos de anomalía congénita en el grupo que recibió Gardasil comparado con 0 casos de anomalía congénita en el grupo que recibió placebo. A la inversa, en embarazos que comenzaron más tarde de los 30 días después de la vacunación, se observaron 10 casos de anomalía congénita en el grupo que recibió Gardasil comparado con 16 casos de anomalía congénita en el grupo que recibió placebo. Los tipos de anomalías observadas fueron consistentes con los que generalmente se observan en embarazos en mujeres de 16 a 26 años de edad.

Un total de 995 madres se encontraron en periodo de **lactancia** durante el desarrollo de los ensayos clínicos. Las tasas de reacciones adversas tanto en las mujeres como en los lactantes fueron similares en el grupo que recibió la vacuna frente al grupo al

que se le administró el placebo. Por tanto, Gardasil puede administrarse a mujeres en periodo de lactancia.

La compañía se ha comprometido a presentar los resultados de los **estudios que se encuentran actualmente en marcha**; Protocolo 020, estudio de eficacia en hombres de 16-23 años (Diciembre 2009); Protocolo 019 (estudio de eficacia en mujeres de edad 26-45 años (Diciembre 2008); Protocolo 021, estudio llevado a cabo con niños infectados de VIH (Diciembre 2010); Protocolo 015, 018, 007, seguridad a largo plazo, duración de la efectividad de Gardasil, evaluación de la inmunogenicidad a largo plazo, protección cruzada, persistencia de la infección, alerta al posible reemplazo de los tipos de VPH no vacunales... (2008-2018); Protocolo 024 y 025, administración concomitante con otras vacunas (Diciembre 2008).

Por otra parte, ha diseñado redes de farmacovigilancia para detectar los posibles efectos adversos en mujeres embarazadas y la incidencia de reacciones adversas graves en las distintas razas.

5.2. CERVARIX.

Cervarix ha sido desarrollada para prevenir la enfermedad causada por los tipos 16 y 18 del virus del papiloma humano (VPH). Está producida por la Compañía Farmacéutica GlaxoSmithKline Biologicals S.A. Es una vacuna recombinante compuesta por partículas VLP tipo L1 de la cápside de los papilomavirus humanos de tipo 16 y 18 (VPH 16 y VPH 18). La vacuna ha sido formulada con un nuevo sistema adyuvante, el AS04, que contiene 500 µg de hidróxido de aluminio y 50 µg de monofosforil lípido A 3-desacilado (MPL) con el objetivo de inducir una respuesta inmunitaria más potente y duradera. Al igual que la anterior vacuna, al no contener material genético, no puede causar infección en el huésped.

Cada dosis tiene un volumen de 0.5 ml y contiene 20 µg de la proteína L1 de cada uno los tipos de VPH vacunales (VPH 16 y VPH 18).

Su periodo de validez es de 3 años almacenada entre 2-8° C.

La administración de la vacuna es intramuscular. El esquema de vacunación son tres dosis administradas de acuerdo a la siguiente posología: 0, 1, 6 meses.

De acuerdo con la **indicación propuesta**; <<Cervarix previene el cáncer cervical en las mujeres mayores de 10 años de edad, protegiendo frente a la incidencia y persistencia de infecciones, frente a las anomalías celulares (incluyendo ASCUS), frente a la neoplasia intraepitelial cervical y frente a lesiones precancerosas (CIN 2 +) causadas por los papilomavirus del tipo VPH 16 y 18>>.

Debido a la escasez de resultados de eficacia y seguridad presentados en el expediente original, la evaluación de la vacuna, se encuentra en una fase preliminar. El grueso de la información clínica no ha sido entregado. Consideramos que es más prudente no hacer observaciones hasta que la información esté disponible.

6. SITUACIÓN ACTUAL DEL CRIBADO DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO EN ESPAÑA

Javier Cortés Bordoy. Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia.

6.1. SITUACIÓN ACTUAL

Los resultados de una encuesta poblacional sobre cribado de cáncer de cuello de útero en España realizada en 2006, han permitido por primera vez conocer datos fiables sobre, entre otros aspectos, cobertura del cribado citológico y el análisis de las variables de uso de la citología en España⁵⁷. La encuesta se llevó a cabo mediante un cuestionario postal enviado a una muestra representativa de 11.068 mujeres de entre 18 y 70 años de edad, estratificada por Comunidad Autónoma, edad, clase social y tamaño de municipio de residencia. En la exploración del uso de la citología se han tenido en cuenta las mujeres entre 18 y 65 años que referían haber tenido relaciones sexuales coitales (RSC), por considerar que la citología debe ser usada exclusivamente en mujeres que cumplen este criterio. Un 7,8% de las mujeres estudiadas no habían tenido RSC. Por CCAA, el mayor porcentaje pertenece a Extremadura (13,7%) y el menor a las Islas Canarias, un 3,9%.

La edad media de inicio de RSC en la muestra encuestada es de 20,9 años. 6 de cada 10 mujeres habían mantenido su primera RSC antes de los 21 años; un 7,2% antes de los 16. Si se analiza por grupos de edad, se constata que un 16,7% de mujeres que ahora tienen entre 18 y 25 años han tenido su primera RSC antes de los 16 años, frente a solo un 1,4% de entre las que ahora cuentan 56-70 años.

El análisis de uso adecuado de la citología – mujeres con RSC – ha demostrado que a un 75,6% de las mujeres se les ha practicado una citología dentro de los 3 últimos años. Esta es una cobertura media que se acerca a la óptima, pero se detectan amplias diferencias territoriales. El rango oscila entre un 85,9% de las Islas Canarias, un 84,7% de La Rioja, un 82,7% de Cataluña y un 82,3% de las Islas Baleares a un 66,3% de Andalucía y Cantabria, un 65,8 de Castilla-La Mancha y un 61,3% de Extremadura.

La toma en consideración de todas las variables estudiadas ha permitido definir un perfil de mujer con problemas de acceso a la citología:

- Tiene más de 55 años
- Vive en el ámbito rural
- Pertenece a los segmentos sociales menos favorecidos
- Vive en determinadas CCAA.

Al mismo tiempo, se identifica una tendencia al sobreuso de la citología en la mujer

- De entre 25 y 40 años
- De clase social medio / medio-alta
- Que vive en áreas metropolitanas

Nueve de cada 10 citologías son practicadas en España por ginecólogos, únicamente 2 de cada 100 por médicos de familia. El 39,1% de las citologías se practican en Centros de Atención Primaria o de Planificación Familiar; el 36,0%, en consultas privadas.

El uso medio inadecuado – mujeres sin RSC – de la citología es del 20,7% y se incrementa con la edad, incremento que se mantiene cuando se analiza por intervalos de 3 años de uso: un 34,4% de mujeres de entre 56 y 70 años han recibido una

3. Incorporación a partir de los 35 años del test de VPH conjunto con la citología. Esta estrategia de primera línea de cribado es más eficaz que la citología sola con end-point neoplasia intraepitelial de cerviz, CIN2/3 y mucho más eficiente: un 90–95% de mujeres pasarán a control quinquenal, dado el altísimo valor predictivo negativo conjunto de ambas técnicas⁶².

6.2. PERSPECTIVAS FUTURAS

La próxima introducción en España de las vacunas contra el VPH va a suponer una necesaria reordenación de las políticas de cribado, que deberán ser mantenidas, dado el hecho de que la vacuna brinda protección sobre el 70 – 75% de los cánceres de cérvix, los relacionados causalmente con los tipos 16 y 18 incluidos en la vacuna. Se ha modelizado el impacto de la adición de diferentes estrategias de vacunación a los programas de cribado⁶³. Los resultados indican que se potenciaría considerablemente el efecto de ambos programas sobre la reducción del riesgo de cáncer de cuello de útero.

Un potencial programa de vacunación universal en adolescentes permitiría reducir inicialmente las desigualdades fundamentales observadas en el cribado. Este programa realizado con altas coberturas igualaría teóricamente la base de partida en todas las CCAA (ya que serían esperables unas coberturas similares) y previsiblemente llegaría más fácilmente a adolescentes de segmentos sociales más desfavorecidos y residentes en el ámbito rural. Además la propia promoción del programa de vacunación y su implementación facilitarían la concienciación sobre la infección por VPH, sus complicaciones, el cáncer de cuello de útero y la utilidad e importancia de los programas de cribado.

Por otra parte, hay que tener en cuenta que la vacunación restringida exclusivamente al ámbito de programas de vacunación en una cohorte de adolescentes y sin posibilidad de prescripción financiada por el SNS a otras mujeres, incrementaría las desigualdades. Los colectivos de mujeres en los que se ha identificado una tendencia al abuso de la citología, previsiblemente también tendrían una mayor posibilidad de acceso a una vacuna no financiada por el SNS. Por el contrario, la posibilidad de que los ginecólogos estén también involucrados en la prevención primaria por la vacunación, mediante la prescripción según criterio clínico de la vacuna, incidiría positivamente no solo en la reducción del riesgo de cáncer de cuello de útero, sino también en la propia accesibilidad de la mujer a un programa de prevención global (vacunación mas cribado).

En las cohortes vacunadas el impacto mensurable a corto plazo sería una importante reducción del número de citologías anómalas y diagnósticos histológicos de neoplasia intraepitelial de cérvix derivados. El proceso de evaluación, diagnóstico, en su caso tratamiento y seguimiento obligado de estas mujeres genera una altísima frecuentación del Sistema Sanitario, con sus correspondientes costes y cargas de trabajo asociados, además de ansiedad en la paciente. Datos recientemente publicados muestran que el volumen de citologías anómalas en España se sitúa sobre el 4%⁶⁴ y que las tasas de CIN 3 están sobre el 30 por cien mil mujeres, en información procedente de Registros Poblacionales⁶⁵. La medición del potencial preventivo de la vacuna VPH sobre esta bolsa de patología se cifra en un 90% para resultados citológicos anómalos, 20% para CIN 1 y 60% para CIN 2/3⁶⁶. Los datos de eficacia de la vacuna VPH frente a la infección VPH incidente y/o persistente y los primeros modelos matemáticos publicados, elaborados con la inclusión de todas las

variables influyentes⁶¹, orienta la recomendación hacia metodologías de cribado que incluyan:

- Test de VPH en primera línea: En circunstancias de baja prevalencia de la lesión a detectar, los tests con problemas de sensibilidad – la citología – trabajan peor. El test de VPH, más sensible, puede tener el perfil adecuado para ser usado en este escenario, respetando el corte de edad adecuado (+ 30-35 años) para corregir sus déficits de especificidad. Este modelo está siendo ensayado en la actualidad⁶⁷.
- Inicio más tardío (30 años), con intervalos más largos desde el principio (5 años), con la consiguiente mejora de la eficiencia.

7. CONSIDERACIONES EN SALUD PÚBLICA

José Antonio Navarro Alonso, Comunidad de Murcia; Fermín García Rodríguez, Comunidad de Andalucía; Amós José García Rojas, Comunidad de Canarias; Joan Batalla Clavell, Comunidad de Cataluña; Eliseo Pastor Villalba, Comunidad Valenciana; José Antonio Taboada Rodríguez, Comunidad de Galicia; Dolores Barranco Ordóñez, Comunidad de Madrid.

Ante la perspectiva de la posibilidad de introducir la vacuna frente al VPH en el programa de vacunación actual, aún teniendo en cuenta que la vacuna cumple con los criterios generales de introducción elaborados por la Ponencia de Programas y Registros de Vacunación del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) en 2004⁶⁸, existen una serie de preguntas relativas a cómo incluir la vacuna que se deben tener en cuenta y que, en la medida de lo posible, se debe tratar de dar una respuesta.

Los aspectos a valorar desde la perspectiva de Salud Pública son:

❖ ¿Vacunación universal o de riesgo?

Todos los expertos coinciden en que la vacunación dirigida a los grupos de riesgo de infección incidente, definida por el número de contactos sexuales, es menos efectiva que la vacunación universal debido a que: a) la mayoría de las infecciones por VPH aparecen en sujetos de riesgo moderado, b) es difícil predecir quien será infectado, c) en países socioeconómicos próximos cerca de la mitad de los individuos sexualmente activos se infectarán en algún momento de sus vidas por algún tipo de VPH⁶⁹, d) las experiencias de vacunación exclusiva a grupos de riesgo en ocasiones no han sido muy exitosas, al menos en algunos países⁷⁰, y e) “a priori” no se identifican grupos de alto riesgo entre la población juvenil⁷¹.

Una cosa distinta es la de la vacunación de otros grupos de riesgo menores de 26 años (prostitutas, inmigrantes de zonas de alta prevalencia, homo-bisexuales, portadores de VIH). Para tomar esta decisión se deberá de disponer de más elementos de juicio, especialmente los relativos a la importancia que van a tener en el mantenimiento y difusión de la infección, y no solo en los análisis de coste/beneficio y coste/efectividad.

❖ ¿Edad óptima de vacunación?

Aunque los ensayos clínicos de eficacia se han realizado en mujeres de 15 o más años, la vacunación universal debiera implantarse a partir de los 9 años en base a los estudios de inmunogenicidad. Lo ideal sería iniciar la vacunación antes del comienzo de las relaciones sexuales, en una franja de edad entre los 10 y los 14 años, máxime cuando la respuesta inmune es mayor en este grupo de edad que en edades posteriores⁷² y teniendo en cuenta que según diversos estudios antes de los 16 años inician las relaciones sexuales entre un 7,2% y un 18% variando con la edad, sexo y nivel de estudios de los encuestados^{57,73}.y. Por otra parte, las coberturas que se podrían alcanzar serían superiores a medida que la edad del vacunado fuera inferior

Como argumentos negativos de la vacunación en estas edades precoces serían la duda de si va a existir un “agotamiento” inmunitario (*waning*) con el tiempo, a lo que se añadiría que los beneficios del programa tardarían décadas –hasta que las jóvenes vacunadas llegaran a la edad media del diagnóstico del cáncer cervical en España⁷⁴- en hacerse tangibles al no implantarse una campaña de “*catch-up*”.

❖ ¿Se haría una campaña de “puesta al día” (*catch-up*)?

No se plantea esta opción en España aunque se podría implantar una vacunación oportunista en consultas, y en base a una decisión informada, hasta los 26 años ya que en caso de estar infectadas por VPH: a) es muy poco probable que lo estuvieran por los dos tipos oncogénicos simultáneamente, b) de estar infectadas, podría ser que lo fueran por tipos no incluidos en la vacuna, y c) la vacunación no influye en la evolución de la infección causada por el tipo que las infectó antes de la vacunación. Conviene remarcar que la vacuna no tiene efectos terapéuticos sobre infecciones preestablecidas (aclaramiento de infección o regresión de lesiones).

La Organización Mundial de la Salud plantea la posibilidad de hacer una campaña universal de “*catch-up*” en función de los recursos, de la factibilidad y de aspectos programáticos de los países⁷⁵.

Como opción complementaria a la vacunación universal en adolescentes y como alternativa al “*catch-up*” se puede plantear la vacunación en otra cohorte (antes de los 26 años) y suprimir dicha vacunación cuando llegue a esa edad la cohorte seleccionada para vacunación universal en la adolescencia.

❖ En el caso de un *catch-up*, ¿se haría *screening* previo?

No se recomienda *screening* previo⁷⁴ por varios motivos: a) el test de Papanicolau es muy poco sensible en la adolescencia. Por otra parte, una citología anormal puede ser el resultado de una infección por un tipo no contenido en la vacuna y la mayoría de las neoplasias intraepiteliales cervicales grado I en mujeres jóvenes se resuelven espontáneamente; b) la serología también tiene poca sensibilidad debido a que hasta el 50% de las mujeres infectadas no seroconvierten mientras que en otras la seropositivización se retrasa hasta los 18 meses tras la adquisición de la infección⁷⁶. A estos motivos habría que añadir el que los resultados no están estandarizados y la técnica, además de tener una logística compleja, es costosa; y c) la detección de ADN-VPH-PCR además de costosa es logísticamente complicada, no está universalmente disponible y no detecta infecciones ya resueltas o que se van a resolver espontáneamente por la alta incidencia de infección-aclaramiento en edades precoces⁷⁷. Además el umbral de detección de los tests comerciales disponibles está ajustado para detectar lesiones displásicas graves, más que para detectar infecciones por VPH^{67,78}.

❖ ¿Se precisarán recuerdos?

Al utilizar las vacunas frente a VPH una tecnología recombinante similar a la empleada para las de la hepatitis B, se piensa que la protección tiene que ser duradera. Actualmente, y aunque no existen parámetros séricos subrogados de protección, se dispone de una serie de datos que avalan la protección a largo plazo de las vacunas frente a infecciones incidentes y a enfermedad asociada⁷⁹⁻⁸⁵.

❖ ¿Se puede administrar concomitantemente con otras vacunas del calendario? ¿Y con otros fármacos?

Los datos presentados por la industria farmacéutica a las Autoridades Regulatorias sugieren una compatibilidad con la vacuna frente a la hepatitis B, aunque la media geométrica de anticuerpos antiHBs obtenidos en la administración concomitante con la

vacuna tetravalente fueron inferiores a los observados tras la administración separada de ambas vacunas⁵⁶. Se encuentra en estudio la compatibilidad con difteria tipo adulto-tétanos-tos ferina de carga reducida (dTpa) y con la antimeningocócica conjugada tetravalente (A, C, Y, W₁₃₅), aunque el A.C.I.P. en sus recomendaciones provisionales de vacunación⁸⁶ explicita que se puede administrar concomitantemente con otras vacunas apropiadas para la edad, como Td. Igualmente es compatible su administración con el uso de anticonceptivos orales.

❖ **¿Admite flexibilidad el régimen de tres dosis de vacuna?**

En los ensayos clínicos precomercialización, las respuestas inmunes son similares al retrasar 1 mes la segunda dosis y 2 meses la tercera. La EMEA recomienda que las tres dosis de la serie de vacunación se administren en un periodo de 12 meses. El A.C.I.P. considera 4 semanas el intervalo mínimo entre 1ª y 2ª dosis y 12 semanas entre la 2ª y la 3ª. Igualmente no aconseja reiniciar las series en caso de interrupción de la pauta de vacunación⁸⁷.

En caso de que se demuestre que la vacuna proporciona memoria inmunológica las pautas podrán admitir cierta flexibilidad. Queda por conocer si se mantiene la eficacia con una pauta de dos dosis de vacuna.

❖ **¿Es segura la vacuna?**

Hasta la fecha ambas vacunas se han mostrado muy seguras, aunque desde la perspectiva de una vacunación universal en escolares destaca únicamente la alta reactogenicidad local, dolor y tumefacción, significativa respecto del aluminio utilizado como placebo y muy superior a la comunicada para la vacuna de la hepatitis B. A este respecto, un dato importante es que el porcentaje de esas reacciones locales no se incrementan a medida que el vacunado recibe más dosis⁷². Aunque con menor frecuencia también es de subrayar la frecuencia de cefalea postvacunal con ambas vacunas^{79,80}.

❖ **¿Se vacunarán los varones?**

Hasta ahora no se han publicado resultados de eficacia protectora en varones con ninguna de las dos vacunas, pero la ficha técnica de la vacuna tetravalente aprobada por la EMEA no explicita taxativamente la indicación para utilizar en varones. No obstante, sí se dispone de datos de inmunogenicidad, estando en curso, por otra parte, ensayos clínicos en fase III. La F.D.A., por el contrario, si excluye a los varones de las indicaciones de vacunación⁵⁵.

Ahora bien, si vacunamos al varón le protegemos de las lesiones asociadas a VPH (verrugas genitales y cánceres anogenitales), disminuimos la transmisión y probablemente aumentemos la inmunidad comunitaria.

Respecto a esta última, modelos matemáticos apuntan a que la incidencia anual de cáncer de cuello en Finlandia por el tipo 16, vacunando al 90% de niños y niñas antes del debut sexual y asumiendo un 100% de efectividad a largo plazo, no aportaría ningún beneficio en los primeros veinte años de implantado el programa de vacunación y el beneficio sería marginal a los 50-80 años, respecto de la vacunación exclusiva del 90% de las niñas⁸⁸.

Otro estudio sugiere que se podría plantear la vacunación en varones si las coberturas en niñas fueran bajas y existiera un agotamiento inmunitario con el tiempo (*waning*)⁸⁹. Abundando en este punto algunos autores condicionan la vacunación de varones en

función de la efectividad de la vacuna, de la cobertura a alcanzar en mujeres y a la heterogeneidad de los contactos sexuales, de modo que con coberturas superiores al 75% en mujeres y con una heterogeneidad moderada en la naturaleza de los contactos sexuales, es probable que estén limitados los beneficios de la vacunación de los varones para reducir la mortalidad por cáncer de cuello y será menos coste/efectiva que la vacunación exclusiva de las mujeres. Aún así también reconocen que se precisarían más análisis para refinar la estimación de los beneficios directos de la vacunación para el hombre en lo referente al cáncer anal y a las verrugas genitales⁹⁰.

Además de reconocer que un programa de vacunación dirigido a niñas de 12 años puede ser coste/efectivo cuando se compara con otras intervenciones en salud, otros autores encuentran que en el contexto de un screening de cáncer organizado la vacunación de niños y niñas antes de los 12 años con un “*catch-up*” entre los 12 y 24 años tiene un coste/efectividad similar o ligeramente inferior al de muchas otras vacunas recomendadas⁹¹.

Hay que destacar que en última instancia la evolución de las tasas de cáncer anogenital en mujeres dependerá de: a) las coberturas de vacunación alcanzadas, b) el número de tipos de alto riesgo circulantes en un área y su relación con los contenidos en la vacuna, c) la duración de la protección conferida por la vacuna, y d) aceptabilidad de las políticas de screening.

❖ **¿Cómo se captaría a la población diana?**

Se deben de plantear estrategias específicas de captación por cada Comunidad Autónoma teniendo en cuenta que las coberturas actuales de vacunación de preadolescentes no superan en el mejor de los casos al 85% de la población diana.

❖ **Con la vacunación, ¿se mantendrán los programas de screening?**

En este punto conviene tener muy presente que sea cual sea la estrategia nunca se debe de proporcionar una falsa sensación de seguridad y mucho menos hacer creer que el screening ya no es necesario. Más bien al contrario, seguirá siendo muy necesario por: a) la vacuna no incluye todos los tipos oncogénicos de alto riesgo ni se presume que tenga una efectividad poblacional del 100%, b) no es probable que alcancen al total de la población destinataria, y c) no se implantará un programa universal de *catch-up*.

❖ **Vacunación en situaciones especiales.**

-Mujeres lactantes. Las madres que amamantan a sus hijos pueden recibir la vacuna.
-Vacunación durante el embarazo. El inicio de las series puede diferirse hasta finalizar la gestación. En caso de embarazo una vez iniciadas las series de vacunación, las vacunas restantes de la serie se continuarán después del embarazo. No se adoptará ninguna intervención si se ha recibido una/s dosis de vacuna durante la gestación.

Al margen de estas cuestiones relacionadas más directamente con la administración de la vacuna se considera muy importante valorar otros parámetros específicos ante la perspectiva de la introducción de la misma, algunos ya comentados anteriormente:

- a) El aspecto fundamental para disminuir la incidencia y la mortalidad por el cáncer de cérvix en nuestro ámbito a corto y medio plazo, pasa por potenciar y mejorar en calidad y en coberturas el cribado, poblacional u oportunista, de las lesiones del cuello uterino

- b) Necesidad de monitorizar los genotipos de VPH circulantes en España y su evolución en caso de una vacunación universal en la infancia, además de un sistema de registro y seguimiento de la persona vacunada,
- c) Considerar la opinión social actual en torno a la vacuna y a la patología asociada, tal como se percibe desde la población y los profesionales de la salud.

8. REVISIÓN DE LOS ESTUDIOS DE COSTE EFECTIVIDAD DEL CRIBADO DE CÉRVIX Y DE LA VACUNA FRENTE AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.

Maria Victoria Martínez Aragón, Isabel Peña Rey. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.

La epidemiología de la infección del papilomavirus pone de manifiesto que entre la infección y aparición de la enfermedad hay varias décadas de latencia; esto hace que la evaluación de la efectividad de una vacuna que protege frente a esta infección dentro de un programa de Salud Pública, sea más difícil que con otras vacunas⁹².

Dado que un solo estudio empírico no puede abarcar todas las cuestiones relacionadas con la vacunación y el cribado, se han desarrollado modelos matemáticos que simulan la historia natural de la enfermedad, y utilizados para estimar el impacto epidemiológico y económico potencial de diferentes estrategias de cribado y vacunación.

Los estudios de costo efectividad recogen estudios del cribado de cuello uterino^{93-101, 58}, estudios de costo efectividad / utilidad de las vacunas existentes (monovalente para HPV 16, bivalente para HPV 16/18 y tetravalente para HPV 6/11/16/18) y estudios que establecen el coste incremental de la estrategia de vacunación y cribado de cuello uterino versus el cribado^{102-107, 63}.

Los estudios plantean para las estimaciones tres tipos de modelos matemáticos: estudios de cohorte, modelos de población dinámicos y modelos híbridos^{88, 102}. Los de cohorte y los híbridos evalúan el coste efectividad de las estrategias de vacunación para la prevención del cáncer de cuello uterino en una cohorte de mujeres y los modelos de población permiten valorar los efectos directos e indirectos de la vacuna en toda la población. Todos los estudios existentes en el momento actual, valoran únicamente los costes directos médicos del cáncer de cuello uterino, ninguno estudia los potenciales efectos beneficiosos de la vacuna en otras patologías diferentes al cáncer cervical producido por los tipos vacunales¹⁰².

En los modelos de simulación de una cohorte, la probabilidad de infección por HPV está determinada por la edad actual, la edad de inicio de relaciones sexuales, el tipo de HPV, y el acceso al cribado. En los modelos de transmisión la probabilidad de adquirir la infección depende también del patrón de contactos sexuales y de la distribución de la infección en la población.

Los modelos de cohorte tienen la ventaja de representar las complejas interacciones entre la vacunación y el cribado, los modelos de transmisión pueden estimar los efectos de inmunidad de grupo y son útiles a la hora de valorar el impacto de la posible vacunación de los hombres en la reducción del cáncer de cérvix.

Los distintos estudios realizados difieren en sus objetivos, y por tanto difieren en la estructura del modelo elegido, si bien la mayoría de ellos son modelos exploratorios, que pretenden aportar información cualitativa mientras no se disponga de toda la información necesaria. Independientemente del tipo de modelo utilizado, en todos ellos hay importantes factores comunes que influyen la probabilidad de infección, e incidencia de cáncer.

Las variables de mayor impacto sobre el coste-efectividad de la vacunación identificadas en los distintos estudios incluyen, la edad de vacunación y las coberturas alcanzadas, la duración de la inmunidad, la prevalencia de los tipos de HPV incluidos y no incluidos en la vacuna, y el coste de la vacuna.

Hay que destacar la importancia de las asunciones sobre la inmunidad adquirida tras la infección natural, la heterogeneidad en comportamientos de riesgo y en la prevalencia de infección por los tipos cancerígenos incluidos y no incluidos en la vacuna y su evolución, y la importancia de las estrategias y cobertura del cribado, en los países en los que está establecido.

Los estudios de coste efectividad de las diferentes estrategias para la prevención del cáncer de cuello uterino deben ser específicos para cada país, recogiendo como parámetros a valorar: las diferencias geográficas en la prevalencia de los diferentes tipos virales, la historia natural de la infección (la infección por HPV, el LSIL, HSIL, el cáncer y los estados de regresión y de curación) y la incidencia y mortalidad por cáncer ¹⁰³; la situación del programa de cribado, periodicidad, edad de inicio y fin del mismo, sensibilidad y especificidad de la prueba y el tratamiento de los casos según los resultados del mismo; la edad de inicio y los comportamientos sexuales de la población; las coberturas vacunales con otras vacunas administradas en la adolescencia (HVB, que alcanzó coberturas de entre un 70 y un 85% según los países) ¹⁰⁶, la posible duración prolongada de la inmunidad con la vacuna; la probabilidad de protección cruzada con otros tipos no incluidos en la misma y el número de casos evitados de cada uno de los estadios de la historia natural de la enfermedad.

Impacto del cribado:

Los programas de cribado de calidad de base poblacional, bien organizados y oportunistas, han mostrado ser una estrategia altamente efectiva para la prevención del cáncer de cérvix, con un impacto de un 80% en la disminución de la incidencia de este cáncer en las mujeres cubiertas por el cribado. (IARC). En países que no tenían implantados programas de cribado, la introducción de estos programas ha supuesto disminuciones del 60%-90% en la incidencia del cáncer de cérvix a los 3 años siguientes a su implementación ⁹⁹.

Los estudios de **coste efectividad del cribado**, evalúan los costes y los efectos de diversas técnicas de cribado valorando la sensibilidad y especificidad de las mismas y las actuaciones futuras ante los resultados obtenidos ^{93-101, 58}. Llegando a la conclusión de que hay que reevaluar los programas de cribado, atendiendo a su calidad, periodicidad, y edad de inicio, para adoptar la estrategia más costo efectiva, además de ampliar las coberturas a las poblaciones de menor acceso

La mayoría de los países europeos recomienda en cribado entre los 20 y los 25 años con una periodicidad de entre 3 a 5 años hasta los 60-65 años, estrategia más de coste efectiva (rango de entre 6,800 y 25,600\$ por año de vida ganado); mientras que el cribado cada 2 años está entre los 34,500 y los 56,400\$ ⁹⁶. El alto coste de la frecuencia de citologías no es por el uso de la técnica si no por el tratamiento de la gran cantidad de lesiones de bajo grado que se encuentran, que regresarían solas si no se hubiera hecho el cribado.

Al aumentar la tasa de participación en estos programas, aumenta el costo y el número de carcinomas detectados y los años de vida ganados; disminuyendo el costo-efectividad ⁹⁷. La prioridad en estos países debe ser extender la cobertura e implantar test de detección de DNA con lo cual se evitarían muchas colposcopias.

En la gráfica siguiente se observa la variación en años de vida ganados con cada una de las estrategias de cribado.

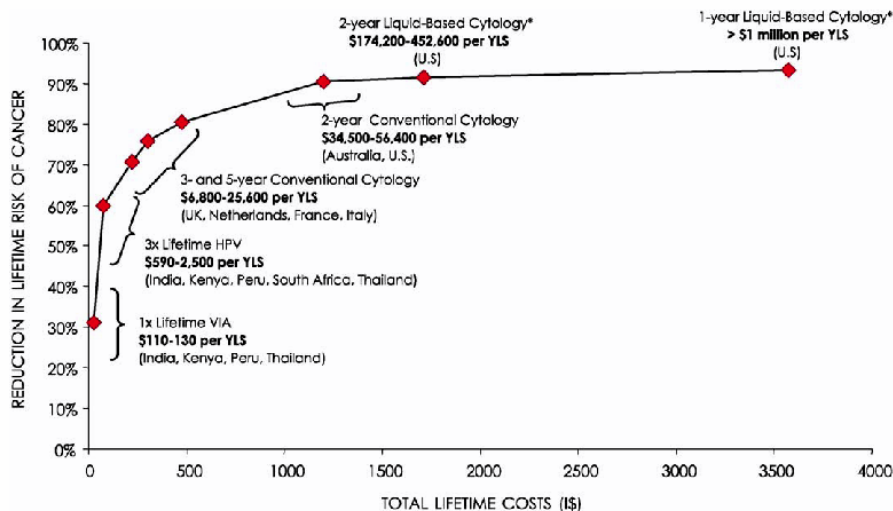


Fig. 3. Efficiency frontier depicting costs and benefits of screening strategies in different regions of the world [6–10,12,17,26]. Strategies differ by screening test (i.e., visual inspection using acetic acid (VIA), HPV-DNA testing, conventional cytology, and *liquid-based cytology with HPV-DNA testing to triage equivocal results) and screening frequency.

La OMS recomienda como nuevas tecnologías para el cribado la detección de ADN de VPH de alto riesgo y la citología en capa líquida ⁹⁷. La guía de la sociedad americana del cáncer recomienda el test de Papanicolau, que ha demostrado reducir el cáncer de cérvix entre un 60 y un 90% a los tres años de su implantación ⁹⁹.

Según la IARC, hay evidencia suficiente de que los programas de cribado citológico de alta calidad dirigidos a mujeres entre 35 y 64 años disminuye la incidencia de cáncer en un 80% en las mujeres cribadas.

Impacto de la vacunación:

Tras la introducción de la vacuna la incidencia de cáncer cervical dependerá de la edad de vacunación, la duración de la protección; y las coberturas de vacunación alcanzadas y de la prevalencia de infección por los distintos tipos de HPV cancerígenos en la comunidad(posible reemplazo de tipos), y el número de tipos carcinógenos de HPV incluidos en la vacuna;

En países con programas de cribado establecidos la incidencia dependerá también, de la cobertura y cumplimiento por parte de la comunidad médica y de la población, de un programa de cribado de calidad.

La reducción del riesgo de cáncer de cérvix en un 70% o más, mediante la vacunación, es por tanto una posibilidad teórica, que dependerá del número de tipos carcinógenos que puedan estar incluidos en una futura vacuna profiláctica, y de las coberturas vacunales alcanzadas.

Pero Incluso en el mejor de los casos, pasarán varias décadas hasta que se vea este impacto. La vacunación de niñas adolescentes no tendrá impacto sustancial en el cáncer de cérvix hasta que estas niñas alcancen la edad media de diagnóstico de este cáncer (48 años) ⁹⁸, por lo tanto será necesario mantener los programas de cribado tanto en la población no vacunada como a la vacunada, para prevenir los cánceres producidos por los tipos cancerígenos no incluidos en a vacuna, y continuar protegiendo a las mujeres no alcanzadas por la vacunación.

Aunque el impacto de la vacunación sobre el cáncer cervical invasivo por HPV16 y HPV18 solo se verá a largo plazo, a corto plazo, se obtendrá un beneficio derivado de

la reducción en la frecuencia de citologías anormales detectadas en el cribado de las cohortes vacunadas, y en las actuaciones medicas consecuentes.

Hay algunas cuestiones todavía sin resolver en cuanto a la vacuna, segura e inmunógena a los 5 años (período máximo de tiempo estudiado actualmente): la **duración de la inmunidad**, (si en las mujeres mayores fuera más probable la persistencia de la infección y la progresión a cáncer, y si los anticuerpos se pierden a los 15 años de la vacunación, podrían aparecer cohortes adultas susceptibles, con más facilidad de progresar a cáncer si se infectan, ocurriendo un aumento de la incidencia mayor que cuando no se vacunaba ⁸⁸); la protección cruzada frente a otros tipos oncogénicos; la posible existencia de **reemplazo** de los tipos de HPV oncogénicos una vez introducida, la **edad de vacunación** (ideal a partir de los 9 años, por alcanzar mayor potencial preventivo ¹⁰⁷ y de dudosa eficacia a partir de los 26 años); la posibilidad de vacunación a hombres.

En ausencia de información sobre aspectos tan determinantes como son: la duración de la eficacia de la vacuna, la evolución de la incidencia de los tipos cancerígenos no incluidos en la vacuna, tras la vacunación, y el coste de la vacuna, los estudios se basan en diferentes asunciones.

Coste de la vacuna: el precio de la vacuna era desconocido en el momento de realización de los estudios; Los análisis económicos asumían un coste aproximado de 300\$ las 3-dosis de vacuna.

Edad de vacunación: Hay 3 factores importantes a tener en cuenta para elegir la edad óptima de vacunación: La edad de exposición, la edad de administración de óptima eficacia, la duración de la protección (solo probada 5 años), la accesibilidad a la población diana

Los modelos asumen la aplicación de la vacuna a los 12 años.

Duración de la eficacia de la vacuna (solo probada 5 años), hay modelos que asumen inmunidad permanente, y algunos contemplan la perdida de inmunidad y la necesidad de dosis de recuerdo.

Los diferentes parámetros que influyen en los resultados de los estudios de costo-efectividad, incluidos en los análisis de sensibilidad son: la edad de vacunación y cobertura alcanzada, duración de la inmunidad, prevalencia de tipos de HPV cancerígenos incluidos y no incluidos en la vacuna,

- La edad de vacunación, cuanto antes se inicie más beneficioso en cuanto a costes (entre 12 y 15 años).
- Vacunación de una o más cohortes de niñas.
- La necesidad de un catch-up a edades mayores, hasta los 24 años y sólo a mujeres.
- La cobertura vacunal alcanzada, si es baja convierte en más eficiente la vacunación a hombres.
- La protección conferida por la vacuna frente a los tipos cancerígenos prevalentes en la comunidad en cada momento.
- La presencia o ausencia de inmunidad cruzada y protección a otros tipos oncogénicos.
- Probabilidad de pérdida de inmunidad con la vacuna y necesidad de booster vacunal y periodicidad del mismo, (cada 10 años).

- La posible coinfección por otros tipos en una persona enferma el tipo de modelo empleado, si es una cohorte de mujeres, o es toda la población.
- La medición de los efectos: un estadio concreto de la enfermedad o el estudio de la historia natural.
- El peso que se le da a los años de vida ajustados por calidad.
- La valoración del beneficio sólo para las personas vacunadas o para toda la población.
- El uso o no de un factor de descuento y el porcentaje empleado.
- Horizonte temporal al menos de 25- 30 años (para valorar los resultados).

Y los parámetros que más afectan al análisis de la sensibilidad son:

La edad de vacunación, el número de cohortes vacunadas, las coberturas alcanzadas, la posible inmunidad prolongada con la vacuna, que no conllevaría una dosis booster,

Un modelo planteado en los EUA (Estados Unidos de América) valora el beneficio marginal que aporta incluir la vacuna, asumiendo una cobertura de un 71% con el cribado (bienal a partir de los 16 años), en un aumento de esperanza de vida de las niñas mayores de 12 años de 2.8 días o de 4 días de vida ajustados por calidad ^{104,109}.

Cuando se comparan los resultados de los modelos matemáticos existentes para la realización de los estudios de costo efectividad, se encuentran al menos tres puntos comunes en todos ellos:

1. La vacuna reduce pero no elimina el riesgo de cáncer cervical.
2. El costo efectividad de la prevención del HPV 16 y 18 mediante la vacunación, es altamente dependiente del coste de la vacuna.
3. En los países en los que no existe cribado los programas de vacunación tendrán su máximo impacto y serán más costo-efectivos ¹⁰⁶; y el impacto en la reducción del riesgo de cáncer de cérvix, dependiendo de la prevalencia de los tipos cancerígenos incluidos y no incluidos en la vacuna.
4. En los países en los que existen programas de cribado, el beneficio de la vacuna recaerá fundamentalmente sobre las mujeres no alcanzadas por el cribado, y el beneficio clínico incremental de los programas de vacunación comparado con el cribado solo, dependerá de la efectividad de los programas de cribado establecidos. Los factores que más afectan son la calidad, edad de inicio, frecuencia y periodicidad, y cobertura poblacional del cribado.

El coste efectividad depende mucho de la cobertura que se alcance, siendo muy sensible al coste de inmunización individual, cantidad de dosis necesarias y a la duración de la inmunidad. Se consideraría costo-efectiva si el gasto por inmunizar a una mujer fuera de 25\$ ⁹². La comisión de macroeconomía y salud reconoce una intervención es muy coste efectiva o coste efectiva si los ratios finales son menores que la renta per cápita o tres veces la renta, respectivamente ⁹² y que aunque la estrategia óptima de prevención va a estar muy influenciada por las características concretas de cada país siempre considerando altas coberturas, las estrategias de vacunación y cribado han demostrado ser tan coste efectivas como otras intervenciones en Salud Pública.

En caso de introducción de una vacuna frente al papilomavirus se considera necesario:

- Mantener los programas de cribado en los países en los que ya existe cribado poblacional, adecuándolos a las estrategias identificadas más costo-efectivas. El mantenimiento del cribado es imprescindible para prevenir los cánceres producidos por los tipos cancerígenos no incluidos en la vacuna, continuar

protegiendo a las mujeres no alcanzadas por la vacuna y prevenir a las mujeres previamente infectadas a la vacunación (poco frecuente si se inicia vacunación a edad temprana). La relajación en los programas de cribado tras la introducción de la vacuna, puede llevara al incremento del cáncer de cérvix⁹⁹.

- Establecer sistemas de vigilancia de la infección por los distintos tipos de HPV y monitorizar los niveles de Ac y las infecciones por HPV en vacunadas para poder valorar la duración de la protección de la vacuna y la necesidad de un booster y la periodicidad del mismo.

Se presenta a continuación una tabla resumen con los estudios de coste efectividad publicados, recogida en uno de los artículos y modificada ampliada hasta el momento actual¹⁰².

Tabla 1. COMPARACIÓN DE LOS MODELOS MATEMÁTICOS DE LA ENFERMEDAD POR HPV

Autor (es) N° de Referencia	Modelo	Resultados evaluados	Estrategias evaluadas	Asunciones clave	Resultados Validados	Hallazgos principales
Institute of Medicine	Cohorte, numérico, determinístico	Verrugas genitales, CIN*, cáncer cervical, cáncer de pene, AVACs, costes, coste por AVAC ganado	Estrategia actual frente estrategia de vacunación + estrategia actual, niños y niñas de 12 años, 100% de cobertura, 100% de eficacia, coste de la vacunación completa 300\$	La vacunación previene la infección por HPV en hombres y mujeres		El coste ganado por AVAC CON la vacunación está entre los 4000 y 6000\$
Hughes et al	Dinámico, numérico, determinístico	Prevalencia del HPV	Mujeres y hombres, monovalente, 90% de cobertura, 75% de eficacia, 10 años de protección, no especificada la edad de vacunación	No estructurado por edad, el riesgo de la infección por HPV depende de la edad y de la actividad sexual, únicamente evaluado el impacto a largo plazo de la vacunación		La vacunación únicamente en mujeres podría llegar a ser eficaz tan sólo un 65 –70 % de la estrategia de vacunar a ambos sexos. Dirigir la vacunación hacia los más activos sexualmente es menos eficaz.
Hughes et al	Cohorte, numérico, determinístico	Carcinoma "in situ", ICC*	Mujeres de 16 años, tipo bivalente de alto riesgo, 60% de efectividad, cribado	El riesgo de la infección depende de su duración (no Modelo de Markov), el riesgo de la infección por HPV depende de la edad y de la actividad sexual, la infección por HPV no recidiva, el tiempo se toma como variable continua		Una reducción del 60% en el HPV de alto riesgo lleva a una menor reducción del carcinoma "in situ" (46%) e ICC (47%) porque algunas de las lesiones asociadas al HPV evitadas son reemplazadas por otras causadas por otros tipos de alto riesgo. Se puede esperar una disminución en la incidencia de verrugas genitales si la vacuna protege también frente HPV 6 Y 11. Los programas de cribado se mantendrán porque la vacunación no eliminará todos los tipos de cáncer
Sanders and Taira	Cohorte, numérico, determinístico	Coste, años de vida, AVACS, coste por años de vida ganado, coste por AVAC ganado	Cribado (Papanicolaou bienal comenzando a los 16 años) frente a vacunación con cribado; mujeres de 12 años, tipos de alto riesgo, 70% de cobertura, 75% de eficacia, 10 años de protección, recuerdo cada 10 años, coste de la vacunación completa 300\$ (del 2001), dosis de recuerdo 100\$.	Mujeres que puedan tener LSIL o HSIL sin infección por HPV, la progresión de la enfermedad depende de la infección con tipos de alto o bajo riesgo, recidiva de la infección depende de la edad, ciclo de Markov mensual	Cáncer cervical	El coste por AVAC ganado con la vacunación se encuentra entre los 22.755 y los 52.398\$. La vacunación de las es coste-efectiva comparada con otras intervenciones sanitarias comúnmente aceptadas
Kulasingam and Myers	Cohorte, numérico, determinístico	Infección por HPV, ICC, coste, cáncer cervical, años de vida, AVACS, coste por año de vida, coste por AVAC, coste por año de vida ganado, coste por AVAC ganado.	Citología convencional; vacunación frente a cribado (citología convencional cada 1-5 años comenzando entre los 18 y los 30 años) frente a vacunación con cribado; niñas de 12 años, eficacia del 70% frente a los tipos de HPV oncogénicos, 100% de cobertura, 90% de eficacia, 10 años de protección, coste de la vacunación completa 200\$ (en dólares USA de 2002).	Recidiva de la infección depende de la edad; Modelos del ciclo de Markov anual	HPV, CIN, cáncer cervical, coste, razón coste-efectividad	El coste por año de vida ganado con la vacunación y cribado bienal a partir de los 24 años está entre 44.889 y 236.250\$, la vacunación en combinación con cribado puede ser una intervención sanitaria coste-efectiva, pero depende del mantener la efectividad en las edades en las que hay picos en la incidencia de HPV oncogénico. Identificar las edades óptimas de vacunación puede ser la mayor prioridad.
Goldie et al	Cohorte, numérico, determinístico	Infección por HPV, LSIL,	Vacunación a mujeres de 12 años con la vacuna bivalente HPV 16/18, con el	Seguimiento de las infecciones de alto y bajo riesgo, La vacunación no afecta a la	HPV, LSIL,	Una vacuna profiláctica que previene la infección persistente por HPV 16/18 se puede esperar que

	erminístico	HSIL, ICC.	100% de cobertura, el 50-98% de eficacia; sin cribado.	infección HPV existente, evalúa los efectos de la protección cruzada, de las reactivaciones de la infección latente. Modelo del ciclo semianual de Markov.	HSIL, cáncer cervical	reduzca significativamente los casos LSI, HSIL relacionados con el HPV16/18 y el cáncer cervical. Una prioridad en futuras investigaciones en salud pública es el conocimiento de la heterogeneidad de la respuesta vacunal, el efecto de esta contra otros tipos virales no vacunales y la duración de la inmunidad con la vacuna.
Goldie et al.	Cohorte, numérico, determinístico	Infección por HVV, LSIL, HZIL, Cáncer invasivo, AVACs ganados, costes por año de vida ganados, y costes por AVACs ganados	Cribado (convencional y en capa líquida, y test de ADN viral, con un intervalo de 1 a 5 años entre los 18 y los 35 años) versus vacunación + cribado a mujeres de 12 años, con la vacuna bivalente (HPV16/18), 100% de cobertura, 90% de eficacia, protección duradera; 377\$ por vacuna/persona en dólares de 2002	El modelo sigue las infecciones por HPV de alto y bajo riesgo; la vacuna no tiene impacto en las ya infectadas, la infección puede causar CIN 1; examina la protección cruzada, el efecto de la reactivación de las infecciones latentes. Modelo del ciclo semianual de Markov	Cáncer cervical	El coste por AVAC ganado con la vacunación está entre 12,300\$ y 4,863,000\$, una vacuna que previene la infección persistente contra HPV16/18 debe reducir la incidencia de HPV 16/18 asociado a cáncer cervical, incluso en un escenario con cribado. De ahí que un programa que permita iniciar en una edad más tardía el cribado y establezca mayor frecuencia entre las revisiones será más costo efectivo.
Taira et al.	Híbrido, numérico, determinístico	Prevalencia de HPV, cáncer cervical, costes, AVACs ganados; coste por años de vida ganado, coste por AVAC ganado.	Mujeres de 12 años, vacuna bivalente, eficacia del 90%, 10 años de protección, booster a los 22 años, 70% de cobertura, 71% de cribado (Papanicolaou cada dos años desde los 16 y catch up entre los 24-30 años, 300\$ de coste por vacuna/persona y 100\$ por dosis de recuerdo.	Modelos de transmisión estratificado por edad pero limitado a la infección por HPV; las mujeres pueden llegar a LSI, HSIL, sin infección por HPV; la progresión de la infección depende de si la infección es por tipos de alto o de bajo riesgo, la regresión de la infección es dependiente de la edad; La infección por HPV puede permanecer latente y producir lesiones y cáncer; las personas que aclaran una infección están a riesgo de reinfectarse. Modelo del ciclo mensual de Markov en un modelo de cohorte	HPV, cáncer cervical	Costes por AVAC ganado con la vacuna está entre 14,583\$ y 442,039\$; una vacuna que protege contra HPV16/18 debería de ser coste efectiva y reducir sustancialmente el porcentaje de cáncer cervical; incluir a los hombres en los programas de vacunación sólo es coste efectivo comparado con vacunar sólo a las mujeres, cuando entre estas no se alcanzan altas coberturas de vacunación.
Barnabas and Garnett	Dinámico numérico determinístico	Prevalencia de la infección por HPV, LSIL, HSIL, y cáncer cervical	Mujeres y varones a los 15 años, todos los tipos de HPV como patógenos individuales, 100% de eficacia; protección duradera; 100% de cobertura; en países en desarrollo, no cribado, campaña de catch up a los 24-30 años	Estratificado por edad, la regresión de la infección es dependiente de la edad, examina los efectos a corto y largo plazo de la vacunación		El primer objetivo de los programas de vacunación es el control y la eliminación de la infección por HPV, la vacunación de los varones tiene un beneficio muy pequeño en la reducción del cáncer cervical; se necesita al menos una cobertura vacunal de un 66% para reducir sustancialmente la incidencia de cáncer; se necesitan entre 40 y 60 años antes de que se puedan observar los beneficios en la reducción de las lesiones precancerosas y en el cáncer cervical respectivamente. La vacuna contra el HPV mejora la supervivencia.
Elbasha and Galvani	Dinámico Analítico	Prevalencia de la infección por HPV	Mujeres y hombres, vacuna bivalente	Modelo analítico		Si las interacciones entre los diferentes tipos de HPV son sinérgicas (la infección por un tipo facilita la infección por otro tipo), campañas masivas de vacunación pueden reducir la prevalencia de los tipos no incluidos en la vacuna.
Elbasha	Dinámico	Coste efectividad de la estrategia de la	Valora diferentes escenarios de	Protección frente a HPV 6/11 o		la vacuna puede reducir el riesgo de verrugas genitales

et al.	de transmisión	vacunación para la prevención del cáncer de cuello uterino Prevalencia de la infección por HPV, LSIL, HSIL, y cáncer cervical y verrugas genitales	vacunación: vacunar a niñas de 12 años, incluir un catch-up a las mujeres hasta los 24; vacunar a niñas y niños de 12 años; incluir un catch-up a las mujeres hasta los 24; o incluir un catch-up a las mujeres y hombres hasta los 24 años; comparando cada una de ellas con la estrategia de no vacunar. Población real de EUA, horizonte temporal de 100 años; escenario real del cribado. Historia real de la enfermedad. Población estratificada por edad y sexo y por actividad sexual (baja, media o alta actividad sexual).	HPV16/18 del 90%, y para la infección asociada a los 4 tipos del 100%; inmunidad duradera; 70% de cobertura y el catch-up, del 50% a los 5 años. Independencia en la historia natural de cada uno de los tipos virales y lno existencia de coinfección por otro tipo diferente en una persona enferma. No incluye la. Todas las personas tienen el mismo acceso al sistema sanitario. Factor de descuento del 3%		(83%), CIN y cáncer cervical (78%) debidos a los tipos 6/11/16/18 de HPV, 2) mejora la calidad de vida (ratio incremental de 2.964 dólares por año de vida ganado ajustado por calidad) y la supervivencia, 3) es coste efectivo vacunar a las niñas menores de 12 años y 4) dependiendo del límite establecido, también se acerca al coste efectividad de otras vacunas, la estrategia de vacunar a niñas y niños a los 12 años y un catch up entre los 12 y los 24 años
Barnabas et al.	Modelo de transmisión	Prevalencia de HPV 16 y progresión a cáncer cervical	Vacunación de hombres y mujeres frente a mujeres solamente. Estimación de la probabilidad de transmisión. Análisis de sensibilidad: de 10% de cobertura vacunal a 90% de cobertura. Uso de la vacuna a nivel privada: 10% de vacunadas a los 15 años y 30% a los 20 años.	Estratificación por edad cada 5 años. Inicio de relaciones sexuales a los 16,6 en mujeres y 17,7 en hombres Clase de actividad sexual media declarada por ambos sexos según el porcentaje de cambios de parejas sexuales. Papanicolau sensibilidad del 45% y especificidad del 95%, cada 5 años, para las mujeres entre 30 y 60 años . Prevención específica para el tipo 16. 20% de histerectomía entre los 45-64 años. Porcentaje de fumadoras según encuestas de salud desde 1978. 100% de eficacia e inmunidad prologada.		Vacunando al 90% de las mujeres antes del inicio de las relaciones sexuales, a los 12 años, se podrá prevenir el 91% de los cánceres cervicales producidos por el tipo 16.
French et al. (continuación del anterior)	Modelo de transmisión	Prevalencia de HPV 16 y progresión a cáncer cervical	Estimar la edad óptima de vacunación Vacunación de hombres y mujeres frente a mujeres solamente. Descripción de la transmisión del virus entre ambos sexos y la prevalencia de infección en las mujeres, y su evolución a estadios posteriores.	Igual al anterior por ser nuevos resultados del mismo estudio.		<u>Vacunar solo a mujeres con una cobertura del 70% y con un catch-up durante los tres primeros años prevendría 1382.4 casos hasta el año 2055, produciendo un incremento de un 13.5% de prevención; la mejor estrategia comparada con las edades mayores o con la misma sin catch.up.</u> Estrategias de catch-up al inicio de los programas de vacunación podrían agilizar el descenso de la incidencia de cáncer.
Favato G; Pieri V and Mills R	Modelo dinámico parcial	Prevalencia de la infección	Estrategia de vacunación multi-cohorte. Compara los beneficios de la estrategia de vacunación a una cohorte de niñas, o a 2 o a 3 o 4 cohortes de niñas de 11, 12, 18, y 25 años frente a no vacunación.	Historia natural de la enfermedad, cribado, intervenciones médicas Cohortes a vacunar: 11,12,18 y 25 años. 70-80% de cobertura, inmunización de un 90% y prolongada, 3 dosis de vacuna Modelo multi-cohorte de Markov		<u>Habría que vacunar al inicio a 1.141.232 mujeres descendiendo a 295.062 a los 6 años de establecido el programa de vacunación. Disminución de un 63.1% del riesgo si se vacuna a 3 cohortes de mujeres (11 o 12, 18 y hasta 26años) durante 6-7 años.</u>

9. CONCLUSIONES

- La **prevalencia de infección** por VPH en España, en población general, es de las más bajas de Europa, en torno al 3%, siendo más alta en las mujeres más jóvenes y con más riesgo asociado a un mayor número de parejas sexuales.
- Otros estudios de prevalencia en mujeres con citología normal, a partir de muestras obtenidas en centros asistenciales, aportan valores más altos, entre un 8% y un 17%.
- Los tipos de VPH detectados varían según los estudios, entre VPH16, 31,35 ó el VPH 16 y 18.
- La **incidencia de cáncer de cuello de útero** en España, se ha estimado, en 2002, 2103 casos nuevos lo que supone una tasa estandarizada de 7,6 casos por 100.000 mujeres. El INE ha registrado para el año 2004 una **mortalidad** de cáncer de cuello de útero de 538 fallecimientos, lo que supone una tasa ajustada por edad de 2 muertes por 100.000 mujeres. España ocupa el lugar 23 (de 27 países europeos) tanto en incidencia como en mortalidad por cáncer de cuello de útero.
- Análisis de la tendencia de la incidencia, mediante modelos de edad-periodo-cohorte, indican para España que el riesgo de presentar cáncer de cuello de útero ha ido aumentando de forma clara para la cohorte de nacimiento, probablemente debido a cambios socioculturales que han modificado la probabilidad de la exposición al virus en las sucesivas generaciones de mujeres.
- La vacuna actualmente comercializada es una vacuna tetravalente (VPH16,18,6,11) para la prevención de la displasia cervical de alto grado (CIN2/3), el carcinoma cervical, las lesiones displásicas vulvares de alto grado (VIN2/3) y las verrugas genitales externas, relacionadas causalmente con los tipos 6,11,16 y 18 del VPH.
- La eficacia en mujeres sin infección previa, frente a CIN 2/3 o AIS, relacionados causalmente con VPH16 o 18 es del 100% (IC95%:92,9-100). Esta eficacia disminuye en los estudios realizados en población general, lo que puede deberse a falta de eficacia en pacientes previamente infectados.
- Los datos sobre **cribado de cáncer de cuello uterino** en España son consistentes con una actividad de cribado oportunista, indicando una cobertura en torno al 75% con grandes diferencias territoriales.
- Desde una **perspectiva de salud pública sobre el uso de la vacuna frente a VPH** se establecen las conclusiones siguientes:
 - Ante una recomendación de vacunación universal, la estrategia que garantiza una óptima efectividad es la vacunación de niñas antes del inicio de la actividad sexual.
 - Otras opciones adicionales a la vacunación universal se deberán valorar en función de la eficacia de la vacuna en mujeres en edades en que ya se ha estado expuesta a la infección, de la cobertura a alcanzar y de los resultados de estudios de eficacia y seguridad en los varones.
 - No se recomienda *screening* previo a la vacunación.

- Se considera una vacuna muy segura, solo se ha detectado un incremento de reacciones locales con dolor y tumefacción.
- La duración exacta de la inmunidad después de tres dosis no ha sido establecida, sin embargo, se ha demostrado una respuesta inmunitaria de memoria.
- La vacuna se puede administrar junto con la vacuna de hepatitis B y con fármacos anticonceptivos. No hay estudios de administración concomitante con otras vacunas. No debe administrarse en embarazadas.
- La vacunación no elimina la necesidad de mantener y asegurar una adecuada cobertura de cribado de detección precoz de cáncer de cuello de útero aún en mujeres adecuadamente vacunadas, si bien deberán modificarse las recomendaciones sobre citologías y diagnósticos histológicos.
- Es importante mantener una vigilancia que permita conocer el genotipo de los VPH implicados en el cáncer de cuello de útero.
- Es importante asegurar campañas adecuadas de educación sanitaria para evitar que la percepción de seguridad tras la introducción de la vacuna, lleve a un aumento de prácticas sexuales no seguras, de forma especial entre los adolescentes vacunados.

Se ha de tener presente que la prevención del cáncer de cuello de útero mediante vacunación tendrá su impacto, en función de la cobertura alcanzada y de la duración de la protección conferida por la vacuna, tras varias décadas, sin embargo se espera que a más corto plazo se detecte una disminución en la detección de citologías anómalas y en las lesiones neoplásicas de alto grado.

Puntos comunes de los **estudios de coste efectividad** ponen de manifiesto que la magnitud en la reducción del cáncer cervical dependerá de la efectividad de los programas de cribado.

10. RECOMENDACIONES

En función de lo estudiado, la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones, en su reunión celebrada el día 20 de febrero, acuerda proponer a la Comisión de Salud Pública, las siguientes recomendaciones:

- ❖ Iniciar la vacunación sistemática de las niñas de una cohorte, a elegir entre los 11-14 años de edad por cada Comunidad Autónoma, en función de sus necesidades y prioridades.
- ❖ Dicha Ponencia revisará periódicamente estas recomendaciones cuando se obtengan nuevas evidencias.

Por otra parte, la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones hace las siguientes consideraciones:

3. Debe ponerse en marcha un grupo de trabajo específico que elabore las recomendaciones pertinentes para la mejora del cribado de cáncer de cuello de útero, en el contexto de una vacunación universal.
4. Se deberán realizar estudios periódicos para conocer los genotipos de Virus del Papiloma Humano circulantes.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Bernard HU, Chan SY, Manos MM, Ong CK., Villa LL, Delius H et al. Identification and assessment of known and novel human papillomaviruses by Polymerase Chain Reaction amplification, Restriction Fragment Length Polymorphisms, Nucleotide Sequence, and Phylogenetic Algorithms. *J Infect Dis.* 1994; 170:1077-85.
2. Carozzi FM, Del Mistro A, Confortini M, Sani C, Puliti D, Trevisan R et al. Reproducibility of HPV DNA Testing by Hybrid Capture 2 in a Screening Setting. *Am J Clin Pathol.* 2005; 124(5):716-21.
3. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology.* 2004; 324(1):17-27.
4. Muñoz, N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV et al. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(6):518-27.
5. Opalka D, Lachman CE, MacMullen SA, Jansen KU, Smith JF, Chirmule N et al. Simultaneous quantitation of antibodies to neutralizing epitopes on virus-like particles for human papillomavirus type 6, 11, 16 and 18 by a multiplex luminex assay. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2003; 10(1): 108-15.
6. Kirnbauer R, Booy F, Cheng N, Lowy DR, Schiller JT. Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proc Natl Acad Sci. USA.* 1992; 89(24):12180-4.
7. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Muñoz N, Bosch FX. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical HPV DNA in 169-341 women from general population. A meta-analysis of the international literature, *Lancet Oncology.* en prensa.
8. Munoz N, Mendez F, Posso H, Molano M, van Den Brule AJ, Ronderos M et al. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis* 2004; 190(12):2077-2087.
9. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(14):1072-1079.
10. Castle PE, Solomon D, Schiffman M, Wheeler CM. Human papillomavirus type 16 infections and 2-year absolute risk of cervical precancer in women with equivocal or mild cytologic abnormalities. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(14):1066-1071.
11. Ferlay F, Bray F, Pisani P., Parkin D.M. GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. *IARC CancerBase N° 5 Version 2.0 Lyon: IARC Press, 2004 2005.*
12. Moreno V, González JR, Soler M, Bosch FX, Kogevinas M, Borràs JM. Estimación de la incidencia de cáncer en España: período 1993-1996. *Gac Sanit* 2001; 15(5):380-388.

13. Vizcaino AP, Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Barros-Dios XM, Parkin DM. International trends in the incidence of cervical cancer: I. Adenocarcinoma and adenosquamous cell carcinomas. *Int J Cancer* 1998; 75:536-545.
14. Bulk S, Visser O, Rozendaal L, Verheijen RH, Meijer CJ. Cervical cancer in the Netherlands 1989-1998: Decrease of squamous cell carcinoma in older women, increase of adenocarcinoma in younger women. *Int J Cancer* 2005; 113(6):1005-1009.
15. Krane JF, Granter SR, Trask CE, Hogan CL, Lee KR. Papanicolaou smear sensitivity for the detection of adenocarcinoma of the cervix: a study of 49 cases. *Cancer* 2001; 93(1):8-15.
16. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189(1):12-19.
17. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 88(1):63-73.
18. Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(5):1157-1164.
19. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55(4):244-265. *Int J Cancer* 2006.
20. Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Muñoz N, Rolando Herrero SF, Ashley R et al. The worldwide Human Papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2006
21. Frisch M, Glimelius B, van Den Brule AJ, Wohlfahrt J, Meijer CJ, Walboomers JM et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med* 1997; 337(19):1350-1358.
22. Trimble CL, Hildesheim A, Brinton LA, Shah KV, Kurman RJ. Heterogeneous etiology of squamous carcinoma of the vulva. *Obstetrics & Gynecology* 1996; 87:59-64.
23. Bosch FX Cuzick J. Schiller J. Garnett, G., Meheus A., Franco E., Wright T., Eds Numero monografico HPV Vaccines and screening Vaccine vol 24. Suppl 3, August 2006:1-261
24. de Sanjose Silvia & Garcia A M., Virus del Papiloma humano y cancer: Epidemiologia y Prevencion- 4ª Monografia de la Sociedad Española de Epidemiologia. Septiembre 2006:1-146
25. Múgica-Van Herckenrode C, Malcolm AD, Coleman DV. Prevalence of human papillomavirus (HPV) infection in Basque Country women using slot-blot hybridization: a survey of women at low risk of developing cervical cancer. *Int J Cancer.* 1992; 51(4):581-6.

26. Muñoz N, Kato I, Bosch FX, Eluf-Neto J, De Sanjosé S, Ascunce N, et al. Risk factors for HPV DNA detection in middle-aged women. *Sex Transm Dis.* 1996; 23(6):504-10.
27. De Sanjose 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.
28. Font R, Pérez M, Coll C, Avecilla A, Vilamala M, Martínez F, et al. Utilización de modelos longitudinales para estimar el tiempo de regresión/progresión de la infección por el virus del papiloma humano en una cohorte de mujeres atendidas en centros de planificación familiar en Barcelona, España. *Gac Sanit.* 2004; 18(supl3):11-148.
29. Puig F, Echavarren V, Yago T, Crespo R, Montañés P, Palacios M, et al. Prevalence of human papillomavirus in a random simple of an urban population in the city of Zaragoza (Spain). *Prog Obstet Ginecol.* 2005; 48(4):172-8.
30. González C, Ortiz M, Canals J, Muñoz L, Jarrín I, García de la Hera M, et al. Higher prevalence of Human Papillomavirus infection in migrant women from Latin America in Spain. *Sex Transm Infect.* 2006;82:260-262.
31. Ortiz M, Torres M, Muñoz L, Fernández-García E, Canals J, Carbonero AI, et al. Oncogenic Human Papillomavirus (HPV) Distribution and HPV Type 16 variants in two Spanish Population Groups with Different levels of HPV infection risk. *J Clin Microbiol* 2006;44:1428-1434.
32. de Sanjose S, Valls I, Paz Canadas M, Lloveras B, Quintana MJ, Shah KV, et al. Human papillomavirus and human immunodeficiency virus infections as risk factors for cervix cancer in women prisoners. *Med Clin (Barc).* 2000; 115:81-4.
33. González C, Muñoz L, Jarrín I, Ortiz M, García-Saiz A, Del Amo J, et al. Prevalencia y factores de riesgo de la infección por el Virus del Papiloma Humano en la cárcel de mujeres de Alicante. *Gac Sanit.* 2005; 19(Supl 1):3-139.
34. Touzé A, de Sanjosé S, Coursaget P, Almirall R, Palacio V, Meijer C, et al. Prevalence of anti-human papillomavirus type 16, 18, 31, and 58 virus-like particles in women in the general population and in prostitutes. *J Clin Microb.* 2001; 39(12):4344-8.
35. Del Amo J, González C, Losana J, Clavo P, Muñoz L, Ballesteros J, et al. Influence of age and geographical origin in the prevalence of high risk human papillomavirus in migrant female sex workers in Spain. *Sex Transm Infect.* 2005; 81:79-84.
36. Losana J, Muñoz L, Fernández E, Maciá MJ, Belda J, Gómez I, et al. Prevalence and risk factors for high risk human papillomavirus infection in female sex workers in an aids information and prevention centre in Alicante (Spain). P-084. XXII Internacional Papillomavirus Conference and Clinical Workshop 2005. Vancouver 30 Abril-6 Mayo.
37. IARC. Human papillomaviruses. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol 64. IARC, editor. Lyon: 1995.
38. IARC. Human papillomaviruses. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol 90 (en preparación). IARC, editor. 2007.

39. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006; 24 Suppl 3:S11-S25.
40. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*. 2006; 118:3030-44.
41. Ferlay, J., Bray, F., Pisani, P., and Parkin, D. M. *Globocan 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide*. [Base de datos en Internet]. [Actualizado 2004; citado 23-2-2007]. Disponible en <http://www-dep.iarc.fr/>.
42. Plummer M, Herrero R, Franceschi S, Meijer CJ, Snijders P, Bosch FX et al. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study. *Cancer Causes Control*. 2003; 14:805-14.
43. Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*. 2002; 359:1085-92.
44. Garcia-Closas R, Castellsague X, Bosch X, Gonzalez CA. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: a review of recent evidence. *Int J Cancer*. 2005; 117:629-37.
45. Castellsague X, Bosch FX, Munoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res*. 2002; 89:191-9.
46. López-Abente, G, Pollán, M, Aragonés, N, and Pérez-Gómez, B. Mortalidad por cáncer y otras causas en España. 2004. Área de Epidemiología Ambiental y Cancer. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII. [Actualizado 2006; citado 9-8-2006]. Disponible en <http://cne.isciii.es/htdocs/cancer/mort2004.txt>.
47. Berrino F, Capocaccia MP, Coleman J, Esteve J, Gatta G, Hakulinen T et al. Survival of cancer patients in Europe: The EURO CARE-3 study. *Ann Oncol*. 2003; 14.
48. Parkin, D. M., Whelan, S. L., Ferlay, J., Teppo, L., and Thomas, D. B. *Cancer Incidence in Five Continents, Vol VIII*. [Base de datos en Internet]. [Actualizado 2002]. <http://www-dep.iarc.fr/>
49. Martínez C, Sánchez MJ, Rodríguez M, Martos C, Izarzugaza I, Ardanaz E. Time trends in cervical cancer incidence in four Spanish Population-Based Cancer Registries, 1986-2000. XXXI Reunión del Grupo para la Epidemiología y el Registro del Cáncer en los Países de Lengua Latina. Palma de Mallorca 25-26 Mayo 2006. Disponible en <http://www.grellnet.org/2006/diapos/o33%20carmen%20martinez.pdf>
50. Bray F, Loos AH, McCarron P, Weiderpass E, Arbyn M, Moller H et al. 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.
51. 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; 14:2191-9.

52. Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, Suarez B, Lope V, LLácer A et al. Accuracy of cancer death certificates in Spain: a summary of available information. *Gac Sanit.* 2006; 20.
53. Rodríguez, S y López-Abente, G. Ariadna: Vigilancia del cáncer y otras causas online. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. [Actualizado 2007]. <http://193.146.50.130/ariadna.php>.
54. Loos AH, Bray F, McCarron P, Weiderpass E, Hakama M, Parkin DM. Sheep and goats: separating cervix and corpus uteri from imprecisely coded uterine cancer deaths, for studies of geographical and temporal variations in mortality. *Eur J Cancer.* 2004; 40:2794-803.
55. Food and Drug Administration. Center for Biologic Evaluation and Research. Quadrivalent Human Papillomavirus Recombinant Vaccine. Disponible en: <http://www.fda.gov/cber/label/hpvmr060806LB.pdf>
56. European Medicines Agency. European Public Assessment Reports. Gardasil. Scientific discussion. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/gardasil/gardasil.htm>.
57. Puig Tintoré, LM, Castellsagué, X, de Sanjosé, S, Cortés, J et al: Estudio Afrodita: Encuesta Poblacional sobre Cribado de Cáncer de Cérvix en España y Factores Relacionados 2006. En Prensa.
58. Puig Tintoré, LM; de Sanjosé, S; Méndez, C; Cortés, J et al: Prevención Secundaria: Situación Actual del Cribado del Cáncer de Cuello Uterino en España. En: Virus del Papiloma Humano y Cáncer: Epidemiología y Prevención. 4ª Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología. de Sanjosé y García Eds. 2006.
59. Cortés, J: Estrategias de cribado del cáncer de cuello uterino. *Prog Obstet Ginecol* 2005; 48 Supl 1: 228 – 30.
60. Puig Tintoré, LM; Cortés, J; Castellsagué, X; Torné, A et al.: Prevención del cáncer de cuello uterino ante la vacunación frente al virus del papiloma humano. *Prog Obstet Ginecol*, 2006; 49 Supl 2: 5-62.
61. Goldie, SJ; Kholi, M; Grima, D; Weinstein, MC et al.: Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 604 – 15
62. Arbyn, M; Sasieni, P; Meijer, CJLM; Clavel, C et al. : Clinical applications of HPV testing : A summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006; 24S3: 78 – 89.
63. Garnett PG, Kim JJ, French K, Goldie SJ.: Modelling the impact of HPV vaccines on cervical cancer and screening programmes. *Vaccine* 2006; 24S3: 178-86.
64. Vilaplana, E; Puig Tintoré, LM; Cortés, J: Encuesta Española sobre Resultados Citológicos Anormales 2005. *Boletín de la AEPPC*, nº 20, 2º Semestre 2006.
65. Garau, B.: Datos del Registro Poblacional de Mallorca, no publicados.
66. Meijer, CJML; Bosch, X.: HPV Master Class, Madrid, 30 – 31/ Enero 2007

67. Cuzick J, Mayrand M, Ronco G, Snidjers P, Wardle J. New dimensions in cervical cancer screening. *Vaccine* 2006;24(Suppl 3):90-9.
68. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Criterios para fundamentar la modificación de los programas de vacunas, 2004.
<http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/criteriosVacunas.pdf>
69. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997;102:3-8.
70. Bottiger M, Forsgren M. Twenty years' experience of rubella vaccination in Sweden: 10 years of selective vaccination (of 12-year-old girls and of women postpartum) and 13 years of a general two-dose vaccination. *Vaccine* 1997;15:1538-1544.
71. Muñoz N, Bosch X, Garnett G, Patnick J, Sultan C, Watson M. Preventive vaccination against HPV diseases: policy drivers for maximum European public-health benefit. *HPV Today* 2005. Nº 7: 6.
72. Block S, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti K, Merchant C et al. Comparison of the immunogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and females adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006;118:2135-2145.
73. FIPSE. Jóvenes, relaciones sexuales y riesgo de infección por VIH. Encuesta de salud y hábitos sexuales. España, 2003.
74. Saslow D, Castle Ph, Cox Th, Davey D, Einstein M, Ferris D et al. American Cancer Society guideline for human papillomavirus vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin* 2007;57:7-28.
75. World Health Organization. United Nations. Preparing for the introduction of HPV vaccines: policy and programme guidance for countries. World Health Organization 2006. Disponible en:
http://www.unfpa.org/upload/lib_pub_file/672_filename_hpv_note.pdf
76. Carter J, Koutsky L, Hughes J, Kuang Lee S, Kuypers J, Kiviat N et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J Infect Dis* 2000;181:1911-191.
77. Mao C, Koutsky L, Ault K, Wheeler C, Brown D, Wiley D et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2006;107:18-27.
78. Stoler M. HPV in screening and triage. HPV testing: if it's not clinically valid it's dangerous. *HPV Today* 2006. Nº9:4-5.
79. Harper L, Franco E, Wheeler C, Moscicki A, Romanowski B, Roteli-Martins C 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 of a randomised control trial. *Lancet* 2006;367:1247-1255.
80. Villa L, Costa R, Petta C, Andrade R, Aula K, Giuliano A 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 Oncology* 2005;6:271-27.

81. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine* 2006;24 (Suppl 1): 16-22.
82. Villa L, Ault K, Giuliano A, Costa R, Petta C, Andrade R et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18. *Vaccine* 2006;24:5571-5583.
83. Poland G, Jacobson R, Koutsky L, Tamms G, Railkar R, Smith J et al. Immunogenicity and reactogenicity of a novel vaccine for human papillomavirus 16: a randomized controlled clinical trial. *Mayo Clin Proc* 2005;80:601-610.
84. Christensen N, Reed C, Cladel N, Han R, Kreider J. Immunization with virus like particles induces long-term protection of rabbits against challenge with cottontail rabbit papillomavirus. *J Virol* 1996;70:960-965.
85. Villa L, Costa R, Petta C, Andrade R, Paavonen J, Iversen O 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. *Br J Cancer* 2006;95:1459-1466.
86. Advisory Committee on Immunization Practices. ACIP provisional recommendations for the use of quadrivalent HPV vaccine. Disponible en: http://www.cdc.gov/nip/recs/provisional_recshpv.pdf.
87. Advisory Committee on Immunization Practices. Vaccines for Children Programme. Vaccine to prevent human papillomavirus infection. Resolution No. 6/06-2. Disponible en: http://www.cdc.gov/nip/vfc/acip_resolutions/0606hpv.pdf
88. Barnabas R, Laukkanen P, Koskela P, Kontula O, Lehtinen M, Garnett G. Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modelling analysis. *PloS Medicine* 2006;3(5):e 138
89. Taira A, Neukermans Ch, Sanders G. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1915-1923.
90. Goldie S. Decision science in medicine and public health. *HPV Today* 2006. Nº 9:1-4.
91. Elbasha E, Dasbach E, Insinga R. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Infect Dis* 2007;13:28-41.
92. Goldie SJ, Goldhaber-Fiebert JD, Garnett G P. Public health policy for cervical cancer prevention: The role of decision science, economic evaluation, and mathematical modelling. *Vaccine* 2006 (24S3):155-163.
93. Franco EL, Cuzick J, Hildesheim A, de Sanjosé S. Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. *Vaccine* 2006 (24S3):171-77.
94. Goldie SJ, Gaffikin L, Goldhaber-Fiebert JD, Gordillo-Tobar A, Levin C, Mahé C, Wright T, for the Alliance for Cervical Cancer prevention Cost Working Group. Cost effectiveness of cervical –cancer screening in five developing countries. *N Engl J Med* 2005:2158-2168.

95. Suba E, Chan Hung N, Ba Duc N, Raab S. De novo establishment and cost effectiveness of Papanicolau cytology screening services in the Socialist Republic of Vietnam. *Cancer* 2001;91:928-39.
96. Goldie SJ, Kim JK, Myers E. Cost effectiveness of cervical cancer screening. *Vaccine* 2006 (24S3):164-70.
97. WHO. Preparing for the introduction of HPV vaccines: policy and programme guidance for countries.2006.
98. International Agency for Research on Cancer (IARC). Handbooks of Cancer Prevention: Cervix Cancer Screening. Vol. 10. Lyon, France: IARC; 2005.
99. American cancer Society Guideline for Human Papillomaviruses (HPV) Vaccine use Prevent Cervical Cancer and its Precursors. *A cancer journal for clinicians*. <http://caonline.amcancersoc.org/cgi/content/full/57/1/7>.
100. Novoa R. Análisis coste-efectividad del programa de detección sistemática del cáncer cervical en la región del Algarbe, Portugal. *Rev Esp Salud Publica* 2004 (78),
101. Gyrd-Hansen, Hdund B, Anderson P. A cost-effectiveness analysis of cervical cancer screening: health policy implications. *Health Policy* 1995; 34:35-51.
102. Dasbach E, Elbasha E, Insinga RP. Mathematical model for predicting the epidemiologic and economic impact of vaccination against human papillomavirus infection and disease. *Epidemiol Rev* 2006: 28:88-100.
103. Goldie SJ, Grima D, Kohli M, Wright T C, Weinstein M, Franco E. A comprehensive natural history model of HPV infection and cervical cancer to estimate the clinical impact of prophylactic HPV- 16/18 vaccine. *Int J. Cancer* 2003(106): 894-904.
104. Sanders GD, Taira AL V. Cost effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerging Infectious Diseases*; 2003 (9):37-48.
105. Kim JJ. Cost-effectiveness analyses of prophylactic human papillomavirus vaccination and screening in Brazil. The annual meeting of the society for medical decision making (October 2006).
106. Wright TC, Van Damme P, Schmitt H-J, Meheus A. HPV introduction in industrialized countries. *Vaccine* 2006 (24S3):122-131
107. French KM, Barnabas RV, Lehtinen M, Kontula O,; Pukkala E, Dillner J, Garnett GP. Strategies for the introduction of human papillomavirus vaccination: modelling the optimum age- and sex- specific pattern of vaccination in Finland. *British Journal of Cancer* 2007; 96:514-18.
108. Wright T, Bosch X, Franco EL, Cuzick J, Schiller JT, Garnett GP, Meheus A. HPV vaccines and screening in the prevention of cervical cancer, conclusions from a 2006 workshop of intentional experts. *Vaccine* 2006 (24S3):251-61).
109. Lehtinen M, Paavonen J. Effectiveness of preventive human papillomavirus vaccination. *International journal of STD&AIDS* 2003;14:787-92.

110. Roden R; Wu T-C. How will HPV vaccines affect cervical cancer?. *Nature Reviews. Cancer.* 2006 (6) 753-63.
111. Favato G; Pieri V; Mills RW. Cost/effective analysis of anti-HPV vaccination programme in Italy: a multi-cohort markov model. Henley centre for value improvement (HCVI). <http://ssrn.com/abstract=961847>