

TÍTULO: Inmunización activa frente a la infección por el virus del papiloma humano. Vacunas disponibles para la prevención del cáncer de cuello de útero. Diciembre 2008

AUTORES:

José A. Navarro Alonso^{1,5}

Pedro J. Bernal González^{2,5}

Jaime J. Pérez Martín^{3,5}

Pilar Jiménez Guillén^{4,5}

¹ Pediatra. Jefe del Servicio

² Pediatra. Técnico de Salud Pública

³ Especialista en Medicina Preventiva. Técnico de Salud Pública

⁴ Enfermera

⁵ Servicio de Prevención y Protección de la Salud. Consejería de Sanidad. Región de Murcia

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente. Se estima que están infectadas unas 600 millones de personas en todo el mundo, afectando especialmente a individuos de países de baja renta.

Las primeras hipótesis que postulaban una relación entre la infección por el virus del papiloma humano y el cáncer genital se remontan al año 1974¹ aunque no fue hasta 1983 cuando zur Hausen aisló por primera vez el VPH16 en biopsias de tejidos de cánceres cervicales².

Actualmente se han identificado más de 100 tipos distintos del VPH (genotipos). Unos virus tienen predilección por infectar superficies cutáneas (VPH cutáneotropos) y otros por las superficies mucosas (VPH mucosatropos). Según infecten una u otra superficie pueden causar distintas patologías (Tabla 1). En la piel son los responsables de patologías graves pero muy infrecuentes del tipo de la epidermodisplasia verruciformis (genotipos de alto riesgo 5, 8) o de otras benignas y mucho más comunes como las verrugas comunes planas y plantares (genotipos de bajo riesgo 1, 2, 3, 10, 27). En las mucosas las patologías serán distintas según el genotipo infectante. Los de bajo riesgo oncogénico (genotipos 6, 11, 42, 43, 44, 55) son los responsables de las verrugas genitales (condilomas acuminados), de la papilomatosis laríngea recurrente del recién nacido y del lactante y de las lesiones de bajo grado (benignas) del cuello uterino, vagina y vulva. Los de alto riesgo oncogénico (genotipos 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, 59, 68, 35, 39, 51, 56, 73, 82) pueden causar lesiones de bajo y alto grado (precancerosas y cancerosas) del cuello uterino, vagina y vulva en la mujer, de ano en ambos sexos y de pene en el varón.

La proporción de estos cánceres en los que el VPH es el responsable varía, pero en el 100% de los de cuello uterino se ha establecido de una manera inequívoca que la infección persistente por VPH de alto riesgo es condición necesaria, aunque no suficiente, para su desarrollo³.

Últimamente cobra más fuerza la hipótesis de que algunos cánceres orofaríngeos, especialmente los ubicados en amígdalas y en el anillo de Waldeyer, también estarían asociados con infecciones de la cavidad oral por genotipos de alto riesgo⁴.

Es muy importante destacar que al menos el 90% de las infecciones del tracto genital por virus de alto riesgo son asintomáticas y “aclaran” espontáneamente en el transcurso de dos años. Son las infecciones que duran más de 12 meses (infecciones persistentes) el mayor factor de riesgo para el desarrollo de lesiones precancerosas y cancerosas del aparato genital que aparecerán años después de la infección inicial.

En España se estiman unos 2110 casos anuales de cáncer de cuello uterino siendo el cáncer más frecuente en la población de 15 a 44 años⁵. En Murcia en el bienio 2000-2001 se registraron 107 casos⁶ con una edad media al diagnóstico de 55 años y 17 muertes en 2005⁷.

PREVENCIÓN PRIMARIA DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO. VACUNAS DISPONIBLES

El método más efectivo de prevención primaria lo constituyen las vacunas profilácticas. Las primeras aproximaciones a la utilización de vacunas tienen lugar en 1990⁸, cuando Frazer y Zhou consiguen expresar en células eucariotas, mediante técnicas de ADN recombinante, los genes que codificaban la proteína de la superficie de la cápsula L1 del VPH. Curiosamente se constató que estos monómeros proteicos expresados en esas células se autoensamblan para constituir una estructura similar a la de un virus natural pero con la diferencia de que no contienen material vivo en su interior. Es por ello que las vacunas se denominan “virus-like particles” (partículas semejantes al virus, VLP).

Hasta la fecha se han comercializado dos vacunas profilácticas frente a las infecciones por el virus del papiloma humano (Tabla 2).

Respuesta inmune

La inoculación de las vacunas genera respuestas inmunes humorales (IgG e IgA) y en secreciones cérvico-vaginales (anticuerpos tipo IgG y ocasionalmente del tipo IgA)¹⁰, frente a L1, bien conocidas, y respuestas celulares no bien dilucidadas hasta la fecha.

Respecto a las respuestas humorales se observó en la década de los noventa que en estudios experimentales en animales la vacunación con L1 VLP inducía títulos altos de anticuerpos neutralizantes genotipo-específicos que evitaban la infección tras exposición a cantidades relevantes de virus de dicho genotipo. Por otra parte en experimentos en conejos y perros se demostró que cuando se les inmunizaba pasivamente con suero de animales vacunados o que se habían infectado de un modo natural, estaban completamente protegidos frente a un importante inóculo vírico¹¹. Estos datos hacen pensar que la base fundamental de la protección son los anticuerpos neutralizantes tanto del suero como los que trasudan desde éste al moco cérvico-vaginal¹² y cuyo nivel depende de la concentración sérica de los mismos¹³⁻¹⁴.

Hoy en día se conoce que: a) las vacunas inducen producción de anticuerpos en virtualmente todos los vacunados, b) los anticuerpos tras la vacunación son varias veces superiores a los inducidos tras la infección natural en todos los grupos de edad en los que se ha evaluado y c) los títulos de anticuerpos son mayores a medida que desciende la edad de la vacunación. No obstante aún no se conoce el nivel mínimo de anticuerpos que se correlaciona con la protección clínica ya que hasta ahora todos los vacunados han seroconvertido y no se han descrito fallos de vacunación (infecciones *breakthrough*)¹⁵.

Los anticuerpos neutralizantes inducidos por la vacuna, presentes en la luz genital y en las capas basales de la mucosa genital, evitan la infección por varios mecanismos¹⁶: a) bloqueando el receptor del VPH mediante el que se une a la membrana basal y, b) bloqueando otro receptor del VPH por el que se une a los queratinocitos interfiriendo con la captación celular del virus, y c) uniéndose a la cápsula del virus evitando la distorsión en su configuración que es necesaria para una exitosa entrada en la célula.

Por el contrario los anticuerpos no son terapéuticos frente a lesiones histológicas motivadas por infecciones ya establecidas ya que en aquellas no se expresa, o lo hace muy débilmente, la proteína L1 en la superficie de la mucosa.

Los altos títulos de anticuerpos generados por las vacunas pudieran ser los responsables de que aparezcan subpoblaciones de anticuerpos con capacidad de reactividad y neutralización cruzada, situación que no ocurre tras la infección natural en la que los títulos de anticuerpos son mucho más bajos y en la que se detectan solamente los anticuerpos dirigidos a los antígenos inmunodominantes tipo-específicos¹⁶.

Respecto a la inmunidad celular se piensa que no está directamente implicada en la protección tras la vacunación a pesar de que las vacunas generan respuestas robustas de linfocitos T dirigidas frente a la proteína L1¹⁷.

Inmunogenicidad

Como ya se ha comentado ambas vacunas inducen una buena respuesta sérica de anticuerpos. Dado que las mediciones de los mismos se llevan a cabo por técnicas distintas según el laboratorio no disponemos hasta la fecha de estudios comparativos entre ambas. La medición de la respuesta inmune en el caso de la vacuna tetravalente se ha llevado a cabo mediante un inmunoensayo competitivo Luminex (cLIA)¹⁸ mientras que para la bivalente se ha utilizado la técnica ELISA¹⁹.

La respuesta humoral se caracteriza en las dos vacunas por una elevación muy importante en los títulos de anticuerpos tras la administración de la tercera dosis de vacuna con un descenso progresivo hasta los 18-24 meses y una estabilización posterior (*plateau*).

La vacuna tetravalente genera una respuesta inmune predominante Th2 mientras que la generada por la bivalente es principalmente Th1¹⁷.

Los estudios de inmunogenicidad con la vacuna tetravalente en mujeres de 16 a 23 años han durado hasta los 60 meses desde el inicio de la pauta de vacunación y han mostrado un comportamiento diferente según se trate del genotipo 16 o del 18^{18,20}. A los cinco años la media geométrica de anticuerpos (GMT) frente al genotipo 16 se mantiene muy por encima de la de los vacunados con placebo y de la de aquellos que no habiendo recibido vacuna eran seropositivos 5 años atrás (infección natural previa superada). Sin embargo los GMT frente al genotipo 18 eran ligeramente superiores a los del grupo de infección aclarada aunque muy superiores a los que recibieron placebo. Para ambos genotipos la administración de una dosis de vacuna de recuerdo (*booster*) a los 60 meses genera un potente incremento del título de anticuerpos sugerentes de una respuesta anamnésica (memoria inmunológica). Por otra parte, en primates vacunados con L1 doce meses antes, la administración intracervical de L1 VLP provocó un incremento sérico (2 veces) de los anticuerpos neutralizantes tipo-específicos a los 17 días que alcanzó el nivel máximo a los 24 días²¹.

Como es habitual con la mayoría de las vacunas, en niñas de 10 a 15 años de edad la vacuna tetravalente generó títulos significativamente superiores para los genotipos 16 y 18 respecto a la observada en el grupo de mujeres de 16 a 23 años²².

En mujeres de 24 a 45 años no se han publicado datos de inmunogenicidad ya que el laboratorio fabricante de la vacuna tetravalente estima que la inmunogenicidad “per se” no es una buena medida para medir la eficacia por no disponer un parámetro sérico subrogado de protección y por existir un descenso de la respuesta inmune con la edad²³.

Las predicciones matemáticas de los modelos de duración de la inmunidad apuntan a que una vacuna experimental L1 VPH16 del laboratorio Merck and Co. administrada a mujeres de 16 a 23 años pudiera conseguir que los anticuerpos séricos permanecieran detectables hasta 32 años en el 50% de las que recibieron 3 dosis²⁴. Por otro lado esta misma vacuna genera respuestas inmunes celulares frente al tipo 31 relacionado filogenéticamente con el tipo 16²⁵.

Los datos disponibles de inmunogenicidad de la vacuna bivalente en mujeres de 15 a 25 años comprenden 6.4 años de seguimiento²⁶. Los niveles de anticuerpos frente a los genotipos 16 y 18 se mantienen ≥ 11 veces superiores a los originados por la infección natural. Además a los 12 meses de iniciada la pauta de vacunación, y tras la recepción de 3 dosis, se comprobó una muy buena correlación entre anticuerpos séricos y cérvico-vaginales¹³.

En niñas de 10 a 14 años los GMT a los 24 meses de la vacunación son más de 2 veces superiores respecto a los de las mujeres de 15 a 25 años²⁷.

En mujeres de 26 a 55 años y aunque la respuesta inmune a los dos tipos va decayendo a medida que aumenta la edad, los títulos de anticuerpos permanecen sustancialmente más altos que tras la infección natural a los 7 y 18 meses desde el comienzo de la vacunación²⁸. A los 24 meses de seguimiento en el análisis del grupo de vacunadas “por protocolo” todas las mujeres de 15 a 55 años los niveles de anticuerpos frente a los tipos 16 y 18 se mantenían muy por encima de los obtenidos tras la infección natural con cierta tendencia a disminuir las concentraciones de anticuerpos a medida que la edad de la vacunada era mayor. En ese mismo periodo de seguimiento los coeficientes de correlación de las concentraciones de anticuerpos en secreciones cérvico-vaginales respecto a las del suero oscilaban entre 0.73 a 0.90 para el 16 y de 0.82 a 0.93 para el tipo 18^a. En este estudio es interesante destacar que el 82.9%, el 68% y el 65.6% eran seronegativas para ambos tipos oncogénicos a los 15-25, 26-35 y 46-55 años, respectivamente.

Se piensa que esta vacuna proporciona protección duradera ya que tras su administración se detectan células B de memoria de alta afinidad²⁹.

El perfil de la cinética de anticuerpos en niñas de 15 a 25 años predice que los niveles frente a los tipos 16 y 18 permanecerán muy superiores a los de la infección natural al menos durante los primeros 20 años tras la inmunización con vacuna bivalente³⁰.

Seguridad

^a Schwarz T, Spaczynski M, Schneider A, Wysocki J, Galaj A, Perona P et al. Immunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 años. *Vaccine* (2008),doi:10.1016/j.vaccine.2008.10.088

Las vacunas frente al virus del papiloma humano son, hasta el momento actual, muy seguras.

En ensayos clínicos de fase III³¹ de la vacuna tetravalente que incluyeron 5.455 mujeres de 16 a 24 años las vacunadas desarrollaron con mayor frecuencia efectos secundarios locales respecto al grupo placebo. Los más registrados fueron de tipo local (eritema y dolor). En relación a los efectos sistémicos las vacunadas presentaron significativamente más fiebre de 37.8°C a <38.9°C. El porcentaje de las que abandonaron el ensayo por efectos adversos fue igual en el grupo de vacunadas que en el que recibieron placebo.

En 1.781 niños y niñas de 9 a 15 años un porcentaje significativo de ellas que recibieron la vacuna tetravalente presentaron eritema, dolor e hinchazón local en los 5 días posteriores a la recepción de las tres dosis de vacuna, respecto del grupo placebo³². Un dato importante es que los efectos adversos no se incrementan a medida que aumenta el número de dosis de vacuna recibidas. Otro hecho llamativo es que se han descrito casos de síncope vaso-vagal en mujeres adolescentes tras la recepción de la vacuna³³ y cuadros de anafilaxia no grave con una incidencia de 2,6/100.000³⁴.

En 3.775 mujeres de 24 a 45 años el eritema, dolor e hinchazón local fue significativamente mayor que en las que recibieron placebo²³.

El sistema de declaración de efectos adversos postcomercialización de los Estados Unidos de Norteamérica (VAERS), entre Junio 2006 y Abril 2008³⁵, y con 12 millones de dosis de Gardasil distribuidas, recibió 7.802 declaraciones tras la inmunización con la vacuna tetravalente. Las declaraciones de muertes ascendieron a quince de las que sólo diez contenían el adecuado nivel de información para analizarlas posteriormente. En éstas diez y tras una cuidadosa revisión científica no se pudo establecer una relación causal entre la vacunación y los fallecimientos. De las cinco declaraciones restantes no se pudo obtener información de los fallecidos.

El VAERS en ese mismo periodo recibió 31 declaraciones de Síndrome de Guillain-Barré (SGB) de los que se han confirmado diez. De éstos, cinco habían recibido simultáneamente la vacuna antimeningocócica conjugada tetravalente y Gardasil. En mujeres de 9 a 26 años las declaraciones de SGB al VAERS se encuentran en el rango que se esperaría si ocurrieran al azar.

Respecto al registro VAERS hay que tener muy presente que cualquier persona puede declarar presuntos efectos adversos de cualquier intensidad, y que ello no significa que esté causado por una vacuna. Solo una investigación científica puede determinar si existe causalidad o es una mera coincidencia (casualidad). Está diseñado para generar, no probar, hipótesis relacionadas con la seguridad vacunal.

En un ensayo clínico fase III que abarcó a 18.644 mujeres vacunadas, de 15 a 25 años, la reactogenicidad local tras la vacuna bivalente fue superior a la experimentada con la vacuna antihepatitis A y ligeramente superior la reactogenicidad sistémica, aunque no aumentaba en las dosis subsecuentes³⁶.

Al comparar los efectos adversos de esta vacuna entre 458 mujeres de 15 a 25 años y 158 niñas de 10 a 14 años, no se encontraron evidencias que sugirieran que en este último grupo el perfil de aquellos fuera diferente³⁷.

En 11 ensayos clínicos de fase II/III con la vacuna Cervarix³⁸ llevados a cabo en 16.142 mujeres se evaluaron los efectos adversos graves, las condiciones médicas significativas y las enfermedades autoinmunes de nuevo comienzo. En 5.5 años de seguimiento no se observaron diferencias entre los vacunados con Cervarix y el grupo control en todos los grupos de edad (10-14, 15-25 y >25 años).

Eficacia clínica

Debido a que la génesis del cáncer de cuello invasor es un proceso que suele durar años desde la infección inicial por VPH y que no es una patología extremadamente frecuente, los ensayos cuyo objetivo final (*end-point*) fuera el cáncer se dilatarían en el tiempo y precisarían del reclutamiento de un gran número de mujeres. Es más, al tratarse de una enfermedad que puede prevenirse y tratarse mediante una correcta detección esos ensayos serían éticamente impracticables. Los motivos expuestos explican que no se vaya a disponer de datos de eficacia frente al mismo, aunque sí de efectividad transcurridos unos años. Mientras tanto, se mide la eficacia frente a lesiones precursoras (neoplasia intraepitelial grados 2 y 3 y carcinoma *in situ*), que se consideran auténticos subrogados clínicos de las lesiones cancerosas y que, además, es muy apropiada para los estudios de “prueba de concepto” (*proof of concept*)³⁹. Existen datos recientes que avalan la hipótesis de que los CIN-3 son los precursores de los carcinomas invasores: en el trascurso de 30 años de seguimiento el 31% de las mujeres con CIN 3 no tratadas o tratadas solamente con biopsia de márgenes desarrolla un cáncer invasor mientras que solo lo desarrolla el 0.7% de aquellas tratadas adecuadamente^b.

Las vacunas disponibles han demostrado una alta eficacia frente a lesiones preneoplásicas del cuello uterino en ensayos multicéntricos de fase III que han reclutado a 28.500 mujeres de 16 a 45 años y a 35.400 de 15 a 55 años en el caso de Gardasil y de Cervarix, respectivamente⁴⁰. Este número de individuos en el reclutamiento sólo ha sido superado por las nuevas vacunas penta y monovalentes frente al rotavirus.

Gardasil dispone de resultados de seguimiento de eficacia en ensayos fase IIb a 3 años en 1.158 mujeres de 16 a 23 años de las que 241 fueron seguidas durante 5 años⁴¹. En estas últimas y frente a la infección persistente (4 meses) por VPH 6, 11, 16 ó 18 la eficacia alcanzó el 95.6% (95% CI:83,8-99,5) y llegó al 96.6% (95% CI:79,2-99,9) y al 90.6% (95% CI: 35,6-99,8) frente al CIN 1-3 causado por lo genotipos 16 y 18, respectivamente, en mujeres analizadas “por protocolo” (PCR y seronegativas para los 4 tipos en el reclutamiento

^b McCredie M, Sharples K, Paul Ch, Baranyai J, Medley G, Jones R et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008;9:425-434

permaneciendo ADN-PCR negativas hasta un mes tras la tercera dosis y que recibieron tres dosis de vacuna en un periodo de un año).

Los resultados de los estudios de fase III para la vacuna tetravalente con *end-point* de lesiones cervicales se exponen en las Tablas 3 y 4, y de los combinados de fase IIb y III en la Tabla 5. Se dispone, también, de datos de protección cruzada frente a CIN 2-3 o adenocarcinoma *in situ* causada por otros tipos oncogénicos combinados (Tabla 6). Al analizar la protección por tipos individuales en mujeres sin infección a los tipos en estudio antes de la primera dosis y que recibieron al menos una dosis de vacuna se observa a los 3.6 años protección significativa frente a CIN 2-3 o adenocarcinoma *in situ* causados por el genotipo 31 (eficacia: 55.6%, IC 95%: 26,2-74,1)⁴⁴.

Un dato interesante observado con esta vacuna es el observado en el seguimiento a 44 meses de los protocolos 007, 013 (FUTURE I) y 015 (FUTURE II) en población femenina de 16 a 26 años, analizada mediante “intención de tratar modificada” (seropositivas para el tipo en estudio pero ADN-PCR negativas para el mismo que habían recibido al menos una dosis de vacuna y donde los casos comenzaron a contar a los 30 días tras la primera dosis). La eficacia de la vacuna para las neoplasias intraepiteliales de cualquier grado causadas por el tipo al que eran seropositivas antes de la vacunación y ADN-PCR negativas (infección aclarada) fue del 100% (IC 95%: 29-100). Sin embargo no alcanzó significación estadística para las seronegativas y ADN-PCR positivas (infección aguda) ni para las positivas a la serología y a la PCR (infección crónica)²³.

Aunque todavía preliminares, se han presentado resultados de la vacuna en 3.819 mujeres de 24 a 45 años seguidas durante una media de 2.2 años y analizadas “por protocolo”²³. La eficacia frente a infecciones persistentes, CIN o lesiones genitales externas causadas por VPH 16/18 ascendió al 83% (IC 95%: 51-96), al 100% (IC 95%: 61-100) para lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado o superiores y al 75.2% (IC 95%: <0-99,5) para CIN 2-3 y adenocarcinoma “*in situ*”⁴⁵. La indicación de vacunación en estas edades todavía no ha sido aceptada por las autoridades regulatorias de los Estados Unidos (*Food and Drug Administration*) y de Europa (Agencia Europea del Medicamento).

La vacuna Cervarix también dispone de resultados de ensayos clínicos de fase III⁴⁶ tanto para infecciones causadas por genotipos 16 y 18 y otros tipos oncogénicos (Tablas 7 y 8) como para lesiones cervicales causadas por 16 y 18 (Tabla 9).

Tras un seguimiento de 6.4 años después de los estudios iniciales de eficacia⁴⁷ se han comunicado resultados frente a lesiones cervicales en 776 mujeres de 15 a 25 años, causadas por los tipos 16 y 18 (Tabla 10) y para infecciones incidentes causadas por otros tipos oncogénicos (Tabla 11).

Para mujeres de 26 a 55 años todavía no se dispone de datos de eficacia de la vacuna bivalente.

Conviene destacar respecto de la eficacia que ninguna de las dos vacunas son terapéuticas, es decir no aclaran la infección ni las lesiones que ya estaban presentes antes de la vacunación⁵⁰.

Debido a experiencias previas con otras vacunas y a los resultados obtenidos en los ensayos clínicos de las vacunas frente al virus del papiloma humano⁵¹ surgiría el interrogante de la teórica competencia para la infección entre los distintos tipos de VPH, si es que llega el caso de que la vacuna alterara el equilibrio con otros tipos oncogénicos y la supresión o reducción de tipos vacunales más prevalentes (genotipos 16 y 18) motivara la ocupación del nicho ecológico vacante⁵².

Utilizando modelos matemáticos de transmisión e inmunidad de VPH algunos autores postulan que la vacunación es muy probable que provoque una contracción del espacio disponible en el nicho ecológico, siempre que proporcione, tal como apoyan los datos actualmente disponibles, una inmunidad cruzada superior a la de la infección natural⁵³.

Efectividad en la práctica cotidiana

Debido a que los resultados con las vacunas disponibles en cuanto a infecciones persistentes y precánceres se han obtenido en situaciones ideales de uso, es presumible que en condiciones normales descienda la efectividad poblacional frente a los cánceres causados por todos los tipos oncogénicos. Si se asume una eficacia frente al cáncer por los genotipos 16 y 18 del 90%, que el 70% de los cánceres están causados por tipos incluidos en la vacuna y que las coberturas de vacunación en niñas llegarán al 90%, la máxima reducción alcanzable en cáncer cervical con la vacunación infantil se situaría en el 56.7%.

Compatibilidad con otras vacunas

Hasta la fecha se han publicado ensayos que demuestran la compatibilidad de la vacuna tetravalente con la de hepatitis B⁵⁴ y de la bivalente con la combinada que incluye tétanos, poliomielitis inactivada y difteria-tos ferina acelular de carga reducida (dTpa/VPI)⁵⁵.

Seguimiento a largo plazo

El seguimiento específico postcomercialización de la vacuna tetravalente se llevará a cabo en los países del norte de Europa e incluirá a 5.500 mujeres vacunadas que participaron en el estudio FUTURA II. Se las seguirá durante al menos 10 años para evaluar efectividad, seguridad, inmunogenicidad y el impacto económico de nuevas pautas de screening. Además, se extiende a 10 años el protocolo 018 del estudio en el que se vacunó a niñas de 9 a 18 años para evaluar parámetros similares⁵⁶.

Por su parte se tiene previsto extender el estudio 007 de la vacuna bivalente hasta los 9½ años y ha comenzado con un ensayo comunitario, aleatorio, controlado fase III/IV (040) para evaluar la efectividad de dos estrategias de vacunación iniciadas a los 12-15 años de edad -vacunación de mujeres con/sin vacunación de varones- para evaluar el impacto global de la vacunación.

CONCLUSIONES

Las vacunas profilácticas frente a la infección por el virus del papiloma humano suponen un avance extraordinario en la lucha contra el cáncer y sus lesiones precursoras. Evitarán muertes en mujeres jóvenes y en la edad media de la vida e importante sufrimiento personal y familiar.

En varios años de seguimiento se han mostrado vacunas seguras y altamente eficaces, aunque persisten algunas incertidumbres menores que la vigilancia epidemiológica irá despejando. Por otra parte no solo no se deben de descuidar los programas de prevención secundaria del cáncer de cuello uterino actualmente existentes, sino que se deben de potenciar extendiéndolos a toda la población para que se beneficien tanto las mujeres que reciban la vacuna como aquellas que por edad u otras circunstancias no lo hagan.

La Región de Murcia, en sintonía con las recomendaciones del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, ha incluido la vacunación en el Calendario Sistemático de Vacunación para todas aquellas niñas nacidas en el año 1995 y sucesivos. El gran reto de los planificadores es alcanzar altas coberturas de inmunización para conseguir importantes beneficios en salud y para rentabilizar al máximo la cuantiosa inversión económica realizada por la Consejería de Sanidad, y por ende por todos los murcianos.

Tabla 1. Genotipos de VPH y su relación con cuadros clínicos

	Genotipos	Cuadros clínicos
Mucosos		
Alto riesgo	16,18,31,58,59,68,33,35, 39,45,51,52,56,73,82	Cambios cervicales de bajo grado Cambios cervicales de alto grado Cáncer anogenital y de cabeza y cuello
Bajo riesgo	6,11,42,43,44,55	Cambios cervicales de bajo grado Verrugas genitales
Cutáneos		
Alto riesgo	5,8	Epidermodisplasia verruciformis
Bajo riesgo	1,2,3,10,27	Verrugas comunes

Tabla 2. Vacunas profilácticas disponibles frente al VPH

	Cervarix	Gardasil
Fabricante	GlaxoSmithKline	Sanofi-Pasteur MSD
Tipo de vacuna	L1 de VPH 16 y 18	L1 de VPH 6,11,16 y 18
Concentración	20 mcgs. de VPH 16 20 mcgs. de VPH 18	40 mcgs. de VPH 16 20 mcgs. de VPH 18 20 mcgs. de VPH 6 40 mcgs. de VPH 11
Adyuvante	AS04: 500 mcgs. de Al(OH) ₃ 50 mcgs. de 3-deacetilado monofosforil lípido A	Aluminio: 225 mcgs. de hidroxifosfato sulfato de aluminio
Sustrato de tecnología recombinante	Expresión en baculovirus mediante infección de <i>Trichoplusia ni</i>	Expresión en <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (levadura)
Edades autorizadas por E.M.E.A. ^α	10-25 años	9-26 años
Esquema recomendado de vacunación (E.M.E.A.)	0, 1, 6 meses	0, 2, 6 meses
Países/regiones en los que se ha ensayado en fase II	Brasil, Europa y EE.UU.	Brasil y Norteamérica
Países/regiones en los que se ha ensayado en fase III	Norteamérica, Latinoamérica, Europa y Asia-Pacífico	Norteamérica, Latinoamérica, Europa y Asia-Pacífico
Indicaciones E.M.E.A. 2008	Prevención de CIN 2-3 ^β y cáncer de cuello uterino causado por tipos 16 y 18	Prevención CIN 2-3, cáncer de cuello uterino, VIN 2-3 ^ζ , VaIN 2-3 ^δ y verrugas genitales causadas por tipos 6,11,16 y 18

^α E.M.E.A.: Agencia Europea del Medicamento

^β CIN: Neoplasia intraepitelial cervical

^ζ VIN: Neoplasia intraepitelial vulvar

^δ VaIN: Neoplasia intraepitelial vaginal

Adaptado de referencia 9

Tabla 3. Resultados de ensayos clínicos fase III frente a lesiones cervicales con Gardasil para genotipos 6, 11, 16 ó 18 en mujeres de 16 a 24 años tras 3 años de seguimiento (FUTURE I³¹)

CIN 2-3 y AIS ^α	Vacunados	Control	Eficacia% IC: 95%			
	N	N				
PP	2.241	2.258	PP ^β tipos 6,11,16 y 18	PNR/ITTM ^ζ tipos 6,11,16 y 18	IT ^δ tipos 6,11,16 y 18	IT cualquier tipo
	Casos CIN 2: 0 Casos CIN 3: 0 Casos AIS: 0	Casos CIN 2: 21 Casos CIN 3: 17 Casos AIS: 6	CIN 2: 100 (81-100) CIN 3: 100 (76-100) AIS: 100 (15-100)	-	-	-
PNR/ITTM	2.667	2.684				
	Casos CIN 2: 0 Casos CIN 3: 0 Casos AIS: 0	Casos CIN 2: 28 Casos CIN 3: 24 Casos AIS: 6	-	CIN 2: 100 (86-100) CIN 3: 100 (83-100) AIS: 100 (15-100)	-	-
ITT	2.723	2.732				
	Casos CIN 2: 36 Casos CIN 3: 39 Casos AIS: 1	Casos CIN 2: 51 Casos CIN 3: 44 Casos AIS: 6	-	-	CIN 2: 30 (<0-56) CIN 3: 12 (<0-44) AIS: 83 (<0-100)	-
	Casos CIN 2: 102 Casos CIN 3: 79 Casos AIS: 1	Casos CIN 2: 116 Casos CIN 3: 72 Casos AIS: 6	-	-	-	CIN 2: 13 (<0-34) CIN 3: -9 (<0-22) AIS: 83 (<0-100)

^α AIS: Adenocarcinoma *in situ*

^β PP. Por Protocolo. Participantes que recibieron las tres dosis de vacuna o de placebo en un año, seronegativas y ADN-PCR negativas para el tipo en estudio el primer día y que permanecían ADN-PCR negativas para ese tipo hasta un mes tras la tercera dosis, pudiéndose haber infectado por otro tipo y tener un Papanicolau anormal al inicio del estudio. Comienzo del seguimiento un mes tras tercera dosis de vacuna o placebo

^ζ PNR/ITTM. Población no restringida/Intención de tratar modificada. Participantes que recibieron al menos una dosis de vacuna, seronegativas y ADN-PCR negativas para el tipo relevante el primer día, pudiéndose haber infectado por otro tipo y pudiendo tener Papanicolau anormal de bajo grado al inicio del estudio. Los casos comienzan a contar desde el primer día tras la vacunación

^δ ITT. Intención de tratar. Se incluyen en el análisis las participantes que recibieron al menos una dosis de vacuna y que al menos tuvieron una visita de seguimiento tras la primera dosis y que podían tener infección o enfermedad asociada con tipos vacunales o no vacunales antes de la vacunación. Comienzo del seguimiento tras primera dosis

Tabla 4. Resultados de ensayos clínicos fase III frente a lesiones cervicales con Gardasil para genotipos 16 ó 18 en mujeres de 15 a 26 años tras 3 años de seguimiento (FUTURE II⁴²)

CIN 2-3 y AIS ^α	Vacunados	Control	Eficacia% IC: 95%			
	N	N				
PP	5.305	5.260	PP ^β tipos 16 y 18	PNR/ITTM ^γ tipos 16 y 18	IT ^δ tipos 16 y 18	IT cualquier tipo
	Casos CIN 2: 0 Casos CIN 3: 1 Casos AIS: 0	Casos CIN 2: 28 Casos CIN 3: 29 Casos AIS: 1	CIN 2: 100 (86-100) CIN 3: 100 (79-100) AIS: 100 (<0-100)	-	-	-
PNR/ITTM	5.865	5.863				
	Casos CIN 2: 1 Casos CIN 3: 2 Casos AIS: 0	Casos CIN 2: 40 Casos CIN 3: 43 Casos AIS: 4	-	CIN 2: 97 (85-100) CIN 3: 95 (82-99) AIS: 100 (<0-100)	-	-
ITT	6.087	6.080				
	Casos CIN 2: 41 Casos CIN 3: 57 Casos AIS: 5	Casos CIN 2: 96 Casos CIN 3: 104 Casos AIS: 7	-	-	CIN 2: 57 (38-71) CIN 3: 45 (23-61) AIS: 28 (<0-82)	-
	Casos CIN 2: 149 Casos CIN 3: 127 Casos AIS: 5	Casos CIN 2: 266 Casos CIN 3: 192 Casos AIS: 8	-	-	-	CIN 2: 22 (3-38) CIN 3: 21 (<0-38) AIS: 37 (<0-84) CIN 2-3/AIS: 17 (1-31)

^α AIS: Adenocarcinoma *in situ*

^β PP. Por Protocolo. Participantes que recibieron las tres dosis de vacuna o de placebo en un año, seronegativas y ADN-PCR negativas para el tipo en estudio el primer día y que permanecían ADN-PCR negativas para ese tipo hasta un mes tras la tercera dosis, pudiéndose haber infectado por otro tipo y tener un Papanicolaou anormal al inicio del estudio. Comienzo del seguimiento un mes tras tercera dosis de vacuna o placebo

^γ PNR/ITTM. Población no restringida/Intención de tratar modificada. Participantes que recibieron al menos una dosis de vacuna, seronegativas y ADN-PCR negativas para el tipo relevante el primer día, pudiéndose haber infectado por otro tipo y pudiendo tener Papanicolaou anormal de bajo grado al inicio del estudio. Los casos comienzan a contar desde el primer día tras la vacunación

^δ ITT. Intención de tratar. Participantes que recibieron al menos una dosis de vacuna y que al menos tuvieron una visita de seguimiento tras la primera dosis y que podían tener infección o enfermedad asociada con tipos vacunales o no vacunales antes de la vacunación.
Comienzo del seguimiento tras primera dosis

Tabla 5. Resultados de ensayos clínicos IIb (Protocolo 007⁴⁰) y III (Protocolos 013³¹ y 015⁴²) frente a lesiones cervicales con Gardasil para genotipos 6, 11, 16 ó 18 en mujeres de 16 a 26 años tras 44 meses de seguimiento (fin del estudio de eficacia)*

Variable	Vacunados	Control	Eficacia %
	N: 9.075	N: 9.075	IC:95%
CIN 1	Casos: 7	Casos: 170	96 (91-98)
CIN 2-3	Casos: 2	Casos: 110	98 (93-100)
AIS	Casos: 0	Casos: 7	100 (31-100)

Análisis por protocolo. Mujeres seronegativas y ADN-PCR negativas para los tipos en estudio el primer día y que permanecían ADN-PCR negativas para esos tipos hasta completar las 3 dosis que las recibieron en un periodo de un año. Los casos comienzan a contar un mes tras la tercera dosis

*Tomado de referencia 23

Tabla 6. Protección cruzada de Gardasil frente a CIN2+ causada por otros tipos oncogénicos (FUTURE I Y II)*

Genotipos	Casos		Eficacia% IC: 95%
	Vacunados	Placebo	
VPH 31 ó 45	8	21	62 (10-85)
VPH 31,33,45,52 ó 58	27	48	43 (7-66)
VPH 31,33,35,39,45,51,52,56,58 ó 59	38	62	38 (6-60)

*Ensayos clínicos fase III en 17.622 mujeres de 15 a 26 años no infectadas por los tipos en cuestión y que recibieron al menos una dosis de vacuna y fueron seguidas durante un máximo de 48 meses
Tomado de referencia 43

Tabla 7. Resultado de eficacia de Cervarix frente a infecciones persistentes (12 meses) en ensayo clínico fase III para genotipos 16 ó 18 en mujeres de 15 a 25 años tras 14.8 meses de seguimiento (PATRICIA⁴⁶)*

Variable	Vacunados	Control	Eficacia% IC: 97.9%
	N: 3.386	N: 3.437	
Infecciones persistentes 16/18	Casos: 11	Casos: 46	75.9 (47,7-90,2)

*Mujeres seronegativas y ADN-PCR negativas a los genotipos en estudio el primer día y que recibieron al menos una dosis de vacuna (análisis en “intención de tratar” modificado). Los casos comienzan a contar desde el primer día tras la primera dosis de vacuna

Tabla 8. Resultado de eficacia de Cervarix frente a infecciones persistentes (6 y 12 meses) en ensayo clínico fase III para otros tipos oncogénicos en mujeres de 15 a 25 años tras 14.8 meses de seguimiento (PATRICIA⁴⁶)*

Tipos VPH	Seguimiento 6 meses		Eficacia % IC: 97.9%	Seguimiento 12 meses		Eficacia % IC: 97.9%
	Vacunados	Control		Vacunados	Control	
Tipo 45	N: 6.724 Casos: 10	N: 6.747 Casos: 25	59.9 (2,6-85,2)	N: 3.584 Casos: 3	N: 3.601 Casos: 8	62.3 (<0-95,4)
Tipo 31	N: 6.615 Casos: 47	N: 6.667 Casos: 74	36.1 (0,5-59,5)	N: 3.527 Casos: 15	N: 3.568 Casos: 17	10.8 (<0-63,6)
Tipo 33	N: 6.702 Casos: 31	N: 6.736 Casos: 49	36.5 (<0-64,0)	N: 3.574 Casos: 6	N: 3.603 Casos: 11	45.1 (<0-86,5)
Tipo 52	N: 6.532 Casos: 79	N: 6.573 Casos: 116	31.6 (3,5-51,9)	N: 3.489 Casos: 16	N: 3.508 Casos: 30	46.5 (<0-75,8)
Tipo 58	N: 6.688 Casos: 43	N: 6.734 Casos: 33	-31.4 (<0-24,7)	N: 3.563 Casos: 6	N: 3.601 Casos: 6	-1.1 (<0-78,4)
Tipos oncogénicos^α	N: 6.773 Casos: 545	N: 6.804 Casos: 691	21.9 (10,7-31,7)	N: 3.611 Casos: 112	N: 3.632 Casos: 180	38.2 (18,0-53,7)

*Mujeres seronegativas y ADN-PCR negativas a los genotipos en estudio el primer día y que recibieron al menos una dosis de vacuna (análisis en "intención de tratar" modificado). Los casos comienzan a contar desde la primera dosis de vacuna

^α Tipos 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66 y 68

Tabla 9. Resultado de eficacia de Cervarix frente a lesiones cervicales en ensayo clínico fase III para genotipos 16 ó 18 en mujeres de 15 a 25 años tras un seguimiento de 14.8 meses (PATRICIA⁴⁶)*

Variable	Vacunados	Control	Eficacia% IC: 97.9%
	N: 7.788	N: 7.838	
CIN 1+	Casos: 3	Casos: 28	89.2 (59,4-98,5)
CIN 2+	Casos: 2	Casos: 21	90.4 (53,4-99,3)

*Mujeres seronegativas y ADN-PCR negativas a los genotipos en estudio el primer día y que recibieron al menos una dosis de vacuna (análisis en "intención de tratar" modificado). Los casos comienzan a contar desde la primera dosis de vacuna

Tabla 10. Eficacia de Cervarix frente a CIN2+ causado por genotipos 16 ó 18 en mujeres de 15 a 25 años tras 6.4 años de seguimiento *

Estudio	Seguimiento	Vacunados	Control	Eficacia % IC: 95%
		N: 393	N: 383	
Inicial	27 meses ^α	Casos: 0	Casos: 3	100 (No disponibles)
Análisis combinado: inicial y seguimiento	4.5 años ^β	Casos: 0	Casos: 5	100 (<0-100)
	5.5 años ^χ	Casos: 0	Casos: 7	100 (32,7-100)
	6.4 años ^δ	Casos: 0	Casos: 9	100 (51,3-100)

*Mujeres seronegativas y ADN-PCR negativas para los tipos 16, 18 y resto de tipos oncogénicos al inicio de la vacunación, que recibieron al menos una dosis de vacuna. Los casos cuentan a partir de la primera dosis

^α Referencia 19

^β Referencia 48

^χ Referencia 49

^δ Referencia 47

Tabla 11. Resultado de eficacia de Cervarix frente a infecciones incidentes causadas por otros tipos oncogénicos a los 6,4 años de seguimiento en mujeres de 15 a 25 años^{47*}

Tipo VPH	Vacunados	Control	Eficacia% IC: 95%
	N: 349	N: 340	
VPH 45	Casos: 5	Casos: 21	78 (39,3-93,4)
VPH 31	Casos: 13	Casos: 30	60 (20,5-80,7)

*Mujeres que recibieron tres dosis de vacuna siendo seronegativas y ADN-PCR negativas para los tipos 16, 18 y resto de tipos oncogénicos al inicio del estudio. Los casos cuentan a partir de la tercera dosis

BIBLIOGRAFÍA

1. zur Hausen H, Meinhof W, Scheiber W, Bornkman G. Attempts to detect virus-specific DNA sequences in human tumors: I. Nucleic acid hybridizations with complementary RNA of human wart virus. *Int J Cancer* 1974;13:650-656
2. Dürst M, Gissmann L, Ikenberg H, zur Hausen H. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80:3812-3815
3. Bosch X, Lorincz A, Muñoz N, Meijer C, Shah K, The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244-256
4. D'Souza G, Kreimer A, Viscidi R, Pawlita M, Fahkry C, Koch W et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Eng J Med* 2007;356:1944-1956
5. Arbyn M, Raifu A, Autier P, Ferlay J. Burden of cervical cancer in Europe: estimates for 2004. *Ann Oncol* 2007;18:1708-1715
6. Consejería de Sanidad. Región de Murcia. Servicio de Epidemiología. Incidencia de cáncer en la Región de Murcia. Disponible en: <http://www.murciasalud.es/pagina.php?id=101457&idsec=1074>
7. Consejería de Sanidad. Región de Murcia. Servicio de Epidemiología. Estadísticas de mortalidad de la Región de Murcia 2005. Disponible en: <http://www.murciasalud.es/pagina.php?id=103107&idsec=88>
8. Frazer I. Interview. *HPV Today* 2007;10. Disponible en: <http://www.hpvtoday.com/>
9. Cutts F, Franceschi S, Goldie S, Castellsagué X, de Sanjosé S, Garnett G et al. Human papillomavirus and HPV vaccines: a review. *Bull World Health Org* 2007;85:719-726
10. Stanley M, Lowy D, Frazer I. Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. *Vaccine* 2006;24:S106-S113
11. Breitburd F, Kirnbauer R, Hubbert N, Nonnenmacher B, Trin-Dinh-Desmarquet C, Orth G et al. Immunization with viruslike particles from cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. *J Virol* 1995;69:3559-3563
12. World Health Organization. Department of Immunization, Vaccines and Biologicals. Human papillomavirus and HPV vaccines. Technical information for policy-makers and health professionals. World Health Organization, 2007.
13. Kemp T, García-Piñeres A, Falk R, Poncelet S, Dessy F, Giannini S et al. Evaluation of systemic and mucosal anti-HPV16 and anti-HPV18 antibody responses from vaccinated women. *Vaccine* 2008;26:3608-3616
14. Stern P. *HPV Today* 2008:14. Disponible en: <http://www.hpvtoday.com/>
15. Stanley M. Prophylactic HPV vaccines. *J Clin Pathol* 2007;60:961-965
16. Stanley M. Immunobiology of HPV and HPV vaccines. *Gynecol Oncol* 2008;109:S15-S21
17. Schiller J, Frazer I, Lowy D. Human papillomavirus vaccines. In: Vaccines. Plotkin, Orenstein and Offit ed. Fifth Ed. Elsevier 2008

18. 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
19. Harper D, Franco E, Wheeler C, Ferris D, Jenkins D, Schuind A et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1757-1765
20. Olsson S, Villa L, Costa R, Petta C, Andrade R, Malm Ch et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007;25:4931-4939
21. Swoyer R, Bromlow M, Garner E, Bryan J. Cervical challenge with HPV virus-like particles (VLPs) can evoke an amnestic anti-HPV immune response in HPV VLP vaccinated non-human primates. Presented at the 11th Annual Conference on Vaccine Research. Baltimore, Maryland, May 5-7, 2008
22. Block S, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti K, Marchant C et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adults women. *Pediatrics* 2006;118:2135-2146
23. Haupt R. Gardasil update. Presented at the Advisory Committee on Immunization Practices. February 27, 2008. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/downloads/min-feb08.pdf>
24. Fraser Ch, Tomassini J, Xi L, Golm G, Watson M, Giuliano A et al. Modelling the long-term antibody response of a human papillomavirus (HPV) virus-like particle (VLP) type 16 prophylactic vaccine. *Vaccine* 2007;25:4324-4333
25. Pinto L, Viscidi R, Harro C, Kemp T, García-Piñeres A, Trivett M et al. Cellular immune responses to HPV-18, -31, and -53 in healthy volunteers immunized with recombinant HPV-16 L1 virus-like particles. *Virology* 2006;353:451-462
26. Wheeler C, Texeira J, Romanowski B, De Carvalho N, Dubin G, Schuind A. High and sustained HPV-16 and 18 antibody levels through 6.4 years in women vaccinated with Cervarix (GSK HPV-16/18 AS04 vaccine). Presented at the 26th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. Graz, Austria, May 13-17, 2008
27. Pedersen C, Petaja T, Poder A, Thomas F, Hardt K. Long-term persistence of immune response to an AS04 adjuvanted cervical cancer vaccine in preteen/adolescent girls. Presented at the 26th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. Graz, Austria, May 13-17, 2008
28. Dubin G. Cervarix: GSK cervical cancer candidate vaccine. Clinical development program in women over 25 years. Presented at the Advisory Committee on Immunization Practices. February 27, 2008. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/downloads/min-feb08.pdf>
29. Giannini S, Hanon E, Moris P, Van Mechelen M, Morel S, Dessy F et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV 16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MLP/aluminium salt only. *Vaccine* 2006;24:5937-5949

30. David M, Hardt K, Tibaldi F, Dubin G, Descamps D. Long-term persistence of detectable anti-HPV-16 and anti-HPV-18 antibodies induced by Cervarix: modelling of sustained antibody responses. Presented at the 26th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. Graz, Austria, May 13-17, 2008
31. Garland S, Hernández-Avila M, Wheeler C, Pérez G, Harper D, Leodolter S et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Eng J Med* 2007;356:1928-1943
32. Reisinger K, Block S, Lazcano-Ponce E, Samakoses R, Esser M, Erick J et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents. A randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:201-209
33. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. CDC questions and answers concerning the safety and efficacy of Gardasil, June 4, 2007. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/hpv/downloads/vac-faqs-vacsafe-efficacy.pdf>
34. Brotherton J, Gold M, Kemp A, McIntyre P, Burgess M, Campbell-Lloyd S et al. Anaphylaxis following quadrivalent human papillomavirus vaccination. *CMAJ* 2008;179:525-533
35. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. Gardasil vaccine reports to VAERS. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaers/gardasil.htm>
36. Dubin G. HPV-008: Phase III study of the efficacy of GSK's cervical vaccine in 15 to 25 year old women. Presented at the Advisory Committee on Immunization Practices. June 28, 2007. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/downloads/min-jun07.pdf>
37. Pedersen C, Petaja T, Strauss G, Rumke H, Poder A, Richardus J et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *J Adoles Health* 2007;40:564-571
38. Descamps D, Hardt K, Spiessens B, Izurieta P, Dubin G. Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04 adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention: integrated summary of 11 clinical trials. Presented at the 26th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. Graz, Austria, May 13-17, 2008
39. Pagliusi S, Aguado M. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine* 2004;23:569-578
40. Koutski L. Human papillomavirus. Targeting populations based on available vaccines and results of controlled efficacy trials. Presented at the 45th Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America. San Diego, California, October 4-7, 2007. Disponible en: <http://www.idsociety.org/Content.aspx?id=7048>
41. Villa L, Costa R, Petta C, Andrade R, Pavoneen 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
42. Koutski L on behalf of FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Eng J Med* 2007;356:1915-1927

43. Brown D. HPV type 6/11/16/18 vaccine: first analysis of cross-protection against persistent infection, cervical intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ caused by oncogenic HPV types in addition to 16/18. Presented at the 47th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, Illinois, September 17-20, 2007
44. European Medicines Agency. European Public Assessment Report. Gardasil. Product information. Revision 7. Published 15/09/2008. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/H-703-PI-es.pdf>
45. Dune E. ACIP considerations. Vaccination of women 27-45 years. Quadrivalent HPV vaccines. Presented at the Advisory Committee on Immunization Practices. June 25, 2008. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/slides-jun08.htm#hpv>
46. Paavonen J, Jenkins D, Bosch X, Naud P, Salmerón J, Wheeler C et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:2161-2170
47. Harper D, Gall S, Naud P, Quint W, Dubin G, Jenkins D. Sustained immunogenicity and high efficacy against HPV-16/18 related cervical neoplasia: long-term follow up through 6.4 years in women vaccinated with Cervarix (GSKS HPV 16/18 AS04 candidate vaccine). *Gynecol Oncol* 2008;109:158-159
48. Harper D, 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 from a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1247-1255
49. Gall S. Sustained efficacy up to 5.5 years in women vaccinated with GSKs AS04 adjuvanted HPV16-18 L1 VLP candidate vaccine. Presented at the American Association for Cancer Research Annual Meeting. Los Angeles, California, April 14-18, 2007
50. Hildesheim A, Herrero R, Wacholder Sh, Rodríguez A, Solomon D, Bratti M et al. Effect of human papillomavirus 16/18 virus like particle vaccine among young women with preexisting infection. A randomized trial. *J Am Med Assoc* 2007;298:743-753
51. Sawaya G, Smith-McCune K. HPV vaccination. More answers, more questions. *N Eng J Med* 2007;356:1991-1993
52. Lowndes C. Vaccines for cervical cancer. Editorial Review. *Epidemiol Infect* 2006;134:1-12
53. Poolman E, Elbasha E, Galvani A. Vaccination and the evolutionary ecology of human papillomavirus. *Vaccine* 2008;26S:C25-C30
54. Wheeler C, Bautista O, Tomassini J, Nelson M, Sattler C, Barr E. Safety and immunogenicity of co-administered quadrivalent human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) and hepatitis B (HBV) vaccines. *Vaccine* 2008;26:686-696
55. Schwarz T, García-Sicilia J, Carmona A, Malkin E, Tran M, Peters K et al. Co-administration of GSK'S AS04 adjuvanted cervical cancer vaccine with combined dTpa-IPV vaccine in girls aged 10-18 years. Presented at the 13th International Congress on Infectious Diseases. Kuala Lumpur, Malaysia, June 19-22, 2008

56. Barr E, Sings H. Prophylactic HPV vaccines: new interventions for cancer control. *Vaccine* (2008), doi:10.1016/j.vaccine.2008.07.056