

Vacuna contra el virus del papiloma humano: razones para el optimismo y razones para la prudencia



Miguel Ángel Martínez-González, Silvia Carlos y Jokin de Irala

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina-Clinica Universitaria. Universidad de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

No hay duda de que la aplicación sistemática y universal de calendarios vacunales en la infancia ha sido uno de los mayores éxitos sanitarios en la historia de la humanidad. El uso apropiado de las vacunas es probablemente la intervención más eficiente en salud pública, con logros del calibre de la erradicación de la viruela y grandes avances frente a la poliomielitis^{1,2}. La estrategia de vacunaciones universales constituye un magnífico ejemplo de las ventajas de la visión anticipadora y preventiva de la salud pública³. El calendario vacunal infantil ha cambiado radicalmente la epidemiología de muchas enfermedades transmisibles. Una muestra destacada es la vacunación contra el virus de la hepatitis B (VHB). Aunque dicha vacuna estaba disponible desde 1982, no se introdujo en el calendario infantil hasta 1992 en EE.UU. y hasta la segunda mitad de los años 1990 en España. Sólo la aplicación universal en recién nacidos consiguió reducir con efectividad la incidencia. Limitar la vacunación a personas de alto riesgo fue un fracaso. Adelantarla fue la solución. La política sanitaria de anticipación se demostró fundamental en la práctica³.

En este contexto, hay que dar la bienvenida al avance indudable que supone disponer de 2 vacunas preventivas contra la infección causada por el virus del papiloma humano (VPH), cuya transmisión sexual es, en muchos aspectos, similar a la de la hepatitis B^{4,5}. La infección por el VPH es causa necesaria, pero no suficiente, del cáncer de cuello uterino, provoca también cáncer anogenital (fracción etiológica: 90%) y otros cánceres genitales^{6,7}. Las vacunas de partículas similares al virus frente a los 4 tipos de VPH (el 16 y el 18, oncogénicos, y el 6 y el 11, causantes de verrugas genitales) han demostrado, en diferentes ensayos aleatorizados, su eficacia frente a lesiones precancerosas⁸. Además, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) emitió en julio de 2006 un informe favorable sobre la vacuna tetravalente (Gardasil®, Sanofi Pasteur MSD), que, según dicho informe, estaría indicada en la prevención de la displasia cervical de alto grado (neoplasia intraepitelial cervical de grados 2/3), del carcinoma cervical, de las lesiones displásicas vulvares y vaginales de alto grado (neoplasia intraepitelial vulvar de grados 2/3 y neoplasia intraepitelial vaginal de grados 2/3) y las verrugas genitales externas (condilomas acuminados). Se ha juzgado que la edad idónea para la vacunación va de los 9 a los 14 años, a fin de lograr protección antes de las primeras relaciones sexuales. La farmacéutica británica Glaxo-Smith-Kline dispone de una segunda vacuna, Cervarix® (bivalente, con los tipos 16 y 18).

Se ha planteado introducir la vacuna contra el VPH en el calendario con carácter universal. Sin embargo, aumentan

día a día las voces autorizadas⁹⁻¹³ que piden una moratoria. Así se ponderarán más sosegadamente los beneficios potenciales y se colmarán las lagunas de nuestro conocimiento sobre esta vacuna para poder valorar mejor los efectos positivos y negativos de su aplicación sistemática.

Lagunas en el conocimiento sobre la efectividad

Quedan todavía lagunas en el conocimiento sobre la vacunación contra el VPH, que se enumeran en la tabla 1. Quizá la mayor incertidumbre atañe a la efectividad y los posibles efectos adversos de la vacuna a largo plazo, pues los ensayos que han usado lesiones clínicas como criterio de valoración no se han prolongado todavía más allá de 5 años^{14,15}. El seguimiento medio de los ensayos de fase III de la vacuna tetravalente (sobre un total de 20.583 mujeres de 16-26 años) fue sólo de 3 años (desviación estándar: 0,66) después de recibir la tercera dosis¹⁶. En un subgrupo el seguimiento fue de 5 años. No se dispondrá de información sobre la duración del efecto protector y los posibles efectos adversos a largo plazo hasta que concluyan diversos ensayos más prolongados, entre ellos uno de fase III realizado en los países nórdicos, con unas 5.500 mujeres, y planeado con un seguimiento de 14 años^{14,17}. Disponer de información sobre efectos a largo plazo es fundamental, ya que las estimaciones del número de mujeres que es necesario vacunar para prevenir un caso de cáncer de cérvix van de 324 a 9.080 según se suponga que la protección permanece estable o mengüe en un 3% anual¹⁸.

No obstante, es preciso reconocer que los valores de anticuerpos protectores que logra la vacunación son muy elevados¹⁹ y que no hay pruebas de que se haya producido, durante los 5 años seguimiento, un descenso de los títulos de anticuerpos protectores que haga prever una paulatina pérdida de la efectividad a largo plazo.

Desconocemos de momento si se necesitarán o no dosis de recuerdo²⁰. Las evaluaciones económicas disponibles son muy sensibles a la duración de la inmunidad y a la necesidad de dosis de refuerzo. Actualmente hay consenso en la literatura científica en que no es posible responder a esta pregunta acerca de la necesidad o no de usar dosis de recuerdo²¹⁻²⁵.

Utilización del criterio de valoración adecuado

Es especialmente llamativo que los ensayos disponibles con resultados basados en lesiones precancerosas, tales como la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) de grados 2/3 y el adenocarcinoma in situ (AIS), hayan incluido a mujeres de 16 a 26 años. Sin embargo, la aplicación sistemática de la vacuna se pretende hacer en niñas de 9-14 años^{26,27}. Faltan ensayos que hayan valorado en estas edades las lesiones precancerosas (NIC o AIS) como resultado. Se justifica esta carencia de 2 modos: por un lado, extrapolando resultados de los ensayos que sólo han medido como resultado los valores de anticuerpos (que sí se han realizado en estas edades más jó-

Correspondencia: Prof. M.A. Martínez-González.
Departamento de Medicina Preventiva. Facultad de Medicina.
Edificio de Investigación. Universidad de Navarra.
Irunlarrea, 1. 31080 Pamplona. Navarra. España.
Correo electrónico: mamartinez@unav.es

Recibido el 10-12-2007; aceptado para su publicación el 8-2-2008.

TABLA 1

Cuestiones no resueltas sobre la vacuna contra el virus del papiloma humano

1. Se desconoce la eficacia y la seguridad de la vacuna en un plazo mayor de 5 años
2. Se ignora si deberán usarse dosis de recuerdo
3. Se desconoce el mínimo valor de anticuerpos requerido para obtener protección
4. Falta información sobre la inmunogenicidad cruzada con otros tipos de VPH
5. Se desconoce si otros VPH ocuparán el nicho ecológico del VPH-16 y VPH-18
6. En niñas de 9-14 años no hay ensayos con lesiones (neoplasia intraepitelial cervical/adenocarcinoma in situ) como resultado
7. No hay todavía evidencia científica de reducción del cáncer invasivo
8. No se ha presentado la eficacia estratificada por conducta sexual
9. No hay datos de eficacia en mujeres con más de 4-5 parejas sexuales
10. Hacen faltan ensayos en mujeres mayores de 26 años
11. No se dispone de ensayos de eficacia en varones
12. No hay ensayos en lugares con mayor prevalencia, como África
13. Se ignora si la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, la desnutrición, etc., modifican la eficacia
14. Hay dudas sobre su prioridad frente a otras vacunas o estrategias preventivas
15. Se desconoce el impacto de la vacuna en los programas de cribado
16. Se ignora si la vacunación masiva perjudicará a los patrones de conducta
17. No está resuelta la financiación en los países que más necesitan la vacuna
18. Falta valorar mejor la aceptabilidad poblacional de la vacuna en España
19. Hay dudas al extrapolar la eficacia a un país de bajo riesgo como España
20. Se desconoce si las 2 vacunas existentes son intercambiables

VPH: vacuna contra el virus del papiloma humano.

venes) y que han hallado valores superiores en jóvenes que en mayores, y por otro, aduciendo razones éticas para no efectuar un ensayo en chicas tan jóvenes. Sin embargo, estas razones no parecen muy convincentes, pues la medicina basada en evidencias exige usar criterios de valoración «duros» como resultado, y lo más ético probablemente sea la realización de ensayos que se asemejen al máximo a la realidad que supondrá poner en práctica el programa vacunal. No sería óbice —aunque encarecería el ensayo— tener que realizar un seguimiento más prolongado de las participantes y posponer la valoración de lesiones precancerosas hasta que sean mayores y hayan podido tener ocasión de contagiarse por ser sexualmente activas. Lo habitual en cualquier ensayo es realizarlo en sujetos con edad y riesgo iguales a los de quienes recibirían la intervención^{19,28}.

Más allá de esto, debe admitirse que el efecto que han valorado los ensayos son sólo lesiones precancerosas, no propiamente el cáncer cervical. Se ha criticado que la Organización Mundial de la Salud (OMS) haya aceptado que se incluya no sólo la NIC-3 sino también la NIC-2 como lesión precancerosa, ya que esta última no es un marcador irrefutable de cáncer futuro, pues el 40% de las NIC-2 regresa espontáneamente^{29,30}. La vacuna se presenta como una medida de prevención del cáncer invasivo de cérvix y no hay evidencia poblacional de una reducción del cáncer invasivo^{31,32}.

Tampoco sería ético desarrollar un ensayo esperando a observar suficientes casos de cáncer cervical invasivo para tener suficiente potencia estadística, pues el cáncer invasivo puede prevenirse con el diagnóstico y tratamiento precoces de las lesiones precancerosas³³⁻³⁵. Esto es así porque ya disponemos de medios universalmente aceptados para prevenirlo (el cribado). Si ya contamos con dichos programas, y se sabe que son efectivos, surge la pregunta de si la vacuna no resulta superflua, pues es patente que no llevará a prescindir del cribado.

Incertidumbres a largo plazo

Resulta preocupante el largo tiempo de espera para obtener beneficios. La vacuna se aplicará a los 9-14 años, pero el cáncer de cérvix es excepcional antes de los 30 años. Alcanza su incidencia máxima a los 40-50 años^{35,36}. Esto significa que los beneficios de la vacunación actual no se recogerán antes de 2030-2035^{24,31,37}. Son muchas las incógnitas sobre todo lo que puede suceder en un período tan largo de espera ¿Estamos tan seguros de efectuar una inversión anual multimillonaria para obtener un beneficio sólo probable y a tan largo plazo? Es difícil predecir con certeza qué nos depara el futuro en cuanto a la evolución de los tipos víricos, las costumbres, las innovaciones terapéuticas o diagnósticas que se desarrollarán en varias décadas y que pueden alterar considerablemente el escenario.

Especificidad de la vacuna

Una preocupación muy fundamentada es que la vacuna sólo contiene 2 (el 16 y el 18) de los muchos tipos (al menos 20) de VPH que son potencialmente oncógenos³⁸. Se ha afirmado repetidas veces que estos 2 tipos, el 16 y el 18, son responsables del 70% de los cánceres de cérvix³⁹⁻⁴². Sin embargo, esto no es así en España. En nuestro país, en sólo el 55,8% de los cánceres de cérvix estaba presente el VPH-16 o VPH-18⁴³. La vacuna se ha mostrado muy eficaz contra estos 2 tipos víricos, pero sólo contra ellos 2. Se teme que, al eliminar estos 2 tipos mediante la vacunación, su nicho ecológico acabe siendo ocupado por otros tipos oncógenos, actualmente minoritarios y no incluidos en la vacuna. Esto ha sucedido de hecho con la vacuna heptavalente contra el neumococo (PCV7). Tras la aplicación de la vacuna antineumocócica se incrementó en un 36% la tasa de casos por serotipos no vacunales⁴⁴. En un estudio de casos y controles de Navarra se encontró que la *odds ratio* (OR) de enfermedad neumocócica invasiva causada por neumococos no vacunales era de 6,16 (intervalo de confianza del 95%, 1,6-23,3) en vacunados, en comparación con no vacunados⁴⁵. Los serotipos de un microorganismo coexisten unos con otros en un equilibrio delicado, o bien uno de ellos compete con los otros hasta desplazarlos⁴⁶⁻⁴⁸. Eliminar algunos serotipos puede alterar el equilibrio y hacer que los que estaban en inferioridad de condiciones ocupen el lugar del que se ha eliminado. Esto se ha visto en modelos bacterianos⁴⁹, y se echa en falta un mejor conocimiento de lo que sucederá con el VPH antes de implementar una política sanitaria de vacunación masiva y selectiva frente a sólo 2 tipos. Hay más de 100 tipos del VPH^{50,51}; de ellos, 40 causan procesos genitales^{52,53} y al menos 18 han sido identificados como oncógenos: 12 que son claramente de alto riesgo (16; 18; 31; 33; 35; 39; 45; 51; 52; 56; 58, y 59) y otros 6 (26; 53; 66; 68; 73, y 82) que se clasifican como de «probable» alto riesgo. No obstante, para algunos de los de «probable» riesgo alto se han encontrado OR de cáncer superiores a 100 en estudios de casos y controles³⁸. Los 8 tipos más frecuentes del VPH producen el 90% de los casos de cáncer cervical (a escala mundial), pero cada uno de ellos individualmente (aparte del 16 y el 18) produce menos del 5% de los casos. Aquí se aplicaría la ley de los rendimientos decrecientes: el potencial desarrollo futuro de una nueva vacuna frente a otros tipos resultaría poco eficiente por el escaso beneficio marginal que reportaría. Por lo tanto, el escenario futuro seguirá siendo el de una vacuna que no cubre todos los tipos. Resultará complicado explicar a quien, después de vacunarse, desarrolle un cáncer cervical por otro tipo que la vacuna no le ha servido. Esto está sucediendo ahora con el aumento de la in-

cidencia de parotiditis en cohortes de vacunados contra ella, por tratarse de una vacuna que no es el 100% eficaz. Es problemático que la población acepte que haya tantos casos de parotiditis, tradicionalmente incluida en el calendario vacunal. Previsiblemente los problemas serían más graves si en el futuro se tratase de cáncer en vacunadas contra el VPH.

La posible inmunogenicidad cruzada del VPH-16 y VPH-18 con otros tipos (31 y 45¹⁷, o bien 52 y 58²⁶) podría paliar el anterior problema del desplazamiento del nicho ecológico. Sin embargo, no se dispone de un conocimiento irrefutable sobre este tema y no hay pruebas de que la vacuna tetravalente proteja contra la enfermedad causada por tipos distintos de los vacunales⁵⁴. El ensayo FUTURE-II encontró que las NIC causadas por tipos distintos del 16 o 18 continuaron incrementándose en las mujeres vacunadas. Esto apunta más bien al problema del desplazamiento del nicho ecológico que a la ventaja de la reactividad cruzada²⁹. Para valorar los ensayos deben tenerse en cuenta no sólo los resultados de NIC/AIS provocados por tipos vacunales, sino por todos los VPH, pues de lo contrario se perdería la posibilidad de conocer si una política de vacunación va a reducir a largo plazo la incidencia o sólo conseguirá reemplazar un agente causal por otro.

Incógnitas sobre la inmunogenicidad

Se desconoce cuál es la mínima concentración de anticuerpos necesaria para obtener protección⁵⁵. La infección natural produce una respuesta de anticuerpos menor que la vacuna, pero quedan amplias lagunas en el conocimiento de la respuesta inmunitaria frente al VPH, ya que no son virus citolíticos y no inducen inflamación local⁴¹, por lo que no suele haber una respuesta inmunitaria vigorosa. Sólo el 50-60% de las mujeres infectadas desarrollan anticuerpos séricos frente a la infección natural⁵⁶. Este tipo de respuesta no es comparable a la que sucede con otros agentes víricos con vacuna incluida en el calendario desde hace años (hepatitis B, sarampión, rubéola). La infección por el VPH es puramente mucosa y no tiene una fase de diseminación hemática. Todo esto dificulta la extrapolación al VPH de la experiencia obtenida con las políticas vacunales frente a otros agentes.

Deficiencias y problemas metodológicos

Llama la atención que los resultados de los ensayos no se hayan presentado estratificados por subgrupos de acuerdo con el principal factor de riesgo, que es el número de parejas sexuales de la mujer, la precocidad de sus relaciones sexuales y el número de parejas del varón. Lo deseable sería saber si la protección frente al VPH y a las lesiones precancerosas se aplica por igual a todas las mujeres o sólo a quienes tenían mayor número de parejas, empezaron a edad más temprana sus relaciones sexuales o tenían una pareja de mayor riesgo. Un ejemplo tomado de otro ámbito ayudará a entender esta cuestión. Si se hace un ensayo de prevención de la diabetes tipo 2, lo deseable sería presentar también los resultados por subgrupos según el índice de masa corporal de los participantes, pues un índice de masa corporal elevado es el principal factor de riesgo de la diabetes tipo 2. Bien pudiera suceder que la intervención preventiva sólo sea eficaz en quienes tengan mayor índice de masa corporal⁵⁷. Uno se plantea por qué en el caso que nos ocupa no se puede encontrar en los ensayos publicados tal información sobre la efectividad de la vacuna estratificada por comportamiento sexual, sobre todo cuando los comportamientos sexuales (propios o de la pareja) son los determinantes de la infección⁵⁸⁻⁶¹.

Relacionado con esto está el hecho de que en todos los ensayos se ha impuesto como criterio de exclusión el tener más de 4 o 5 parejas. Por lo tanto, carecemos de datos sobre la efectividad de la vacuna en quienes tienen más de 4 parejas. Precisamente las mujeres con mayor número de parejas son aquellas en quienes más interesaría saber si la vacuna es eficaz, pues son las que tienen mayor riesgo.

No hay ensayos en mujeres mayores de 26 años⁶². Tampoco los hay en varones⁶³. También se carece de ensayos realizados en países africanos⁶⁴. Esto es importante por varias razones: en primer lugar, porque la incidencia del cáncer de cérvix es más alta en África (y en los inmigrantes que llegan a España procedentes de ese continente) que en Europa o EE.UU., y en segundo lugar, por la alta prevalencia, en países africanos, de diversos cofactores que podrían modificar la eficacia vacunal, tales como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el paludismo, la desnutrición grave y las infestaciones parasitarias^{65,66}. Hoy día se ignora si estos u otros factores modifican la eficacia de la vacuna⁶⁷. Resulta difícilmente creíble que la eficacia vacunal no pueda modificarse ni disminuir por la presencia de algún otro factor.

También se carece de ensayos realizados en países africanos⁶⁴. Esto es importante por varias razones: en primer lugar, porque la incidencia del cáncer de cérvix es más alta en África (y en los inmigrantes que llegan a España procedentes de ese continente) que en Europa o EE.UU., y en segundo lugar, por la alta prevalencia, en países africanos, de diversos cofactores que podrían modificar la eficacia vacunal, tales como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el paludismo, la desnutrición grave y las infestaciones parasitarias^{65,66}. Hoy día se ignora si estos u otros factores modifican la eficacia de la vacuna⁶⁷. Resulta difícilmente creíble que la eficacia vacunal no pueda modificarse ni disminuir por la presencia de algún otro factor.

Prioridad para la salud pública

En otro apartado, un argumento sólido para demorar la vacunación sistemática y objetar a su financiación pública es que hay fuertes dudas y muchas incógnitas sobre su prioridad frente a otras estrategias preventivas que son más importantes y urgentes en España. En un contexto de recursos limitados, la razón coste/beneficio de la vacuna debe compararse con la de otras intervenciones sanitarias alternativas por motivos de coste de oportunidad⁶⁸. La razón coste/beneficio dependerá mucho de cuáles sean la incidencia, la mortalidad y los costes del cribado y el tratamiento del cáncer de cérvix, y cómo variarán después de implantar una estrategia de vacunación masiva. Los análisis económicos disponibles^{24,69} han tenido que dar por sentados muchos supuestos futuros que no están validados, por lo que sus resultados están sujetos a amplias variaciones en función de cómo cambien las premisas asumidas. Esto hace que haya que poner en duda los resultados aparentemente concluyentes de ciertos análisis económicos que aseguran que la vacunación va a ser coste-efectiva.

Respecto al coste de oportunidad, es lógico pensar que, incluso restringiéndose sólo al ámbito del cáncer, en nuestro país parece haber problemas más prioritarios que el cáncer cervical. Se afirma repetidamente que el cáncer cervical es el segundo cáncer más frecuente en las mujeres entre los 15 y 44 años, pero ¿por qué fijarnos en esas edades, en que hay tan baja incidencia de cualquier cáncer? Si nos fijamos en *todas* las edades, el cáncer cervical no es prioridad en la mujer española.

No se dispone de análisis que hayan evaluado el coste relativo y la eficiencia de diversas opciones en la prevención del cáncer en España, considerando la vacunación generalizada frente a VPH de preadolescentes como una alternativa. Por otra parte, es muy obvio que no hay una epidemia de cáncer de cérvix en España. En cambio, es muy grave el aumento continuado de varias neoplasias en la mujer, cuya mortalidad se mueve en otro orden de magnitud. Los últimos datos disponibles (2005) del Centro Nacional de Epidemiología indican que las muertes por cáncer de mama, colorrectal y de pulmón en mujeres fueron, respectivamente, 5.703, 5.456 y 2.459. Estas cifras contrastan con las 591

por cáncer de cuello uterino, lo que sitúa al cáncer cervical en el puesto número 15 en cuanto a mortalidad por cáncer en la mujer española⁷⁰. Esto indica que, en el propio ámbito del cáncer, parece que son otras las prioridades en nuestro país. Probablemente sea en esos otros problemas donde haya que invertir muchos más recursos, pues para ellos sí parece haber medidas de prevención apoyadas en estudios irrefutables. Por ejemplo, la guía norteamericana para los servicios preventivos (US Preventive Services Task Force) encontró pruebas suficientes para considerar extremadamente recomendable (grado de recomendación A) el cribado sistemático del cáncer colorrectal en varones y mujeres mayores de 50 años. Es un problema claramente desatendido en nuestro país, donde cada año mueren unas 13.000 personas por este cáncer y no hay cribados sistemáticos, a pesar de ser un cáncer bastante prevenible. Se aducen problemas de coste, y probablemente deba restringirse el cribado a ciertos estratos de la población⁷¹⁻⁷⁴. Pero todo apunta a que los recursos públicos estarían mejor empleados en este problema que en la vacuna contra el VPH. Probablemente no se cuente con suficientes recursos para acometer el cribado universal del cáncer colorrectal a partir de los 50 años. Sin embargo, destinar al cáncer colorrectal lo que ahora se pretende gastar en vacunaciones contra el VPH posibilitaría llegar al menos a paliarlo y podría aplicarse el cribado a quienes más puedan beneficiarse, como se ha señalado a partir de estudios realizados en nuestro país⁷⁵. Algo similar podría decirse de la necesidad de hacer mayores inversiones para desarrollar estrategias más avanzadas y decididas en nuestro país frente al tabaco, pues el cáncer que más mata en España es el más prevenible. Las 16.614 muertes por cáncer de pulmón en varones, sumadas a las 2.459 de las mujeres, hacen que en España la mortalidad por cáncer de pulmón sea 32 veces superior a la mortalidad por cáncer de cérvix. Aun así, lamentablemente, muchos de nuestros indicadores sobre tabaquismo (política de precios, transgresión o fraude a la ley en espacios públicos, alta prevalencia en adolescentes y profesionales sanitarios) siguen siendo un escándalo. Algo similar sería aplicable a otros graves problemas como los accidentes en carretera, el suicidio o la obesidad. Por lo tanto, no parece muy justificado, desde una visión completa de la salud pública, dar prioridad al cáncer de cérvix frente a otros problemas que han de competir por los mismos fondos. Algunas de las afirmaciones anteriores podrían discutirse, pero a todas luces es patente que resulta necesaria una evaluación económica más rigurosa de las alternativas existentes antes de tomar la decisión de invertir muchos millones de euros en una sola (la vacuna contra el VPH), pues tiene un gran coste de oportunidad.

Coste de oportunidad respecto a otras vacunas

Hay cada vez más vacunas nuevas que pugnan unas con otras por introducirse en el mercado de los calendarios vacunales. Una investigación de 2002 encontró que había vacunas contra más de 80 agentes diferentes que estaban en fase de desarrollo⁷⁶. Por lo tanto, una cuestión clave es si la vacuna contra el VPH puede o debe competir por unos fondos limitados y tiene prioridad suficiente para postergar otras vacunas recientemente introducidas en diversos países, tales como la vacuna frente a *Rotavirus* o frente al neumococo, u otras que podrían introducirse en el futuro³⁶. La vacuna oral contra la gastroenteritis por *Rotavirus* fue aprobada por la EMEA en febrero de 2006. Todavía no se ha incluido en ningún calendario vacunal español, pero parece inminente que se plantee su introducción. La Comunidad

Autónoma de Madrid fue la primera que incluyó la vacuna antineumocócica heptavalente en el calendario (el 1 de noviembre de 2006). Probablemente haya un debate sobre la prioridad de unas u otras vacunas. El coste de oportunidad sería muy fuerte si los fondos disponibles para vacunación se agotasen gastándolos en un programa de vacunaciones tan caras como la del VPH y se perdiese la ocasión de estar en condiciones de introducir las vacunas antes mencionadas u otras futuras que pudiesen tener mayor rendimiento y eficiencia. De nuevo, lo obvio es que se necesita obtener esta información con un enfoque riguroso, comparativo y anticipador.

El cribado seguirá siendo necesario

Se debe tener en cuenta la influencia que tendrá un programa de vacunaciones en el cumplimiento de los programas de cribado por parte de la población. Existe suficiente evidencia de que el cribado es efectivo en la prevención del cáncer de cuello uterino (test de Papanicolaou o test de ADN del VPH^{77,78}). La vacunación podría tener un efecto indeseable al hacer que muchas mujeres sintiesen que ya no necesitan el cribado y se redujese el número de las protegidas por éste. Es patente que hacen falta más datos sobre cuál será la magnitud real de este posible efecto paradójico en nuestro país para no basarse sólo en meras especulaciones. En ciertos países desarrollados, los programas de cribado del cáncer cervical han reducido la incidencia de cáncer invasivo hasta en un 80%, aunque este descenso se está deteniendo ahora al aparecer tumores precisamente en mujeres que no atienden a los programas de cribado o en situaciones donde la sensibilidad de las pruebas de cribado era inadecuada⁷⁹. Es universalmente aceptado que un programa de vacunación contra el VPH ha de convivir con un programa de cribado cervical²⁰, aunque quizá modifique su periodicidad, pero lo que no se sabe es cómo se modificará la efectividad de este diagnóstico precoz (por disminuir el número de mujeres que realizan el cribado) cuando se introduzca la vacuna. La OMS ha estimado que, si las mujeres vacunadas no acuden más a los programas de cribado porque creen (de forma equivocada) que están completamente protegidas frente al cáncer cervical, el número de muertes por cáncer cervical, en vez de disminuir, podría aumentar. Esto sería especialmente grave si el efecto de la vacuna va menguando con el tiempo⁵⁵. Por tanto, es deseable recoger la información pertinente con estudios empíricos adecuados. A veces este tipo de estudios empíricos sobre creencias y actitudes de las mujeres frente a intervenciones médicas relacionadas con la salud reproductiva sorprenden⁸⁰.

Compensación de riesgos

Tampoco se sabe cuál será la influencia que saberse vacunada tendrá en la conducta sexual. El posible efecto de que una adolescente, tras saber que ha recibido una costosa vacuna, pueda sentirse ya «blindada» frente a la adquisición futura de cualquier infección de transmisión sexual (ITS) y deje de tomar precauciones en sus relaciones sexuales se ha puesto bastantes veces de relieve^{4,46,81,82}. Se ha argumentado que este efecto negativo no será importante porque hay muchos factores que influyen en la decisión de comenzar las relaciones sexuales, o de cambiar de pareja, y que el miedo a contraer una ITS no es una razón prioritaria⁸³. Este argumento también se usó para defender que las campañas basadas sólo en la promoción de preservativos no incrementarían las ITS⁸⁴. Sin embargo, los datos disponibles en España respecto a las ITS bacterianas, el crecien-

to de los embarazos imprevistos y los abortos coincidiendo con un gran incremento del uso de preservativos, sin haberse acompañado su promoción de campañas que simultáneamente fomenten el retraso responsable de relaciones o la monogamia⁸⁵, son muy elocuentes. En efecto, el uso del preservativo en relaciones sexuales en adolescentes españoles de 15-18 años (85%) es muy alto en comparación con los otros 28 países que participaron en el estudio internacional de conductas escolares relacionadas con la salud (Health Behaviour in School-Aged Children, HBSC)⁸⁶. Sin embargo, tan alto uso de preservativo no ha impedido que nuestras tasas de embarazos en adolescentes, abortos e ITS sigan creciendo imparablemente. Por ejemplo, los nacimientos de madres de 17 años o menos han aumentado año tras año, desde 3.764 en 2002 a 4.119 en 2005⁸⁷. La tasa de abortos ha pasado de 5,7 por mil a 9,6 por mil entre 1996 y 2005, y donde más ha crecido es precisamente en menores de 20 años⁸⁸. El índice epidémico de la sífilis fue de 1,81 y el de la gonococia de 1,44 en el año 2006, el último disponible⁸⁹. No son precisamente datos alentadores.

Es conocida la tendencia de los vacunados a generalizar su protección creyéndose protegidos por más antígenos de los que en realidad han recibido⁴. De hecho, se ha conjeturado que, teóricamente, incluso si se pudiese disponer de una futura vacuna contra el VIH que no fuese el 100% efectiva, su resultado podría ser contraproducente por el efecto de «compensación de riesgos», al creerse el vacunado ya completamente protegido^{84,90}. En este sentido parece dirigirse el último informe de ONUSIDA (Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida)⁹¹ al otorgar prioridad a los cambios de comportamiento, fijándose en 2 indicadores: el retraso de la edad de inicio de las relaciones sexuales y la monogamia mutua. Países como Uganda, Kenia y Zimbabue, que han promocionado estos aspectos, son los que han conseguido claramente frenar la epidemia del VIH/sida. Al introducir la vacuna contra el VPH no debería omitirse la educación sobre estos 2 aspectos, que protegen frente a un espectro más amplio de ITS, pero parece que no se ha hecho un esfuerzo especial en esa línea.

El hecho es que se ignora si en nuestro país la vacunación perjudicará los patrones de conducta sexual de las adolescentes. Si se consideran no sólo los VPH-16 y 18, sino el conjunto de todas las ITS, unido al problema de los embarazos en adolescentes y al del aborto, el posible efecto indeseable de que las vacunadas se descuiden en su conducta sexual sería claramente perjudicial, arrojando un balance global negativo para una vacuna de altísimo precio. Es obvio que esta posibilidad no deseada requiere valorarse con la máxima prudencia y reunir para ello los mayores elementos de juicio posibles.

Problemas de aceptabilidad y desinformación en nuestra población

Parece escasa la formación en la población española general sobre el VPH y la vacuna. Y sobre todo se echan en falta evaluaciones objetivas de los conocimientos y creencias que tiene la población sobre este tema. No es tan fácil vender a la población general la idea de que necesita una vacuna frente a una posible ITS futura, que previsiblemente será consecuencia de su comportamiento (o del de su pareja). Una posible barrera percibida para no entrar en un programa de vacunaciones es que las chicas no quieren que las vean como promiscuas (o sus padres no quieren que las vean como tales)⁴⁶. Esto es todavía más problemático cuando se trata de chicas prepúberes. Según estimaciones procedentes de EE.UU., sólo dos terceras partes de las madres

estarían dispuestas a vacunar a sus hijas contra el VPH. Las madres que no aceptaban la vacuna aducían los posibles efectos adversos desconocidos o que sus hijas no eran sexualmente activas⁹². En un estudio británico, la opinión no era tan favorable y uno de los motivos de las madres era la preocupación de que vacunar a sus hijas pudiese inducir las a la promiscuidad⁹³.

¿Hay una epidemia de papiloma o cáncer de cérvix en España?

España destaca por su bajo riesgo de infección por el VPH, y también históricamente se ha caracterizado por tener baja incidencia del cáncer cervical²⁰. En estudios de prevalencia en España no sólo llama la atención la bajísima prevalencia de infección por el VPH (3%), sino también el hecho de que a veces el ser extranjera aparece como factor de riesgo, con una OR muy alta (8,1), por encima de ser divorciada (OR = 6,1) o tener más de una pareja sexual (OR = 2,6)^{43,94}. Estudios comparativos internacionales encuentran sólo un 1,4% de prevalencia para España, una de las más bajas del mundo⁹⁵. Contrasta con las prevalencias de países de nuestro entorno como los Países Bajos (5%), el Reino Unido (6%), Alemania (8%), Italia (9%), Francia (15%) o Dinamarca (18%)⁹⁶. Es menos justificable un programa de vacunación cuanto menor es el riesgo de infección. Este razonamiento se hace más concluyente cuando la vacuna es de alto coste. En cualquier caso, no serían directamente extrapolables a España las evaluaciones económicas realizadas en otros países con alta prevalencia de la infección por el VPH, como es el caso de EE.UU., con más del 22% de prevalencia⁹⁶, y tampoco es un argumento válido aducir que otros países ya han introducido la vacuna, pues éstos tienen mayores tasas de infección que nosotros. Lo indudable es que hace falta adecuar las políticas vacunales a la situación epidemiológica local y adaptar los estudios de evaluación económica a la realidad de nuestro país.

¿Cuál de las 2 vacunas disponibles es preferible?

Se ignora si las 2 vacunas disponibles son intercambiables. Posiblemente se establezca competencia entre ambas. Tal competencia ayudaría a bajar los precios, y resulta intrigante para el contribuyente por qué en varias comunidades autónomas no se ha esperado a que hubiese competencia entre ambas empresas para negociar un precio menor.

Aprobaciones (y desaprobaciones) por sociedades y agencias

En la tabla 2 se sintetizan las ventajas y limitaciones de las vacunas contra el VPH. El balance es difícil y una argumentación habitual es la aprobación por sociedades científicas y agencias evaluadoras. La Food and Drug Administration norteamericana aprobó el uso de la vacuna en junio de 2006. En el mismo mes fue emitida también la recomendación positiva del Advisory Committee on Immunization Practices de los Centers for Disease Control de Atlanta. Son buenas garantías, pero la situación epidemiológica española es diferente. El documento de consenso en España (31 de enero de 2007) está firmado por los representantes de 8 sociedades españolas (Citología, Pediatría, Vacunología, Ginecología-Obstetricia, Medicina Preventiva, Oncología, Asociación Española contra el Cáncer, Patología Cervical-Colposcopia). No obstante, otras sociedades, como la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, la Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria y la Asociación para

TABLA 2

Ventajas y limitaciones de la vacuna contra el virus del papiloma humano

<p>Ventajas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alta inmunogenicidad (100%) 2. Posible protección cruzada frente al VPH-31 y VPH-45 3. Alta eficacia (casi el 100%) frente a las lesiones (neoplasia intraepitelial cervical/adenocarcinoma in situ) por VPH-16 y VPH-18 4. Disponibilidad de grandes ensayos de muy alta calidad metodológica 5. Excelentes datos de seguridad 6. Aprobación por las principales agencias reguladoras 7. Consensos favorables de la mayoría de las sociedades científicas <p>Limitaciones</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Es ineficaz en mujeres previamente infectadas por el VPH-16 o VPH-18 2. Se trata de una vacuna incompleta, por faltarle eficacia frente a otros tipos de VPH 3. Posible potenciación de otros VPH por desplazamiento del nicho ecológico 4. La vacunación asume el supuesto de que habrá conductas futuras de riesgo 5. Posible efecto poblacional paradójico por «compensación de riesgos» 6. No permite prescindir del cribado 7. Problemas de aceptabilidad por tratarse de una infección de transmisión sexual 8. Desconocimiento de los efectos poblacionales de una vacunación masiva contra el VPH 9. Algunas sociedades profesionales no han sido consultadas o son reticentes 10. Todos los grandes ensayos disponibles han sido financiados por la industria 11. Alto coste: la vacuna es más cara que la suma de todo el calendario vacunal

VPH: virus del papiloma humano.

la Defensa de la Sanidad Pública, se han manifestado en contra. En el proceso de consenso tampoco se incluyó, como hubiese sido lógico, a la Sociedad Española de Epidemiología.

Financiación de la investigación por la industria

Una limitación frecuentemente atribuida a la vacuna es que todos los ensayos disponibles han estado financiados por la industria que se beneficiará de la introducción de la vacuna en el calendario^{8,16,97-100}. La prudencia obligaría a esperar a los resultados de ensayos con financiación independiente.

Vacuna contra el papiloma y vacuna contra la hepatitis B

Un argumento atractivo para defender la vacunación universal es tomar ejemplo de lo que sucedió con la hepatitis B. Inicialmente el programa de vacunación contra el VHB fue restrictivo, limitado a personas de alto riesgo, pero sólo la vacunación temprana, en la infancia, obtuvo logros contundentes. Por otra parte, la introducción precoz de vacunas en el calendario, incluso en una situación de incertidumbre, podría constituir una política previsoras. La creciente precocidad en el inicio de las relaciones sexuales se supone que redundará en mayor número medio de parejas y en incrementos futuros de las infecciones por el VPH. Vacunar ahora a las preadolescentes evitaría muchas de esas infecciones en el futuro, pero se da por hecho que no hay otra opción. Con todo, lo cierto es que hay grandes diferencias entre la infección por el VHB y la infección por el VPH (tabla 3). Un punto clave es que el VHB se puede adquirir más fácilmente que el VPH por vías no sexuales (vertical, convivencia cercana, pequeñas heridas en piel y mucosas, pin-

TABLA 3

Similitudes y diferencias entre la vacuna contra el virus del papiloma humano y la vacuna contra el virus de la hepatitis B

<p>Similitudes entre ambos virus</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Transmisión sexual predominante 2. Máxima incidencia de infecciones tras la adolescencia 3. Poder oncogénico 4. Frecuente curso asintomático en la infección aguda 5. Algunos grupos de mayor riesgo suelen tener menor acceso a la vacuna 6. Se requieren 3 dosis de vacuna a 0, 1 y 6 meses <p>Diferencias</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. La adquisición no sexual es relevante en el VHB 2. Cuanto más precoz sea la infección por el VHB, peores consecuencias tendrá 3. La infección por el VHB en recién nacidos conlleva gran elevación del riesgo 4. Pasó mucho tiempo desde que se dispuso de la vacuna VHB hasta hacerla universal 5. Con el VHB hay menos problemas de competencia por el nicho ecológico 6. Hay un mejor conocimiento de la respuesta inmunológica en el VHB 7. La inmunidad en el VPH es mucosa, no hay diseminación hemática 8. Sólo alrededor de un 50% de infectados por el VPH desarrollan anticuerpos

VHB: virus de la hepatitis B; VPH: virus del papiloma humano.

chazos accidentales). En cambio, para el VPH la importancia decisiva y casi única la tiene la transmisión sexual (con o sin penetración). Esto marca una clara diferencia en cuanto a quién necesita recibir una vacuna para protegerse y hace que la analogía no sea tan directa. Otra diferencia radical es que la edad a la que se contrae la infección por el VHB marca decisivamente la gravedad de sus consecuencias: a menor edad de adquisición, mayor probabilidad de convertirse en portador crónico. Aunque sólo el 5% de los adultos con hepatitis aguda por el VHB desarrolla enfermedad hepática crónica, el porcentaje es muy superior en recién nacidos y niños (se estima que la evolución de infección aguda a crónica por el VHB es aproximadamente del 90% en la infección de adquisición perinatal). Esto es diferente en la infección por el VPH, donde el riesgo de infección antes de la adolescencia es prácticamente nulo. La vacuna contra el VHB se administró sólo a grupos específicos de la población antes de hacerla universal e introducirla en el calendario vacunal; esto permitió aprender mejor sus ventajas y limitaciones, y a valorar a largo plazo su efectividad y seguridad. No parece que éste sea el camino que se esté recorriendo con la vacuna contra el VPH.

Conclusión

Se han expuesto más motivos y razones para la prudencia que para el optimismo. Quizá hemos hecho especial hincapié en la prudencia porque ya ha habido muchas voces que han proporcionado razones para el optimismo. Lo ideal sería tener unas y otras razones en cuenta y ponderarlas con sosiego. En definitiva, no se descarta que la vacuna pueda aportar beneficios, pero parece haber buenos motivos para adoptar una actitud mucho más cauta y meditada antes de generalizar su uso en nuestro país y de financiarla con fondos públicos.

Agradecimientos

Agradecemos a Gonzalo Herranz, Miguel Delgado-Rodríguez, Francisco Guillén-Grima, Jesús Castilla, María Seguí-Gómez, Guillermo López, Miguel Ruiz-Canela, Almudena Sánchez-Villegas, Álvaro Alonso, Gabriel Reina y Cristina López del Burgo los comentarios y sugerencias que nos han hecho sobre versiones previas de este manuscrito y que nos han ayudado a mejorarlo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aslam F, Qayyum MA. Catastrophic failures of public health. *Lancet*. 2004;363:1553.
- Sturm LA, Mays RM, Zimet GD. Parental beliefs and decision making about child and adolescent immunization: from polio to sexually transmitted infections. *J Dev Behav Pediatr*. 2005;26:441-52.
- Martínez-González MA, De Irala J. Medicina preventiva y fracaso clamoroso de la salud pública: llegamos mal porque llegamos tarde. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:656-60.
- Zimmerman RK. Ethical analysis of HPV vaccine policy options. *Vaccine*. 2006;24:4812-20.
- Mays RM, Sturm LA, Zimet GD. Parental perspectives on vaccinating children against sexually transmitted infections. *Soc Sci Med*. 2004; 58: 1405-13.
- Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55:244-65.
- Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol*. 2003;157:218-26.
- Rambout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2007;177:469-79.
- Álvarez-Dardet C, Márquez Calderón S, González López-Valcarcel B, Taboada L, Hernández-Aguado I, Porta M. Razones para no decidir con prisas. *El País*. 6/11/2007.
- Segura A. Los pros y contras de una vacuna. *El País*. 11/09/2007.
- Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. La epidemiología de la infección por VPH y del cáncer de cérvix en España no requiere una intervención sanitaria inmediata [consultado 05/12/2007]. Disponible en: www.semefyc.es
- Razones para una moratoria en la aplicación de la vacuna del virus del papiloma humano en España. Disponible en: www.caps.pangea.org/declaracion/completa.php
- Lippman A, Melnychuk R, Shimmin C, Boscoe M. Human papillomavirus, vaccines and women's health: questions and cautions. *CMAJ*. 2007; 177:484-7.
- CDC. Quadrivalent human papillomavirus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56:1-23.
- Villa LL. Prophylactic HPV vaccines: reducing the burden of HPV-related diseases. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 1:23-8.
- The Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet*. 2007;369:1861-8.
- Fusté P, Carreras R, López-Yarto MT. Vacunas preventivas frente al virus del papiloma humano y cáncer de cérvix. *Med Clin (Barc)*. 2007; 128:735-40.
- Brisson M, Van de Velde N, De Wals P, Boily MC. Estimating the number needed to vaccinate to prevent diseases and death related to human papillomavirus infection. *CMAJ*. 2007;177:464-8.
- Gostin LO, DeAngelis CD. Mandatory HPV vaccination: public health vs private wealth. *JAMA*. 2007;297:1921-3.
- Navarro-Alonso JA, Bernal-González PJ, Pérez-Martín JJ. Interrogantes en la introducción de la vacuna frente al virus del papiloma humano en los calendarios sistemáticos. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:55-60.
- Kahn JA, Burk RD. Papillomavirus vaccines in perspective. *Lancet*. 2007;369:2135-7.
- Kulasingam SL, Myers ER. Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA*. 2003;290:781-9.
- Kulasingam S, Connelly L, Conway E, Hocking JS, Myers E, Regan D, et al. A cost-effectiveness analysis of adding a human papillomavirus vaccine to the Australian National Cervical Cancer Screening Program. *Sex Health*. 2007;4:165-75.
- Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, Wright TC, Bosch FX, et al. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:604-15.
- Van de Velde N, Brisson M, Boily MC. Modeling human papillomavirus vaccine effectiveness: quantifying the impact of parameter uncertainty. *Am J Epidemiol*. 2007;165:762-75.
- Vilaplana E, Bernaola E, Rodrigo C, Gil A, Vidart JA, De Juanes JR, et al. Vacunas profilácticas frente al VPH. Documento de consenso de las Sociedades Científicas [consultado 05/12/2007]. Disponible en: www.vacunasaep.org
- Zimet G, Perkins S, Sturm L, Bair R, Juliar B, Mays R. Predictors of STI vaccine acceptability among parents and their adolescent children. *J Adolesc Health*. 2005;37:179-86.
- De Soto J. Should HPV vaccination be mandatory? Should we force drug therapy because patients might get the disease based on future behaviour? *J Fam Pract*. 2007;56:267-8.
- Sawaya GF, Smith-McCune K. HPV vaccination – More answers, more questions. *N Engl J Med*. 2007;356:1991-3.
- Velasco J, Pérez C. Historia natural. En: Alba A, Bosch FX, Castellsagué X, Junquera M, Muñoz N, Pérez C, et al, editores. La infección por VPH. Barcelona: Roche Diagnostics; 2007. p. 27-36.
- Raffle AE. Challenges of implementing human papillomavirus (HPV) vaccination policy. *BMJ*. 2007;335:375-7.
- Baden LR, Curfman GD, Morrissey S, Drazen JM. Human papillomavirus vaccine – opportunity and challenges. *N Engl J Med*. 2007;356: 1990-1.
- Hughes JP, Garnett GP, Koutsky L. The theoretical population-level impact of a prophylactic human papillomavirus vaccine. *Epidemiology*. 2002; 13:631-9.
- Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:11-25.
- Trottier H, Franco EL. Human papillomavirus and cervical cancer: burden of illness and basis for prevention. *Am J Manag Care*. 2006;17: S462-S72.
- Wright TC, Van Damme P, Schmitt HJ, Meheus A. HPV vaccine introduction in industrialized countries. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:122-31.
- Wright TC, Bosch FX, Franco EL, Cuzick J, Schiller JT, Garnett GP, et al. HPV vaccines and screening in the prevention of cervical cancer; conclusions from a 2006 workshop of international experts. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:251-61.
- Muñoz N, Castellsagué X, De González AB, Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:1-10.
- Schiffman M, Castle PE, Jerónimo J, Rodríguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007;370:890-907.
- Kahn JA, Bernstein DL. Human papillomavirus vaccines and adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2005;17:476-82.
- Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 1:16-22.
- Comité Asesor Vacunal de la Asociación Española de Pediatría. Vacuna frente a papilomavirus humano [consultado 05/12/2007]. Disponible en: www.vacunasaep.org
- WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Summary report on HPV and cervical cancer statistics in Spain, 2007 [consultado 05/12/2007]. Disponible en: www.who.int
- Barricarte A, Gil-Setas A, Torroba L, Castilla J, Petit A, Polo I, et al. Enfermedad neumocócica invasiva en la población menor de 5 años de edad de Navarra (2000-2005): impacto de la vacuna conjugada. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:41-5.
- Barricarte A, Castilla J, Gil-Setas A, Torroba L, Navarro-Alonso JA, Irsarri F, et al. Effectiveness of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine: a population-based case-control study. *Clin Infect Dis*. 2007; 44:1436-41.
- Garnett GP, Wadell HC. Public health paradoxes and the epidemiological impact of an HPV vaccine. *J Clin Virol*. 2000;19:101-11.
- Liaw KL, Hildesheim A, Burk RD, Gravitt P, Wacholder S, Manos MM, et al. A prospective study of human papillomavirus (HPV) type 16 DNA detection by polymerase chain reaction and its association with acquisition and persistence of other HPV types. *J Infect Dis*. 2001;183:8-15.
- Sguanci L, Bagnoli F, Lio P. Modeling HIV quasispaces evolutionary dynamics. *BMC Evol Biol*. 2007;7 Suppl 2:5.
- Lipsitch M. Bacterial vaccines and serotype replacement: lessons from *Haemophilus influenzae* and prospects for *Streptococcus pneumoniae*. *Emerg Infect Dis*. 1999;5:336-45.
- De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, Zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004;324:17-27.
- Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, Diaz M, De Sanjosé S, Hammouda D. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer*. 2004;111: 278-85.
- Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 1:1-15.
- 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;348:518-27.
- Pagliusi SR, Dillner J, Pawlita M, Quint WG, Wheeler CM, Fergusson M. International standard reagents for harmonization of HPV serology and DNA assays-an update. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:193-200.
- Organización Mundial de la Salud. Human papillomavirus and HPV vaccines: technical information for policy-makers and health professionals [consultado 05/12/2007]. Disponible en: www.who.int
- Cutts FT, Franceschi S, Goldie S, Castellsagué X, De Sanjosé S, Garnett G, et al. Human papillomavirus and HPV vaccines: a review. *Bull World Health Organ*. 2007;85:719-25.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403.
- Burchell AN, Winer RL, De Sanjosé S, Franco EL. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:52-61.
- Zimet GD, Liddon N, Rosenthal SL, Lazcano-Ponce E, Allen B. Psychosocial aspects of vaccine acceptability. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3: 201-9.
- Organización Mundial de la Salud. Global strategy for the prevention and control of sexually transmitted infections: 2006-2015 [consultado 05/12/2007]. Disponible en: www.who.int
- Anhang R, Goodman A, Goldie SJ. HPV communication: review of existing research and recommendations for patient education. *CA Cancer J Clin*. 2004;54:248-59.

62. Kuehn BM. CDC panel backs routine HPV vaccination. *JAMA*. 2006; 296:640-1.
63. Colgrove J. The ethics and politics of compulsory HPV vaccination. *N Engl J Med*. 2006;355:2389-91.
64. Pollack AE, Balkin M, Edouard L, Cutts F, Broutet N. Ensuring access to HPV vaccines through integrated services: a reproductive health perspective. *Bull World Health Organ*. 2007;85:57-63.
65. Clifford GM, Goncalves MA, Franceschi S. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. *AIDS*. 2006;20: 2337-44.
66. Lehtinen M, Herrero R, Mayauid P, Barnabase R, Dillner J, Paavonen J, et al. Studies to assess the long-term efficacy and effectiveness of HPV vaccination in developed and developing countries. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:233-41.
67. De Irala J, Martínez-González MA, Guillén-Grima F. ¿Qué es una variable modificadora del efecto? *Med Clin (Barc)*. 2001;117:297-302.
68. Agosti JM, Goldie SJ. Introducing HPV vaccine in developing countries -Key challenges and issues. *N Engl J Med*. 2007;356:1908.
69. Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:28-41.
70. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Mortalidad por cáncer en España. Año 2005 [consultado 05/12/2007]. Disponible en: www.isciii.es
71. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology*. 2003;124:544-60.
72. Ladabaum U, Phillips KA. Colo-rectal cancer screening differential costs for younger versus older Americans. *Am J Prev Med*. 2006;30: 378-84.
73. Frazier AL, Colditz GA, Fuchs CS, Kuntz KM. Cost-effectiveness of screening for colo-rectal cancer in the general population. *JAMA*. 2000;284:1954-61.
74. Ladabaum U, Song K. Projected national impact of colo-rectal cancer screening on clinical and economic outcomes and health services demand. *Gastroenterology*. 2005;129:1151-62.
75. Betés M, Muñoz-Navas MA, Duque JM, Angós R, Macías E, Súbtil JC, et al. Use of colonoscopy as a primary screening test for colo-rectal cancer in average risk people. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:2648-54.
76. The Jordan Report 20th Anniversary: accelerated development of vaccines. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2002 [consultado 05/12/2007]. Disponible en: <http://www.niaid.nih.gov/dmid/vaccines/jordan20>
77. Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K, et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med*. 2007;357:1589-97.
78. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med*. 2007;357:1579-88.
79. Adams M, Jasani B, Fiander A. Human papillomavirus (HPV) prophylactic vaccination: challenges for public health and implications for screening. *Vaccine*. 2007;25:3007-13.
80. De Irala J, López del Burgo C, De Fez CM, Arredondo J, Mikolajczyk RT, Stanford JB. Women's attitudes towards mechanisms of action of family planning methods: survey in primary health centres in Pamplona, Spain. *BMC Womens Health*. 2007;7:10.
81. Zimet G, Mays R, Fortenberry JD. Vaccines against sexually transmitted infections: promise and problems of the magic bullets for prevention and control. *Sex Transm Dis*. 2000;27:49-52.
82. Kahn JA, Zimet GD, Bernstein DI, Riedesel JM, Lan D, Huang B, et al. Pediatricians' intention to administer human papillomavirus vaccine: the role of practice characteristics, knowledge, and attitudes. *J Adolesc Health*. 2005;37:502-10.
83. Lo B. HPV vaccine and adolescents' sexual activity. *BMJ*. 2006;332: 1106-7.
84. De Irala J, Hanley M, López C. Propóntelo, propónselo, evitar el sida. Madrid. Ediciones Internacionales Universitarias SA; 2006.
85. Underhill K, Operario D, Montgomery P. Systematic review of abstinence-plus HIV prevention programs in high-income countries. *PLoS Med*. 2007;4:e275.
86. Moreno Rodríguez MC, Muñoz Tinoco MV, Pérez Moreno PJ, Sánchez Queija I. Los adolescentes españoles y su salud. Resumen del estudio «Health Behaviour in School Aged Children» (HBSC-2002). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, Universidad de Sevilla; 2005. Véase también [consultado 07/12/2007]: <http://www.hbsc.org/downloads/IntReport04/Part3.pdf>
87. Instituto Nacional de Estadística. Interrupciones voluntarias del embarazo. Serie 1992-2005 [consultado 05/12/2007]. Disponible en: www.ine.es
88. Ministerio de Sanidad y Consumo. Interrupción voluntaria del embarazo. Datos definitivos correspondientes al año 2005 [consultado 05/12/2007]. Disponible en: www.msc.es
89. Servicio de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Comentario epidemiológico de las enfermedades de declaración obligatoria y sistema de información microbiológica. España. *Bol Epidemiol Sem*. 2006;14:256.
90. Blower SM, McLean AR. Prophylactic vaccines, risk behavior change, and the probability of eradicating HIV in San Francisco. *Science*. 1994; 265:1451-4.
91. ONUSIDA. AIDS epidemic update: December 2007 [consultado 05/12/2007]. Disponible en: www.unaids.org
92. Slomovitz BM, Sun CC, Frumovitz M, Soliman PT, Schmeler KM, Pearson HC, et al. Are women ready for the HPV vaccine? *Gynecol Oncol*. 2006;103:151-4.
93. Waller J, Marlow LA, Wardle J. Mothers' attitudes towards preventing cervical cancer through human papillomavirus vaccination: a qualitative study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:1257-61.
94. De Sanjosé S, Almirall R, Lloveras B, Font R, Díaz M, Muñoz N, et al. Cervical human papillomavirus infection in the female population in Barcelona, Spain. *Sex Transm Dis*. 2003;30:788-93.
95. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJ, Vaccarella S, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet*. 2005;366: 991-8.
96. Marzo-Castillejo M, Cierco Peguero P, Del Cura González I. Prevención del cáncer de cérvix. *Aten Primaria*. 2005;36:328-33.
97. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer*. 2006;95:1459-66.
98. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, 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;369:2161-70.
99. Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2006;107:18-27.
100. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. HPV Vaccine Study group. 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;367:1247-55.